

# VII. Hormones du cortex surrénalien - 1



## *Objectifs*

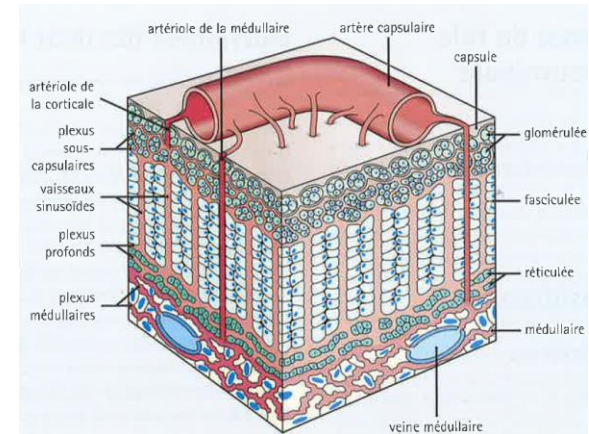
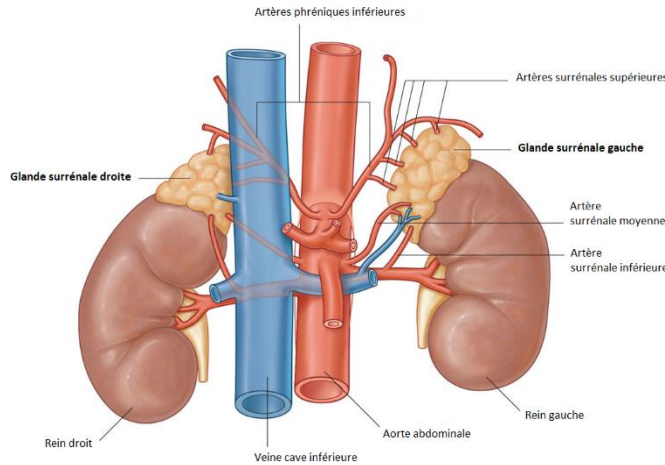
Après avoir précisé l'anatomie et l'histologie des glandes surrénales, nous étudierons la cortex surrénalien. La nature, la biosynthèse, la sécrétion, le métabolisme et les effets physiologiques des hormones corticostéroïdes seront abordés. Nous détaillerons plus particulièrement le glucocorticoïde principal, le cortisol, pour terminer ce cours en décrivant quelques aspects de physiopathologie liés à cette hormone.

- VII-1. Rappels morphologiques et histologiques
- VII-2. Biosynthèse des hormones corticostéroïdes
- VII-3. Mécanismes moléculaires de la régulation de la biosynthèse des corticostéroïdes
- VII-4. Glucocorticoïdes: cortisol, le glucocorticoïde principal - hormone du stress
  - VII-4-a. Actions du cortisol au niveau de l'organisme
    - VII-4-a-1. Actions du cortisol sur le métabolisme
    - VII-4-a-2. Actions des glucocorticoïdes sur les systèmes immunitaires et inflammatoire
    - VII-4-a-3. Actions du cortisol sur la croissance
    - VII-4-a-4 Actions permissives du cortisol
    - VII-4-a-5. Actions sur autres organes
  - VII-4-b. Action du cortisol au niveau cellulaire
  - VII-4-c. Transport et métabolisme du cortisol
  - VII-4-d. Régulation de la biosynthèse du cortisol
- VII-5. Pathologies
  - VII-5-a. Hypocortisolisme
  - VII-5-b. Hypercortisolisme

# Les glandes surrénales

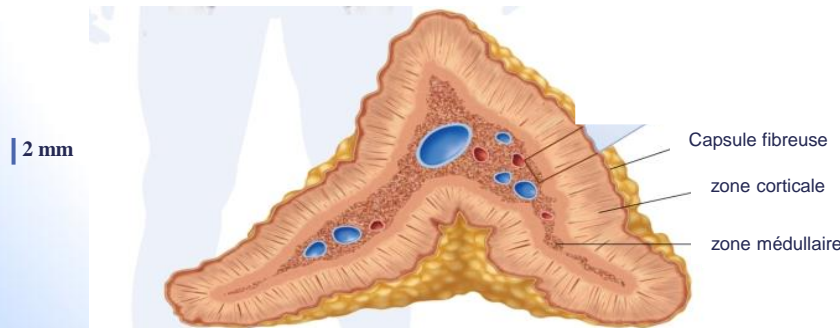
-Deux glandes jaunâtres situées de part et d'autre de la colonne vertébrale (T11,L1), dans une loge surrénale en rétropéritonéale sous le diaphragme

- Forme irrégulière, grossièrement triangulaire, aplatie d'avant en arrière (4,5 cm sur 3 cm, 0,9 cm d'épaisseur, 4 à 6 g)
- Vascularisation : artères surrénales (supérieure, moyenne (issues de l'aorte) inférieure (issues de l'artère rénale))
- Innervation par le plexus solaire du système sympathique (fibres préganglionnaires cholinergiques)

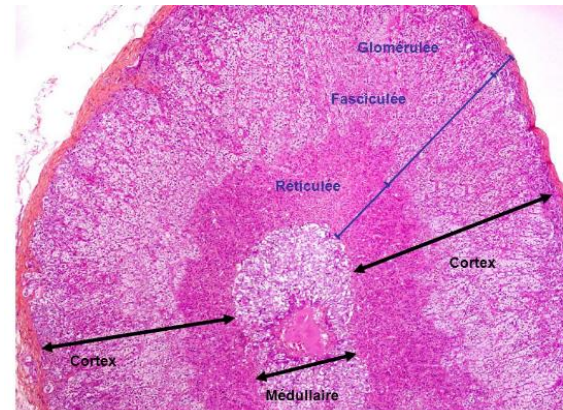


-Deux organes endocrines, embryologiquement (mésoderme et neuroectoderme), histologiquement et fonctionnellement différents :

- le cortex surrénal ou corticosurrénale (80% de la glande) => ablation totale et simultanée des 2 mortelles
- la médulosurrénale => destruction entraîne une baisse légère et transitoire de la PA



© 2010 Encyclopædia Britannica, Inc.



# Les hormones du cortex - les corticostéroïdes

Régulation:

- métabolisme
- réactions immunitaires et inflammatoires
- homéostasie électrolytique et hydrique
- production des hormones sexuelles

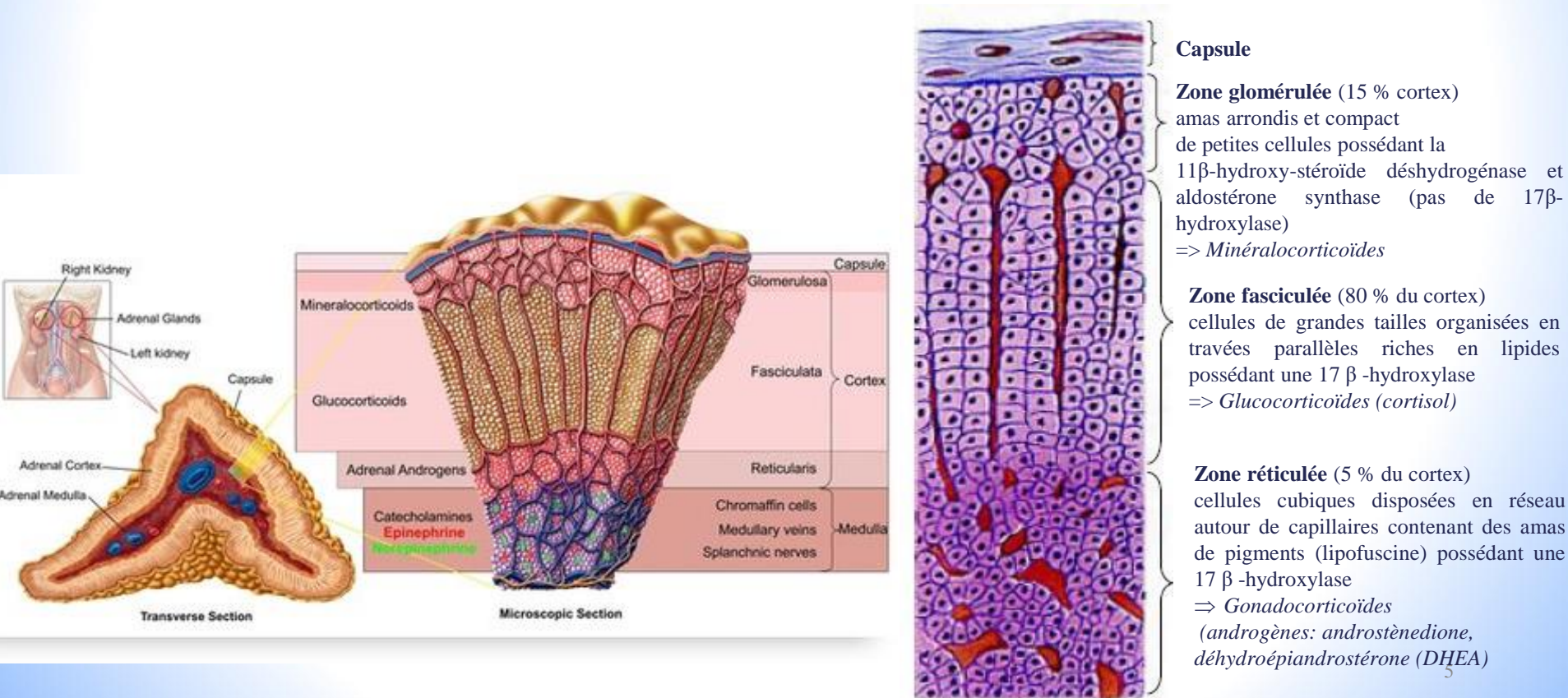
Les corticostéroïdes sont indispensables à l'organisme!

(contrairement aux hormones thyroïdiennes)

## VII-2. Biosynthèse des hormones corticostéroïdes

- La zone glomérulée - les minéralocorticoïdes (aldostérone)
- La zone fasciculée - les glucocorticoïdes (cortisol)
- La zone réticulée - les androgènes (DHEA et androstènedione)

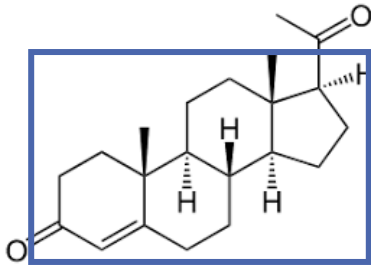
*Hypophysectomie* → atrophie des zones réticulée et fasciculée peu d'effets sur glomérulée



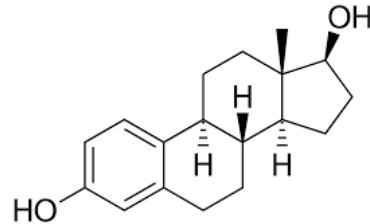
# Classes des stéroïdes

Toutes les hormones de la corticosurrénale dérivent du noyau cyclopentanoperhydrophénanthrénique à 17 C du **cholestérol**

hormones sexuelles féminines (ovaires)

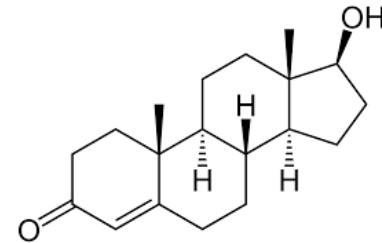


Progesterone (progestin)

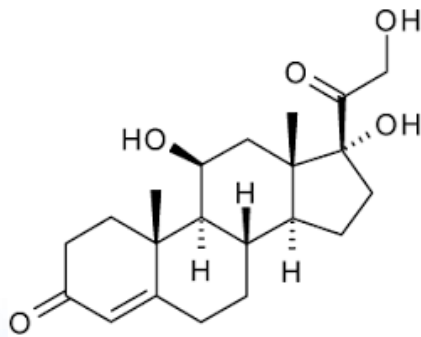


Estradiol (oestrogène)

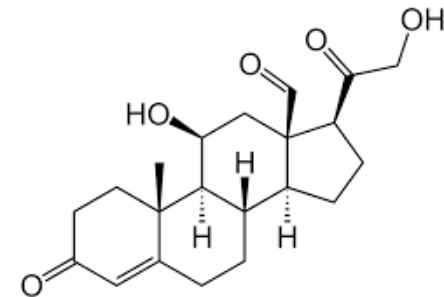
hormones sexuelles masculines (testicules)



Testosterone (androgènes)



Cortisol (glucocorticoides)

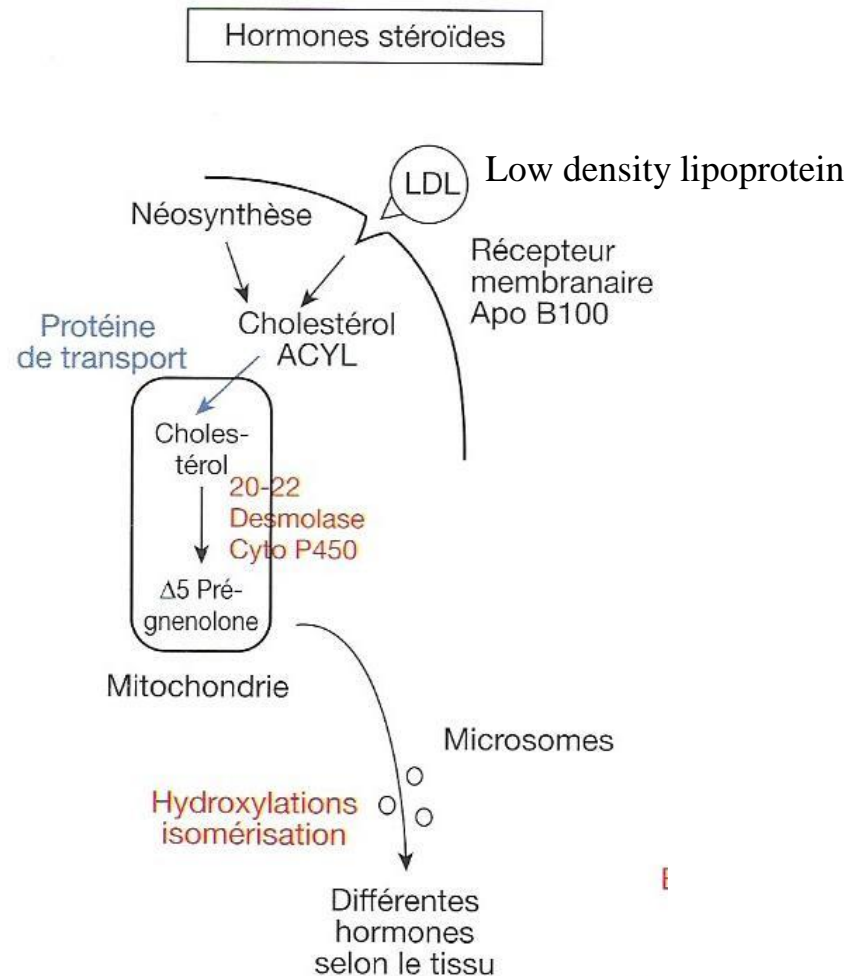


Aldostérone (minéralocorticoïde)

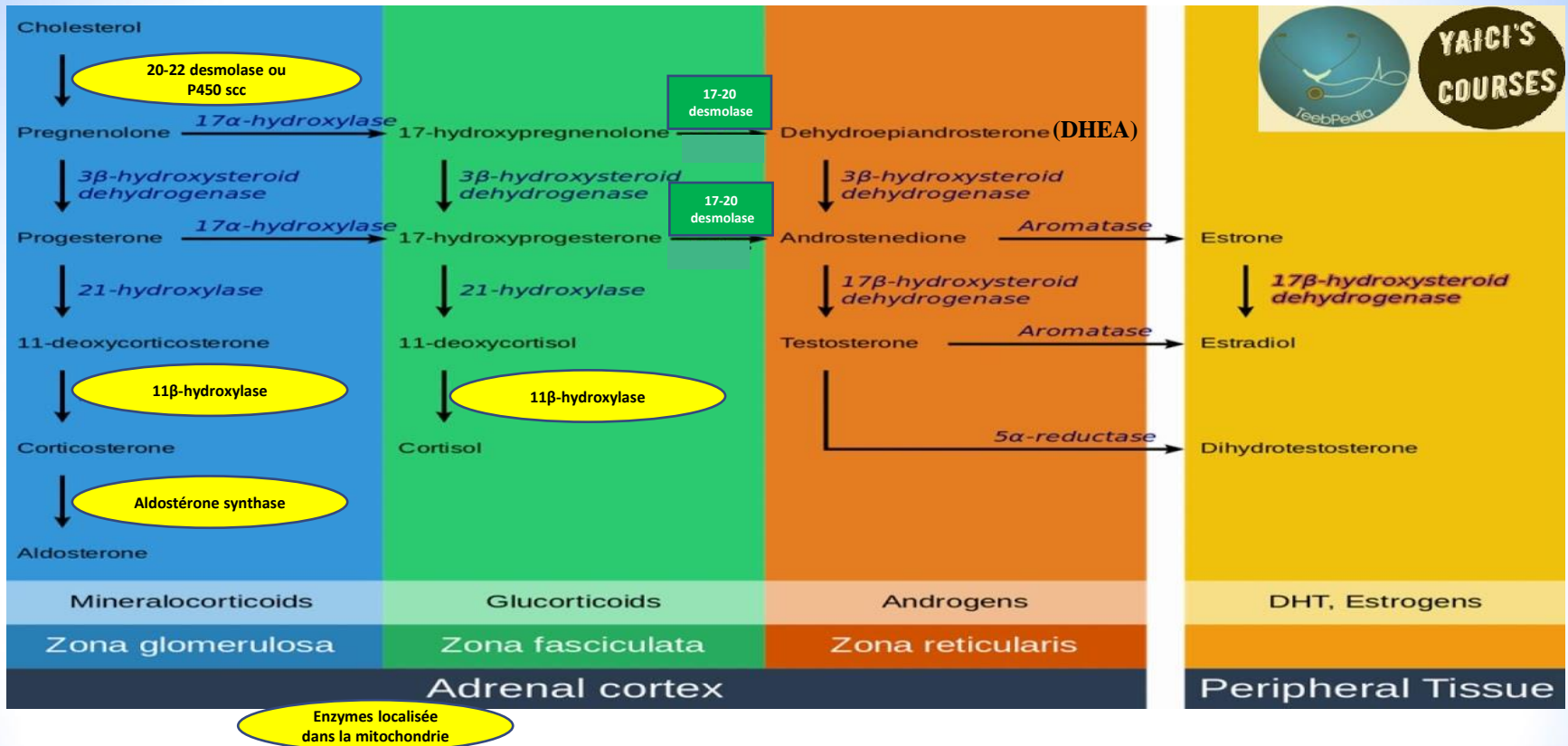
**=>Tous les stéroïdes sont hydrophobes et peu solubles dans l'eau (transporteurs)**

# Synthèse des hormones stéroïdes

1<sup>ère</sup> étape commune limitante = transformation du cholestérol en  $\Delta 5$ -prégnénolone



# Synthèse des hormones stéroïdes



## ➤ Etape limitante - la 20,22 desmolase (pas de stockage)

- Zone glomérulée => pas de 17-hydroxylase => progestérone
- Zone réticulée => 17,20-desmolase => androgènes

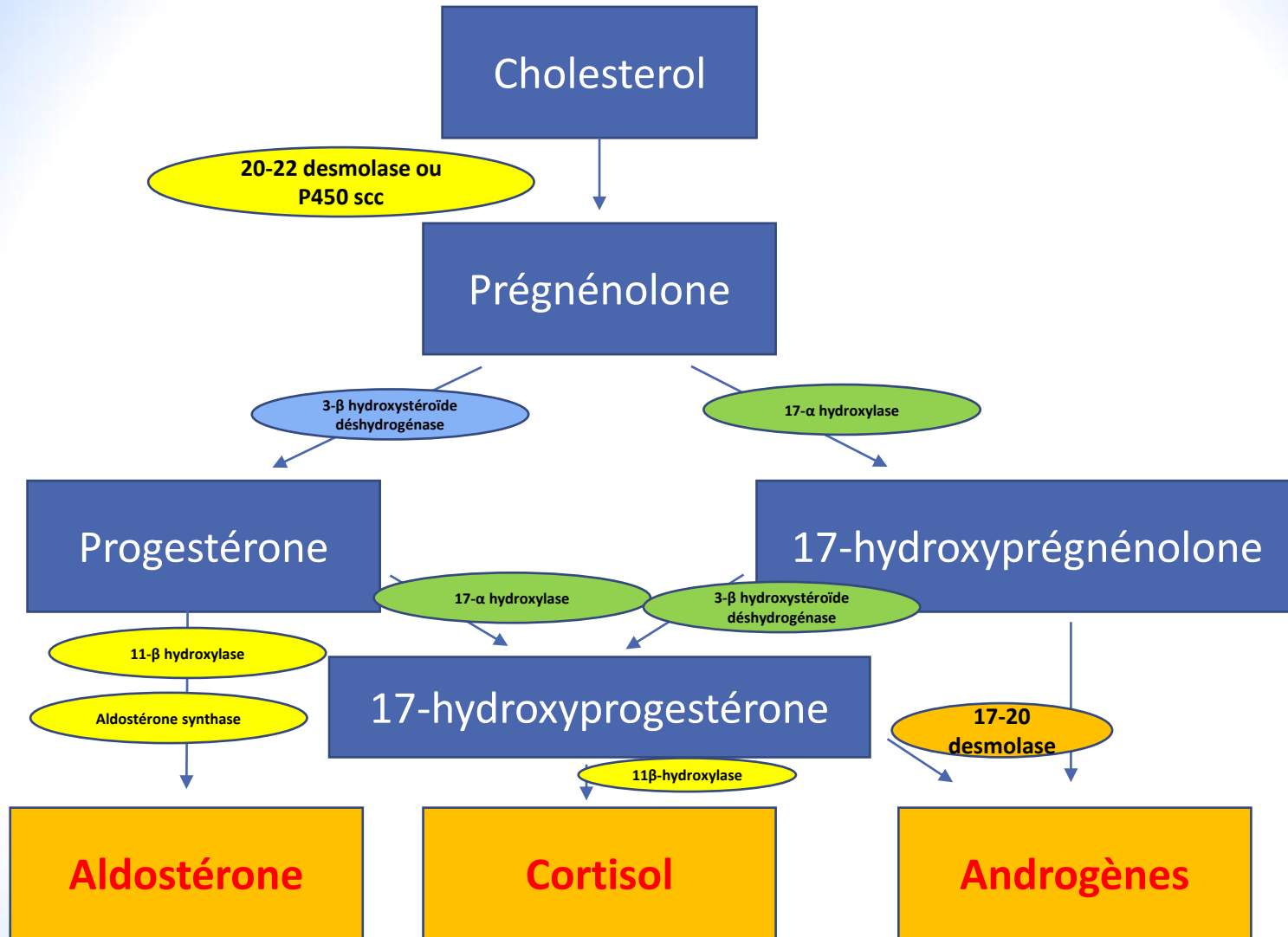
### Inhibiteurs:

*aminoglutéthimide* - au niveau de la desmolase (Orimetedene® Cytadren® Cancers du sein, prostate, adénomes surrénaux, hypercorticisme, syndrome de Cushing)

*métopirone* - au niveau de la 11-hydroxylation (spécifique pour le cortisol), Traitement des hypercorticismes indépendants de l'ACTH (syndrome de Cushing tumoral)



# Les étapes principales de la synthèse

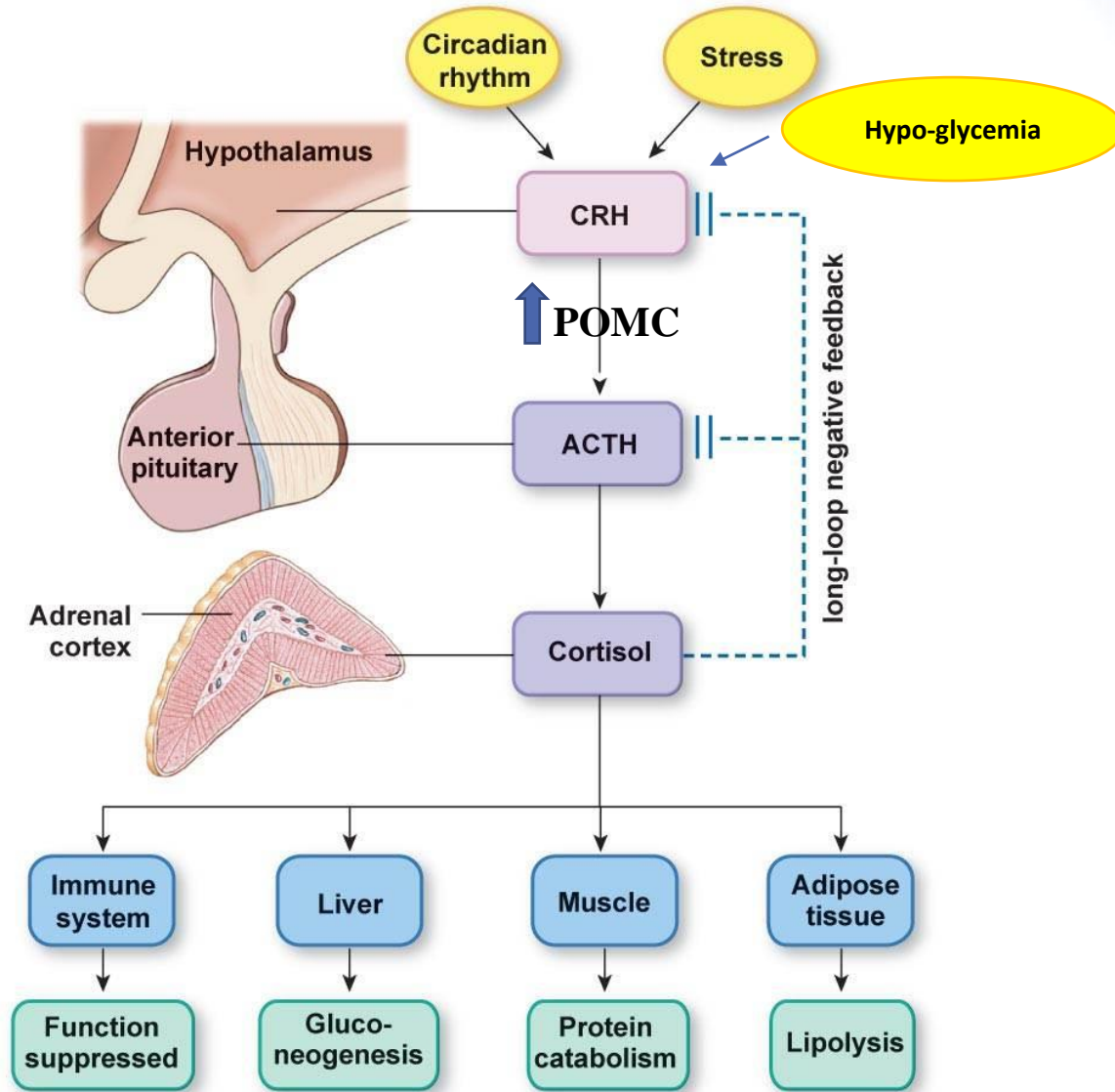


➤ Zone glomérulée =>pas de 17α-hydroxylase mais 3-β hydroxystéroïde déshydrogénase =>progestérone

➤ Zone fasciculée =>17α-hydroxylase =>Cortisol

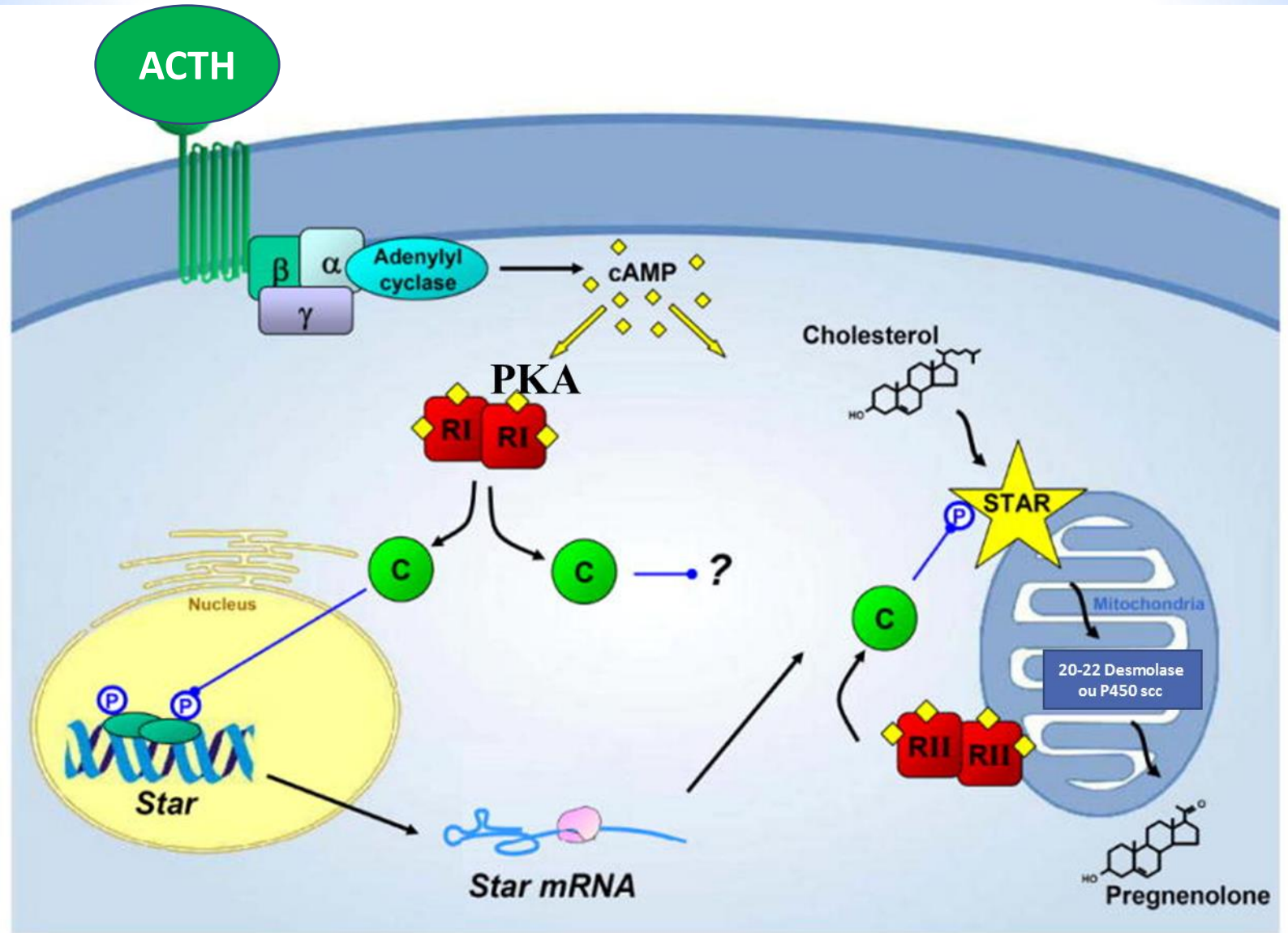
➤ Zone réticulée =>17,20-desmolase=>androgènes

# Régulation de la synthèse par l'ACTH



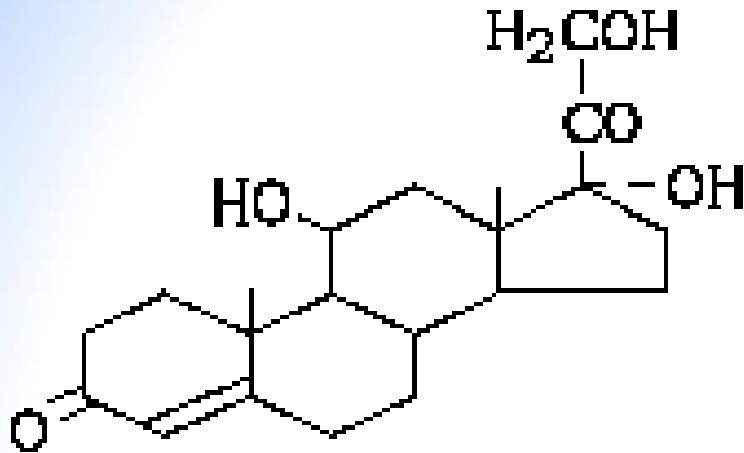
Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

# Régulation de la synthèse par l'ACTH

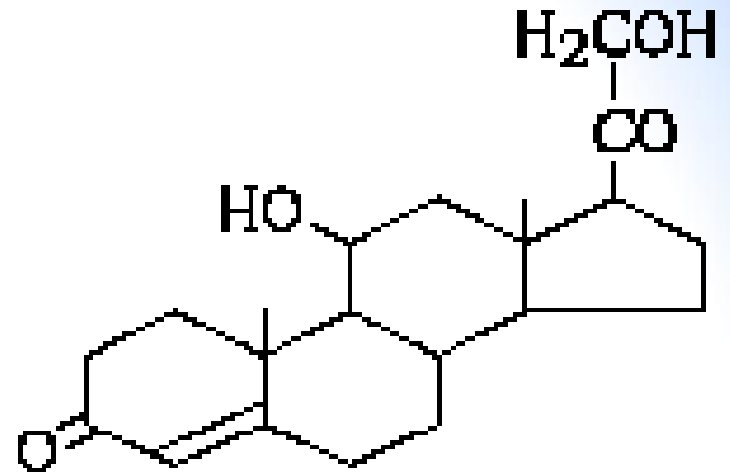


*Star*=Steroidogenic acute regulatory protein

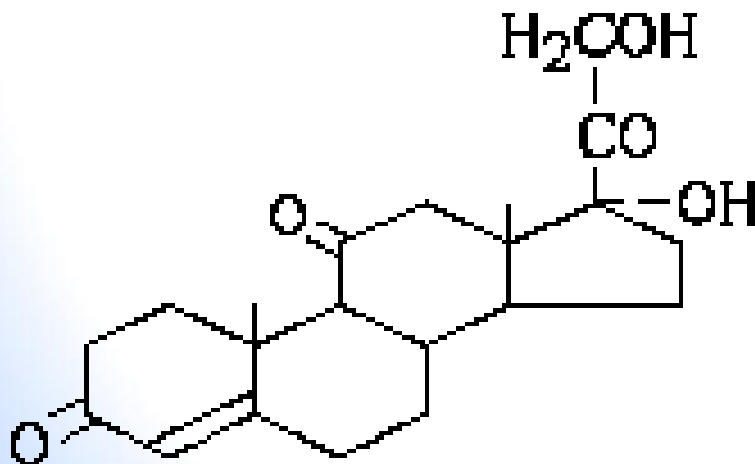
# La famille des glucocorticoïdes



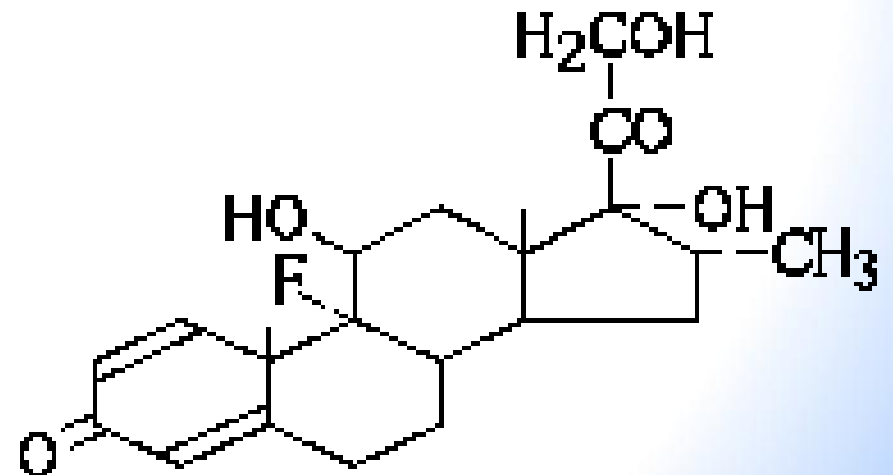
Cortisol



Corticostérone



Cortisone



Dexaméthasone (synthétique)

# VII-4. Glucocorticoïdes: cortisol, le glucocorticoïde principal - hormone du stress

## VII-4-a. Actions du cortisol au niveau de l'organisme

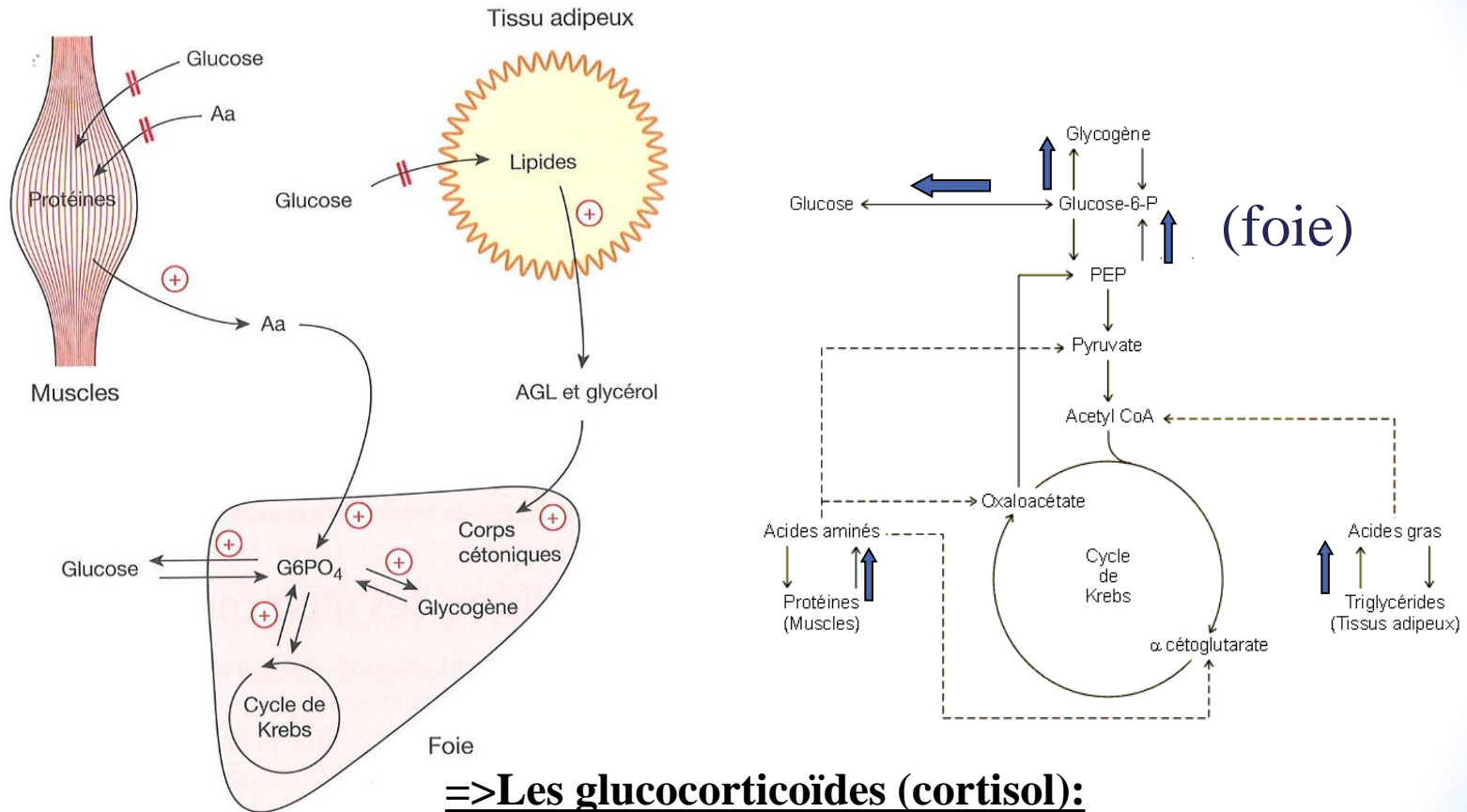
- 1) **Métabolismes** des glucides, des lipides et des protéines
- 2) **Systemes immunitaire et inflammatoire**
- 3) **Croissance** (frein (inhibe sécrétion de GH), inhibition des ostéoblastes)
- 4) **Action permissive** sur autres hormones (catécholamines)
- 5) **la synthèse du surfactant alvéolaire**

# VII-4-a-1. Actions du cortisol sur le métabolisme

95% activité des glucocorticoïdes => cortisol

-Métabolisme glucidique (↑glycémie)

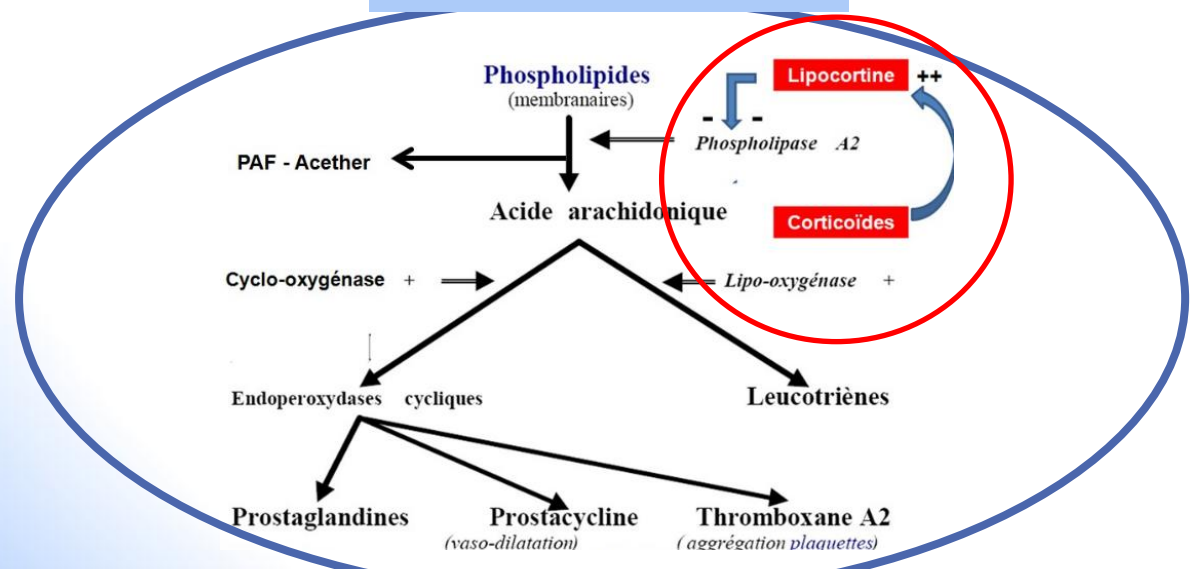
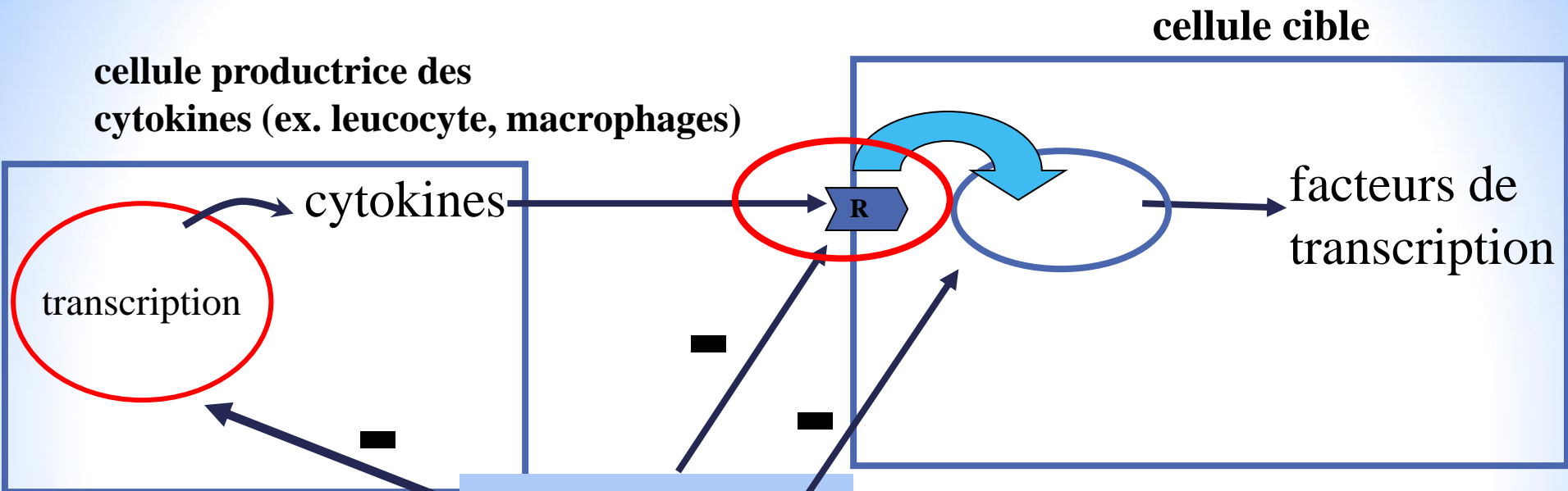
-résistance au stress



## =>Les glucocorticoïdes (cortisol):

- augmentent la production hépatique de Glc (néoglucogénèse)
- diminue la captation du Glc
- stimulent la lipolyse (lipase hormonosensible)
- augmentent le catabolisme des protéines musculaires

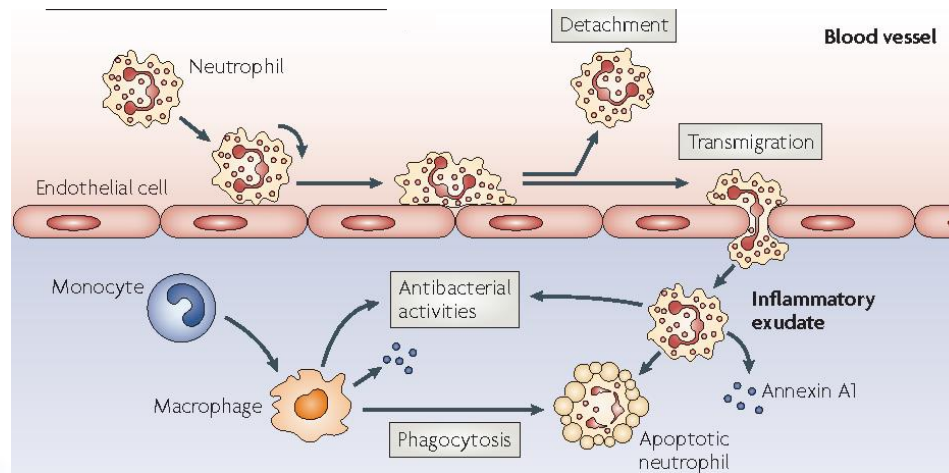
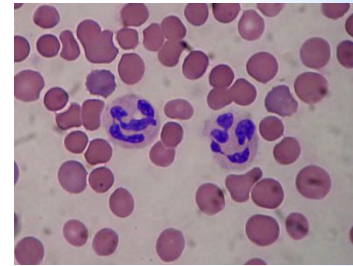
# VII-4-a-2. Actions des glucocorticoïdes sur les systèmes immunitaires et inflammatoires



**Cellule productrice des médiateurs inflammatoires (mastocytes, macrophages)**

## VII-4-a-2. Actions des glucocorticoïdes sur les systèmes immunitaires et inflammatoires

- Diminution de la fonction de présentation d'antigènes des macrophages
- Activation de la production d'IL-4 (cytokine anti-inflammatoire)
- Diminution de l'adhérence des leucocytes aux parois vasculaires
- Diminution des fonctions de phagocytose des polynucléaires neutrophiles
- Redistribution des lymphocytes T du secteur vasculaire vers les tissus (rate, poumons), responsable d'une lymphopénie transitoire.

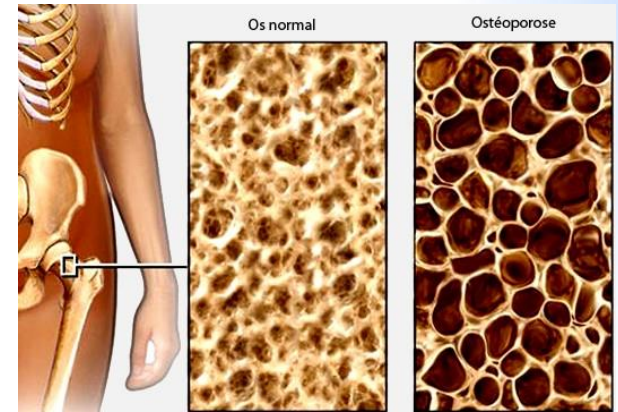




## VII-4-a-3. Actions du cortisol sur la croissance

- Effets inhibiteurs (effets sur fibroblastes, cellules épithéliales, tissus lymphoïdes, os)

- ↗ **catabolisme des protéines**
- ↗ **résorption des os**
- ↘ **absorption rénale et intestinale de  $\text{Ca}^{2+}$**
- ↘ (sécrétion de GH)



VII-4-a-4. Actions permissives du cortisol sur d'autres hormones (surtout sur les catécholamines)

- ↗ **réactivité vasculaire, fonctions cardiaque et pulmonaire**
- ↗ **ANP**
- ↘ **Vasopressine et TSH**



## VII-4-a-6. Actions du cortisol sur les autres organes

➤ Sur poumons

➤ Surfactant pulmonaire (développement fœtal)

➤ Sur SNC

➤ Appétit

➤ Sommeil paradoxal au profit du sommeil lent

➤ Modifications de l'humeur, psychoses, suicide, ➤ sensation fatigue

➤ Sur tube digestif

➤ Sécrétion gastriques acides

➤ Action oculaire

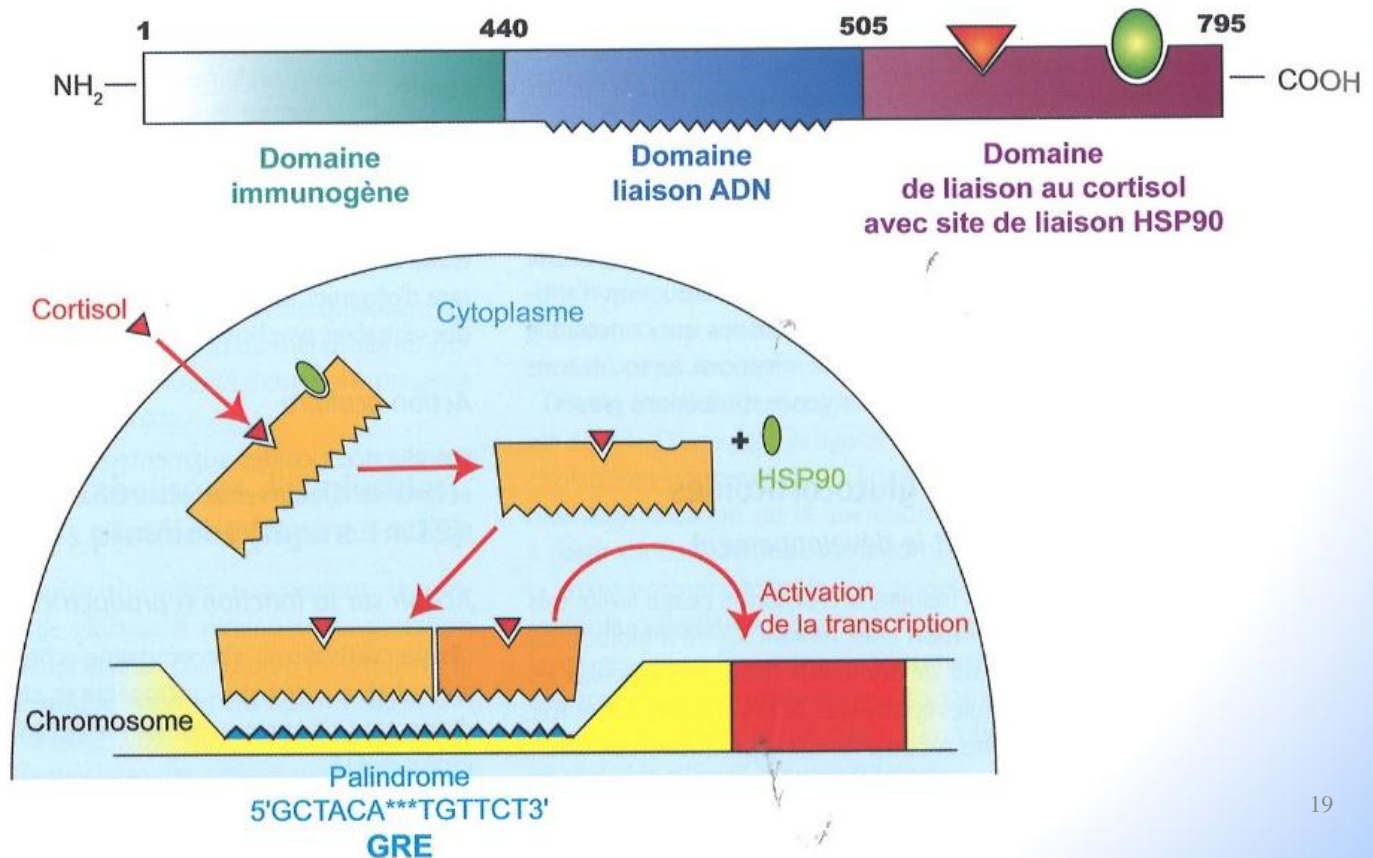
➤ Pression intraoculaire (cataracte)

➤ Fonction reproductrice

➤ Hypercorticosolisme=> anovulation et ➤ testostéronémie (inhibition LH)

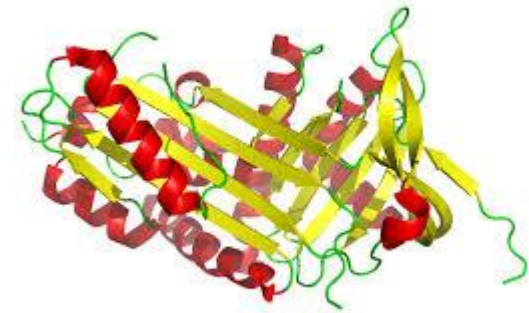
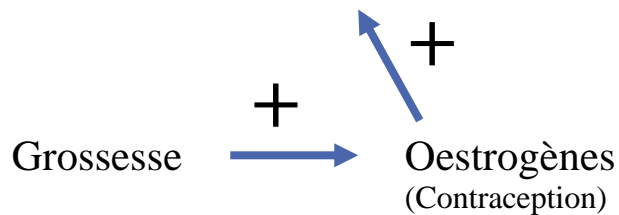
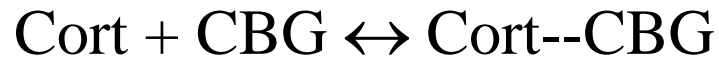
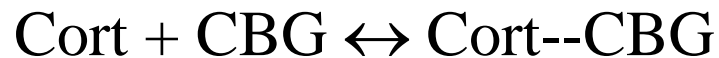
## VII-4-b. Action du cortisol au niveau cellulaire

- récepteur cytosolique
- complexe avec HSP 90, 70
- association avec l'hormone → déplacement des HSP
- dimérisation du récepteur dans le noyau
- fixation sur les sites spécifiques (HRE, *hormone response elements*) de l'ADN
- *par rapport au récepteur des hormones thyroïdiennes:*
  - 1) est lié avec HSP, 2) existe en état libre dans le cytosol, 3) ne peut pas se lier à l'ADN en l'absence d'hormone



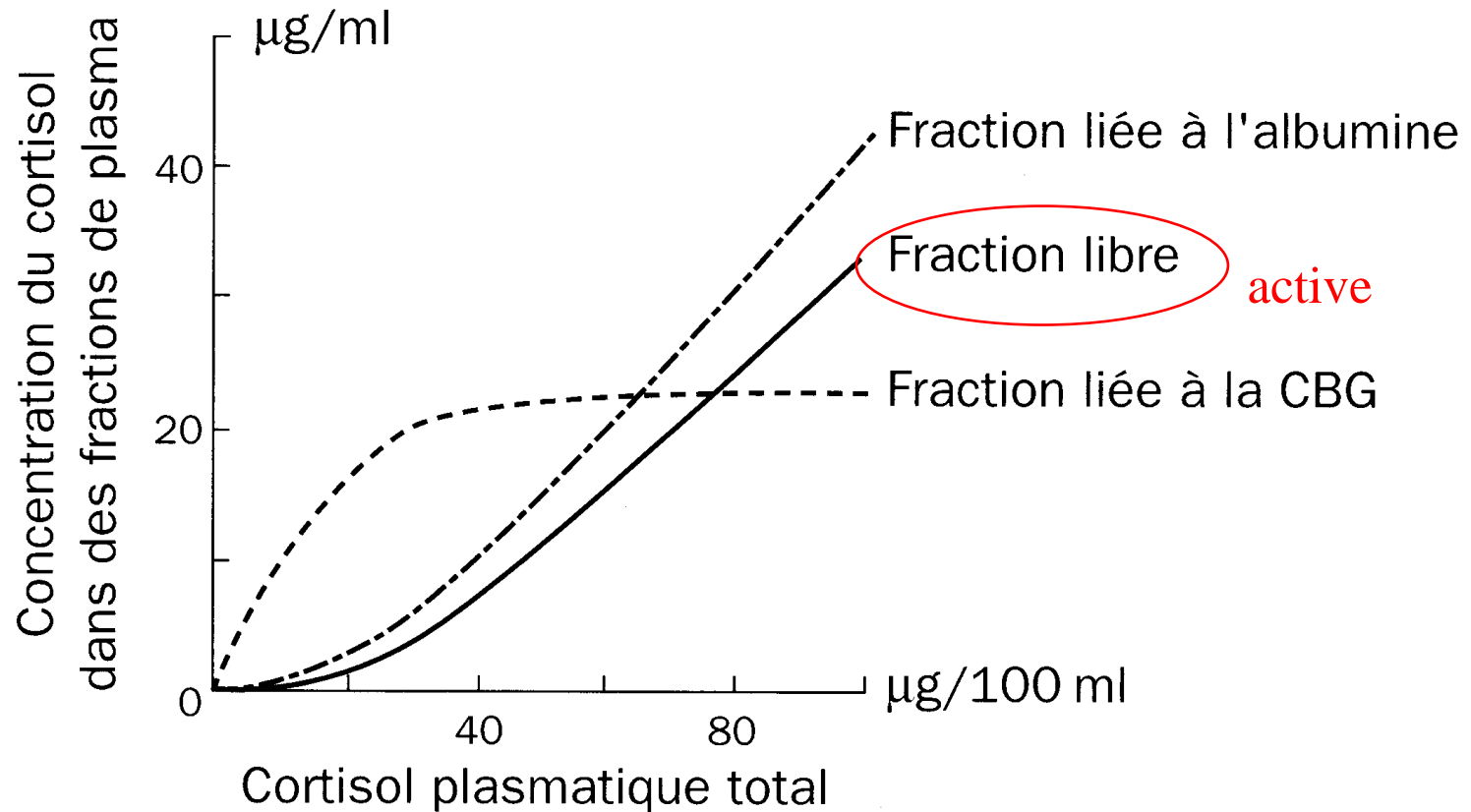
## VII-4-c. Transport et métabolisme du cortisol

- Production journalière chez adulte 20 mg
- Transport: 80% avec transcortine (CBG=*Corticosteroid Binding Globuline*)  
10 % avec albumine  
10% libre



- Dexaméthasone ne se fixe pas à la CBG et demi-vie prolongée

## VII-4-c. Transport et métabolisme du cortisol



## VII-4-c. Transport et métabolisme du cortisol

- Demi-vie est 90 min
- Concentration plasmatique ( $\approx 150 \mu\text{g/l}$ )
- Catabolisme:

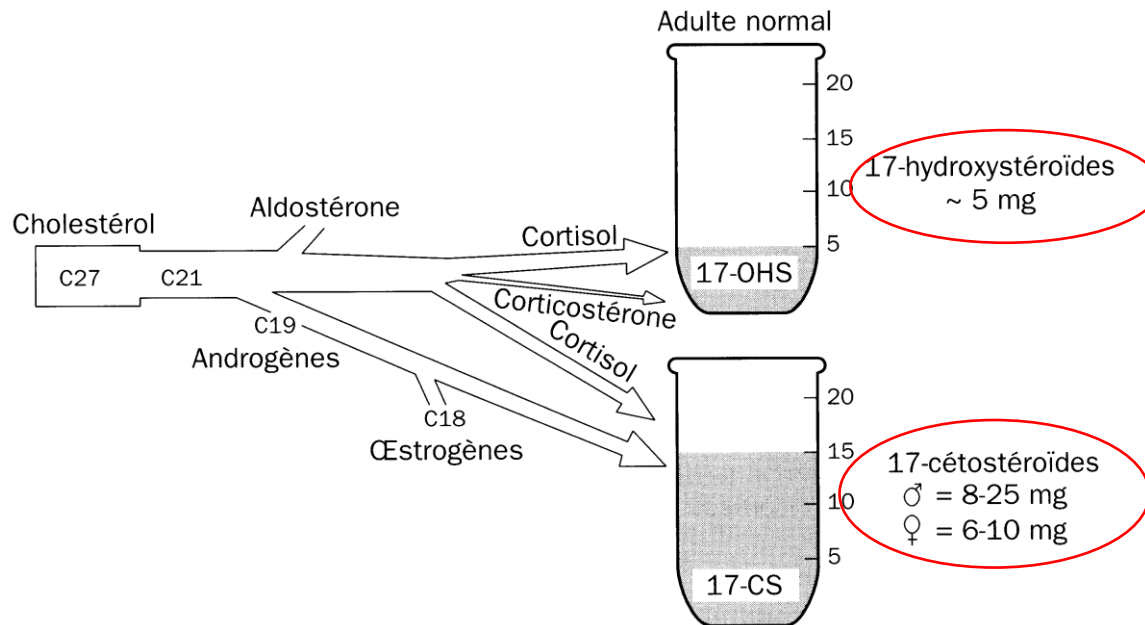
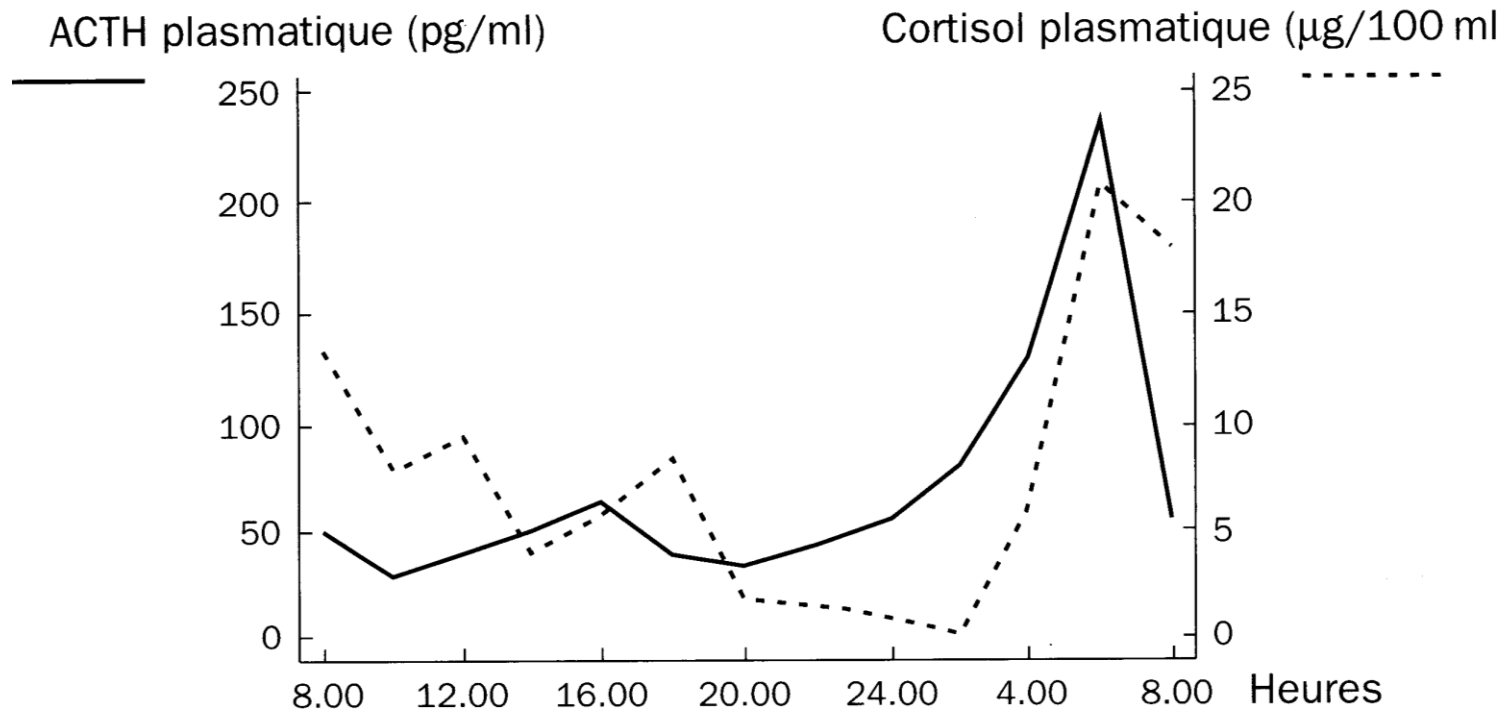


Figure 6.7 - Catabolisme des hormones du cortex surrénal

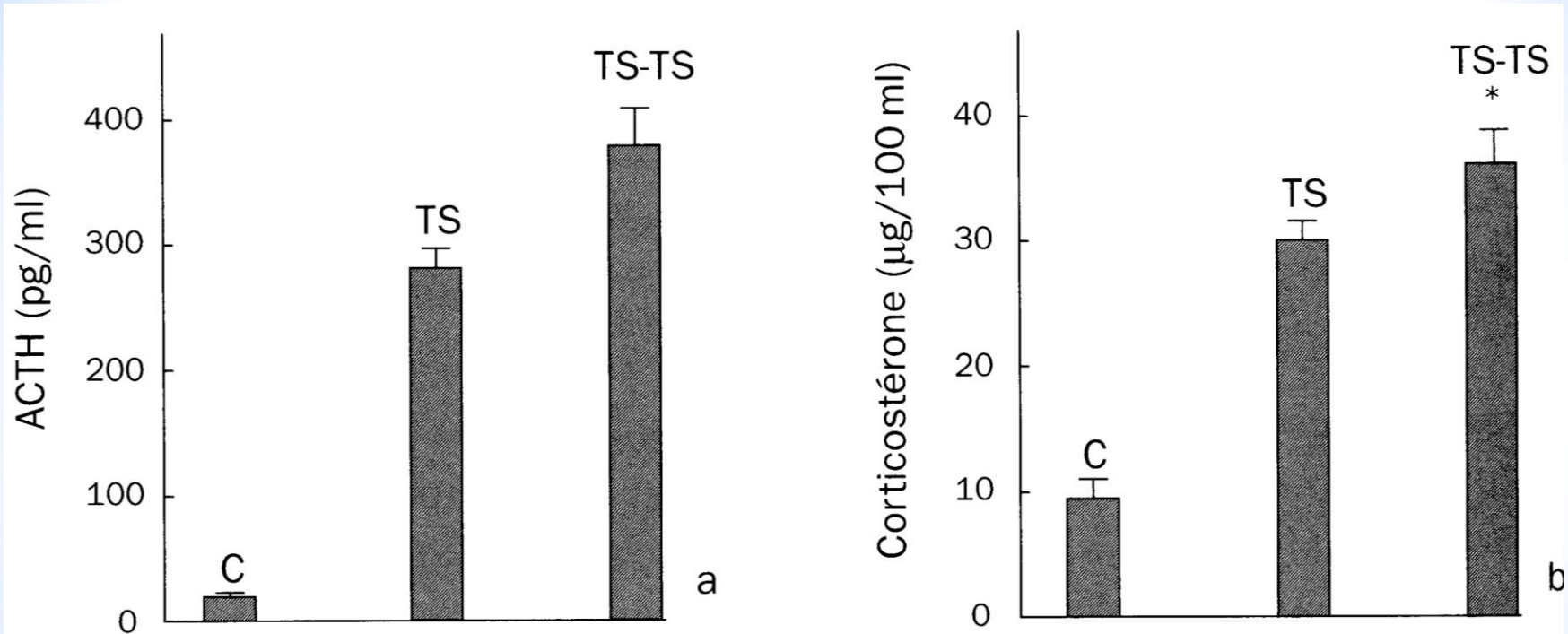
La plus grande partie des glucocorticoïdes est métabolisée dans le foie ( $\Delta 4$ -réductase), puis excrétée dans les urines (cortisol libre et glucuroconjugués et autres métabolites=>reflet de concentration plasmatique=>dosage aisé (dopage)).

## VII-4-d. Régulation de la biosynthèse du cortisol



**a - Rythme circadien de l'ACTH et du cortisol chez un homme normal**  
(d'après Matsukura et coll., 1971)

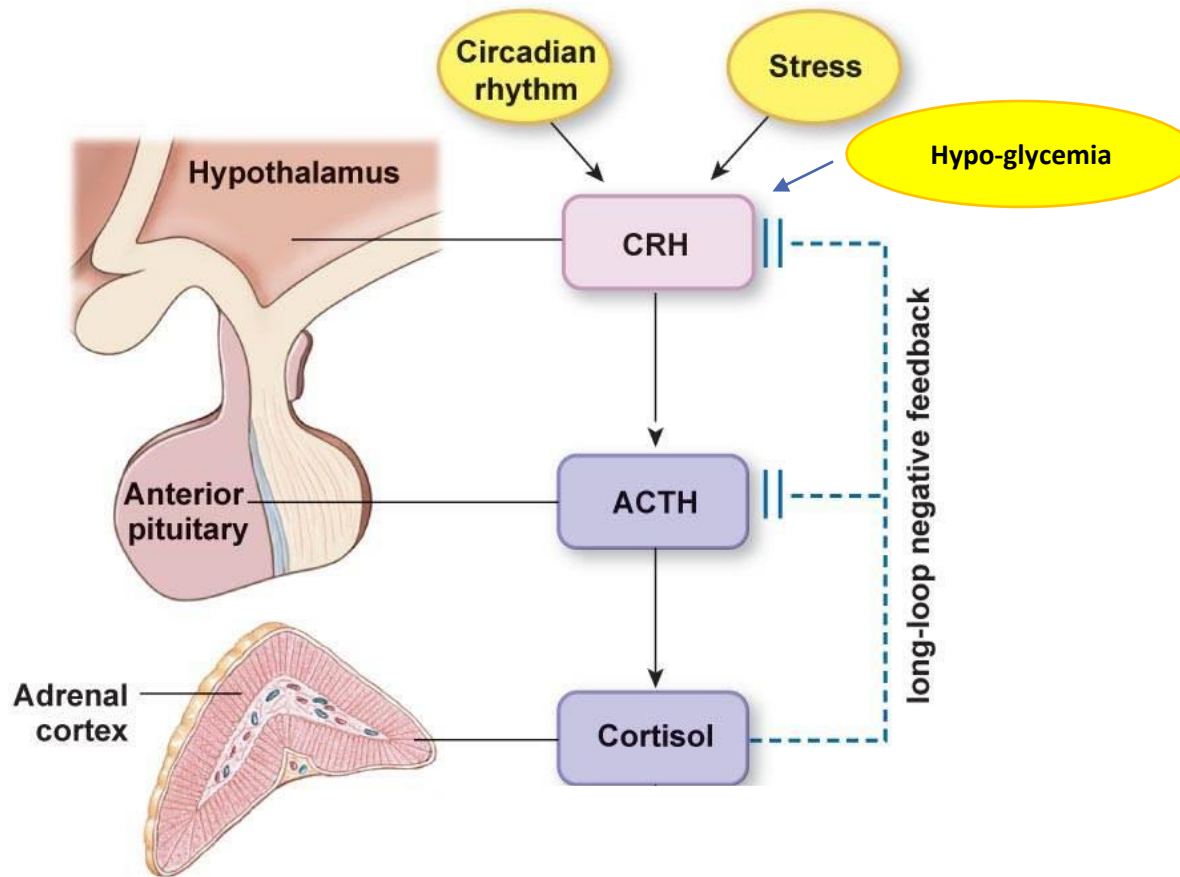
## VII-4-d. Régulation de la biosynthèse du cortisol



**Figure 6.17 - Réponse sécrétoire de l'ACTH et de la corticostérone lors d'un stress aigu chez le rat (choc électrique sur la patte), simple (TS) ou répété (TS-TS), par rapport à un contrôle (C) (d'après Orr et coll., 1990)**



## VII-4-d. Régulation de la biosynthèse du cortisol



# VII-5. Physiopathologie du cortisol

## VII-5-a. Hypocortisolisme:

### ➤ Causes:

-insuffisance corticosurrénalienne primaire (**maladie d'Addison**=>auto-immune infiltration lymphocytaire) ou insuffisance hypophysaire

### Symptômes:

-hypoglycémie

-perte de poids, asthénie (hypoglycémie → ↓insuline ↑adrénaline), anxiété, tristesse, perte de libido, impuissance ou frigidité

-hyperpigmentation cutanée (mélanodermie- "maladie bronzée"):

↓cortisol → ↑CRH → ↑POMC → ↑ACTH + ↑α-mélanotropine → pigmentation

### Taux d'ACTH:

↑ (maladie d'Addison); ↓ (insuffisance hypophysaire).

# VII-5. Physiopathologie du cortisol

## VII-5-b. Hypercortisolisme:

### ➤ Causes:

-ACTH-dépendantes: hypersécrétion hypophysaire ou par une tumeur extrahypophysaire (poumon)

-ACTH-indépendantes: administration de glucocorticoïdes (greffe, asthmatiques, maladie inflammatoire...) et adénomes ou hyperplasie de la zone fasciculée

### =>syndrome de Cushing

### ➤ **Symptômes:**

-hyperglycémie

- ↑ du catabolisme protéique et de l'amaigrissement musculaire (amyotrophie)

-redistribution des tissus adipeux (sensibilité variable des tissus périphériques aux glucocorticoïdes) → obésité tronculaire et face

-hypertension artérielle (mais peu élevée)

-vergetures

-infections, retard de guérison de plaies

-ostéoporose (résorption osseuse)

-atteinte gonadique oligo-ou aménorrhée (baisse de libido, impuissance)

-troubles psychiques

➤ **Taux d'ACTH:** ↓ (iatrogène, tumeurs surrénales) ou ↑ (syndrome de Cushing)



# Ce qu'il faut retenir

- La glande surrénale comporte deux parties, la médullosurrénale (assimilable à un ganglion sympathique) et la corticosurrénale
- La corticosurrénale comprend trois zones, glomérulée (minéralocorticoïdes), fasciculée (glucocorticoïdes) et réticulée (androgènes)
- La synthèse des hormones corticosurrénaliennes se fait à partir du cholestérol pour donner sous l'action de la 20-22 desmolase ou P450 scc, un précurseur, le  $\Delta 5$ -prégnénolone
- Le principal glucocorticoïde est le cortisol, dont la synthèse est stimulée par l'ACTH hypophysaire à rythme circadien de sécrétion (pic le matin), et dépendant du stress
- Le cortisol est transporté à 90% sous forme liée principalement au CBG (80%) mais aussi à l'albumine (10%)
- Le catabolisme du cortisol est hépatique et son élimination urinaire
- Le cortisol agit en se fixant à un récepteur cytosolique se liant à l'ADN ce qui dissocie HSP90 et permet sa dimérisation
- Le cortisol agit sur les métabolismes (effet hyperglycémiant, stimule la lipolyse et le catabolisme protéique (muscles, os), est anti-inflammatoire, diminue la réponse immunitaire, freine la croissance, augmente la pression artérielle, la sécrétion gastrique et influence le SNC
- Les insuffisances surrénales sont souvent auto-immunes (Maladie d'Addison)
- Les hypercorticismes peuvent concerner la sécrétion des glucocorticoïdes (Syndrome de Cushing) et peuvent être ACTH-dépendants (tumeurs) ou indépendants (iatrogènes)