

## Chapitre V: Le cortex surrénalien

### Objectifs du cours

1. Définir la morphologie des glandes surrénales
2. Connaître les principales caractéristiques structurales des hormones cortico-surrénale
3. Connaître les différentes étapes de la synthèse des hormones stéroïdes
4. Connaître les différents mécanismes impliqués dans la régulation
5. Connaître les mécanismes d'action des glucocorticoïdes et leurs principaux effets biologiques
6. Connaître les pathologies de cortex surrénalien

### 1- Morphologie des glandes surrénales

Les glandes surrénales sont des glandes endocrines rétro-péritonéales, paires, asymétriques, issues d'une fusion de deux tissus glandulaires: la corticosurrénale et la médullosurrénale. Ces derniers se différencient par leur origine embryologique, leurs structures microscopique et macroscopique, leurs fonctions et les pathologies qui peuvent les atteindre.

Les deux glandes surrénales ont une forme de pyramide très aplatie et pèsent en moyenne entre 5-6 g. On leur décrit une base caudale, une face ventrolatérale et une face dorsomédiale. La surrénale gauche est un peu plus petite et a une forme plus allongée verticalement que la glande droite. Les sommets de ces deux pyramides ont une orientation crâniale et médiale. La base de la glande droite s'applique sur le pôle supérieur du rein droit alors que celle de la glande gauche s'applique plutôt sur le pédicule du rein gauche. Leur couleur jaune chamois tranche au sein de l'abondant tissu adipeux qui les entoure. Leur surface est irrégulière, marquée de nombreux sillons. Une capsule fibreuse, fragile et discontinue entoure la glande.

Durant le développement embryonnaire, les glandes surrénales se différencient en deux régions distinctes sur les plans structural et fonctionnel: un grand cortex surrénal situé en périphérie, qui constitue 80 à 90% de la masse de la glande et se développe à partir du mésoderme; une petite médullosurrénale située au centre qui se développe à partir de l'ectoderme.

#### 1-2-La médullo-surrénale

Partie centrale de la glande surrénale, elle est issue de cellules primitives de la plaque neurale qui ont migré et sont venues coloniser la corticosurrénale fœtale vers la 8<sup>ème</sup> semaine de gestation. Elle est constituée de tissu chromaffine 7 et fait partie du système nerveux végétatif. On peut la considérer comme étant un ganglion sympathique dénué de fibres post-synaptiques et dont

ses cellules ont pour seule capacité d'assurer la synthèse des catécholamines: adrénaline principalement, noradrénaline et dopamine à un moindre degré.

Cette synthèse est possible grâce à la tyrosine, acide aminé contenu dans l'alimentation, celle-ci est hydroxylée en DOPA (dihydroxyphénylalanine), elle-même transformée en dopamine puis en noradrénaline et enfin en adrénaline (fig. 32).

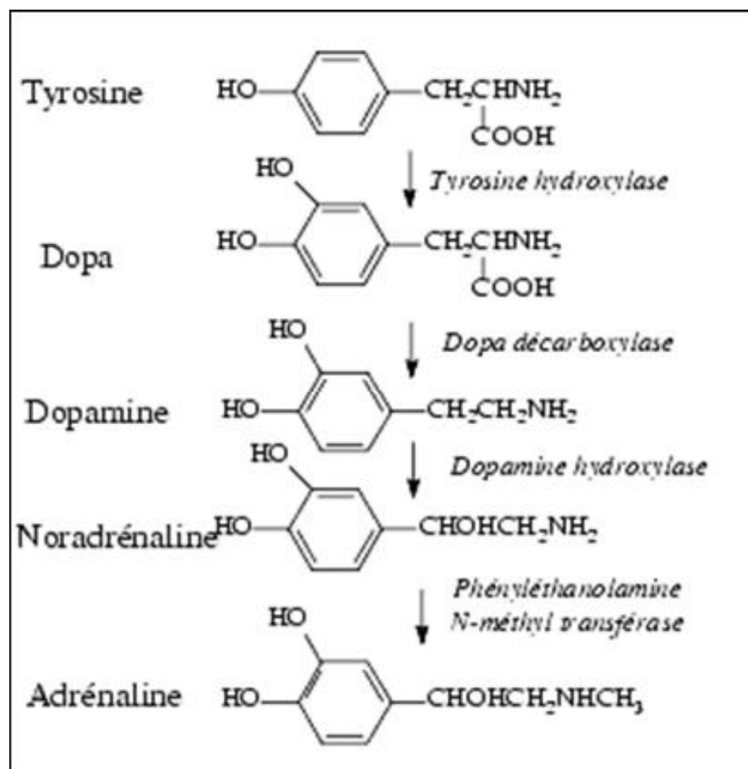


Figure 32 : Biosynthèse des catécholamines (Allain, 2004).

### 1-3-La cortico-surrénale

Le cortex surrénal est divisé en trois couches, ou zones, qui sécrètent une trentaine d'hormones stéroïdiennes distinctes, dont l'activité concerne les régulations métaboliques organiques, elles-mêmes contrôlées par l'hypophyse.

La couche externe, située immédiatement sous la capsule de tissu conjonctif, est appelée zone glomérule. Ses cellules, serrées les unes contre les autres en amas sphériques et en colonnes arquées, sécrètent des hormones nommées minéralocorticoïdes (essentiellement l'aldostérone) car elles influent sur l'homéostasie de certains minéraux, tels le sodium et le potassium.

La couche du milieu, appelée zone fasciculée, est la plus large des trois couches. Elle est constituée de cellules qui forment de longs cordons droits. Ces cellules sécrètent surtout des

glucocorticoïdes (essentiellement le cortisol), ainsi nommés parce qu'ils influent sur l'homéostasie du glucose.

Les cellules de la couche interne, appelée zone réticulée, forment des cordons ramifiés. Elles synthétisent de petites quantités d'androgènes faibles, hormones stéroïdes à effets « masculinisant » (essentiellement la déhydroépiandrostérone et l'androsténédione) (fig. 33).

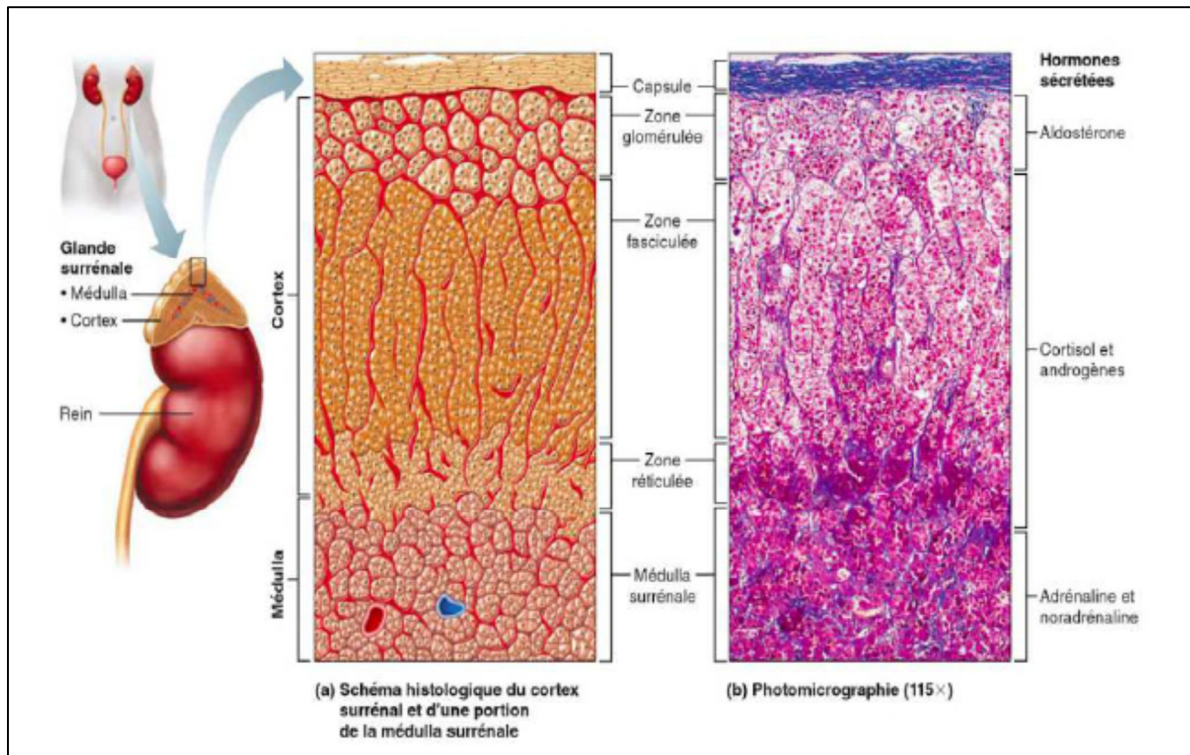


Figure 33 : Structure microscopique de la glande surrénale (Buronfosse, 2012).

### A- Les androgènes surrénaliens

Les principaux androgènes surrénaliens sécrétés par la glande surrénale sont le déhydroépiandrostérone (DHEA) et l'androsténédione. Tous les androgènes possèdent des effets similaires à ceux de la testostérone, mais étant beaucoup moins puissants que la testostérone, ils ont une importance physique minime chez l'adulte.

La DHEA est un produit de la transformation du cholestérol dans les glandes stéroïdogènes. Elle est produite à 70 % chez la femme et à 80 % chez l'homme par les surrénales; environ 15 % proviennent des gonades, ovaires et testicules, le reste est le produit de la conversion périphérique de la DHEA en sulfate.

Le DHEA-S est sécrété à près de 40 % dans les glandes surrénales, chez l'homme et chez la femme, et 60 % sont d'origine périphérique, issus de la conversion de la DHEA sécrétée. En effet, la DHEA est en permanence transformée en DHEA-S par l'action des sulfuryl-transférases essentiellement hépatiques. En retour, le DHEA-S est hydrolysé en DHEA par l'action de sulfatases. Ainsi, il y a une interconversion permanente entre DHEA et DHEA-S. Au total, le DHEA-S mesuré dans le sang provient à près de 80 % des surrénales.

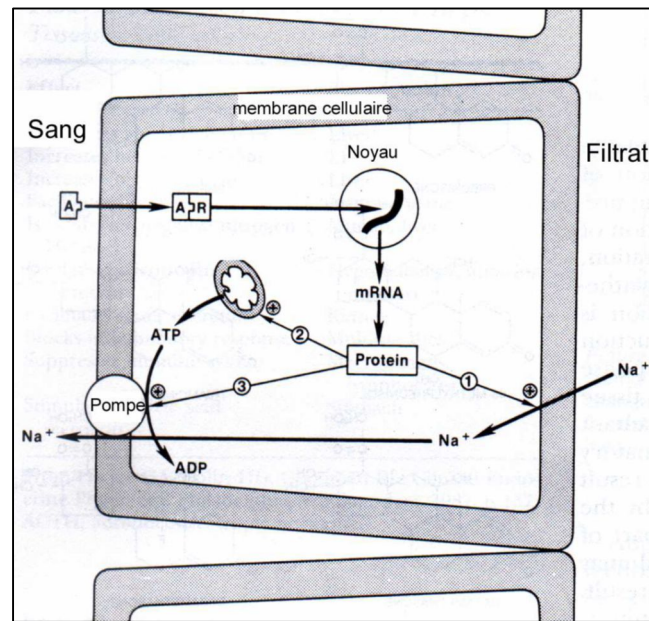
Dans le sang la DHEA dosée a, comme le cortisol, un rythme circadien bien marqué. Des variations très importantes sont constatées entre le matin et le soir, aux quelles se surajoutent des pics de sécrétion. En conséquence, il existe une grande instabilité d'un moment à l'autre des taux sériques de la DHEA.

Les taux sériques du DHEA-S sont en revanche beaucoup plus stables, aussi bien au cours de la journée (il existe un rythme circadien, mais il est très émoussé), que d'un jour à l'autre. En outre, la concentration sanguine du DHEA-S est environ 500 fois plus élevée que celle de la DHEA, de l'ordre du microgramme/ml, alors que celle de la DHEA est de l'ordre du nanogramme/ml.

### **B- Les minéralocorticoïdes**

Les minéralocorticoïdes sont produits dans la zone glomérulée. Ils jouent un rôle important pour l'équilibre hydroélectrolytique de l'organisme. Ils participent donc à la régulation à long terme de la pression sanguine. Le principal minéralocorticoïde est l'aldostérone. La 11-déoxycorticostérone a aussi une action minéralocorticoïde même si elle est sécrétée en très petite quantité.

L'action biologique des minéralocorticoïdes se situe dans les tubules rénaux distaux. Ils augmentent la rétention du sodium et la sécrétion du potassium et de l'ion hydrogène. Ceci s'effectue par augmentation de la perméabilité au sodium de la membrane luminale et par activation de la pompe  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  de la membrane contraluminale (fig. 34). Le contrôle de la sécrétion du potassium est passif. On suspecte cependant un effet direct des minéralocorticoïdes sur la sécrétion du potassium. Un excès de minéralocorticoïdes entraîne une augmentation de la rétention du sodium, un excès du volume de fluide extracellulaire et donc une tendance à l'hypertension artérielle par surcharge volémique. La perte exagérée d'ion hydrogène entraîne une alcalose métabolique. Dans le cas inverse, une acidose métabolique et de l'hypotension peuvent apparaître si la sécrétion de minéralocorticoïdes s'avère insuffisante.



**Figure 34 : Mécanisme de l'action de l'aldostérone sur le transport du sodium dans les cellules tubulaires rénales (Hedge et al., 1987).** Les chiffres indiquent les trois sites d'action de l'aldostérone : 1) elle augmente la perméabilité de la membrane luminale au sodium, 2) augmente la production d'ATP mitochondrial et 3) augmente l'activité de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase dans la membrane contraluminaire. « A » signifie aldostérone, « R » récepteur.

On n'a longtemps pensé que la régulation de la sécrétion des minéralocorticoïdes n'était pas contrôlée par les hormones trophiques de l'hypophyse mais seulement par le système rénine-angiotensine. Plus récemment, il a été montré que des cellules de la zone glomérulée possédaient des récepteurs à ACTH qui régulent ainsi la sécrétion des minéralocorticoïdes. La concentration sanguine en potassium influence aussi la sécrétion d'ACTH.

Les peptides atriaux natriurétiques inhibent la production des minéralocorticoïdes et de rénine. Ils sont produits au niveau du cœur et du cerveau. Leurs effets sont de réduire la rétention du sodium par les reins et de diminuer la pression sanguine par vasodilatation périphérique.

### C- Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont produits principalement par la zone fasciculée et par la zone réticulée sous l'action de l'ACTH. L'arginine-vasopressine endogène stimule aussi le cortex surrénalien. Les glucocorticoïdes régulent tous les aspects du métabolisme intermédiaire soit directement, soit par action sur d'autres hormones. La corticostérone, produite au niveau des

corticossurrénales et précurseur immédiat du cortisol, joue un rôle important chez les animaux, malgré sa puissance inférieure à celle du cortisol.

## 2-Biosynthèse des hormones stéroïdes

Les hormones produites par la corticosurrénale sont des hormones stéroïdes qui possèdent toutes un noyau à 17 carbones : le noyau cyclopenténophénanthrénique. Ces hormones dérivent donc du cholestérol. Il est à noter que 80 % du cholestérol utilisé provient du cholestérol sanguin et 20 % est synthétisé sur place.

- La première étape de cette biosynthèse est la formation de la pregnénolone à partir du cholestérol. Celui-ci va subir une coupure au niveau de sa chaîne latérale entre les carbones 20 et 22, faisant intervenir plusieurs enzymes: des hydroxylases et une desmolase. Cette réaction a lieu dans les mitochondries des cellules du cortex surrénalien et nécessite la présence de NADPH et d'oxygène moléculaire. Il faut rappeler que le cholestérol provient de l'absorption intestinale, de la synthèse hépatique et en moindre proportion de la synthèse in situ à partir d'acétates.

Puis différentes voies sont possibles :

- la biosynthèse des glucocorticoïdes : synthèse du cortisol.
- la biosynthèse des minéralocorticoïdes : synthèse de l'aldostérone.
- la biosynthèse des stéroïdes sexuels : synthèse du  $\Delta^4$ andostène-3,17-dione qui est le précurseur de la testostérone.

Ces voies dépendent de l'équipement enzymatique des différentes zones. Ainsi, les cellules des zones fasciculée et réticulée ne possèdent pas de 18-hydroxylase, ni de 18-OH-déshydrogénase, et sont donc incapables de synthétiser des minéralocorticoïdes. Par contre, les cellules de la zone glomérulée ne peuvent pas sécréter de glucocorticoïdes, ni de stéroïdes sexuels, car elles ne possèdent pas de 17- $\alpha$ -hydroxylase.

- Dans une deuxième étape, la pregnénolone est oxydée en C3 par la 3 $\beta$ -hydroxy stéroïde déshydrogénase microsomiale NAD dépendante, puis la double liaison en 5-6 est isomérisée en 4-5 par la  $\Delta^5\Delta^4$ isomérase. Le produit obtenu est alors la progestérone.

- Dans une troisième étape, la progestérone subit trois hydroxylations : en C17 $\alpha$  par la 17 $\alpha$ -hydroxylase pour former la 17-hydroxyprogestérone, puis en C21 $\alpha$  par la 21 $\beta$ -hydroxylase pour former le 11-désoxycortisol, et enfin en C11 $\beta$  par la 11 $\beta$ -hydroxylase pour aboutir au cortisol. Les deux premières hydroxylations ont lieu dans le réticulum endoplasmique alors que la troisième a lieu dans les mitochondries.

Une autre voie existe mais elle est accessoire: la pregnénolone subit une hydroxylation en C17 $\alpha$  par la 17 $\alpha$ -hydroxylase pour former la 17-hydroxypregnenolone qui à sont tours forme la 17-hydroxyprogesterone par l'action de la 3-béta-OH-déshydrogénase et de la  $\Delta^5\Delta^4$ isomérase. Il est à noter enfin que le cortisol est en équilibre avec la cortisone. Celle-ci est synthétisée par l'oxydation hépatique du cortisol et constitue alors un réservoir de glucocorticoïdes (fig. 35).

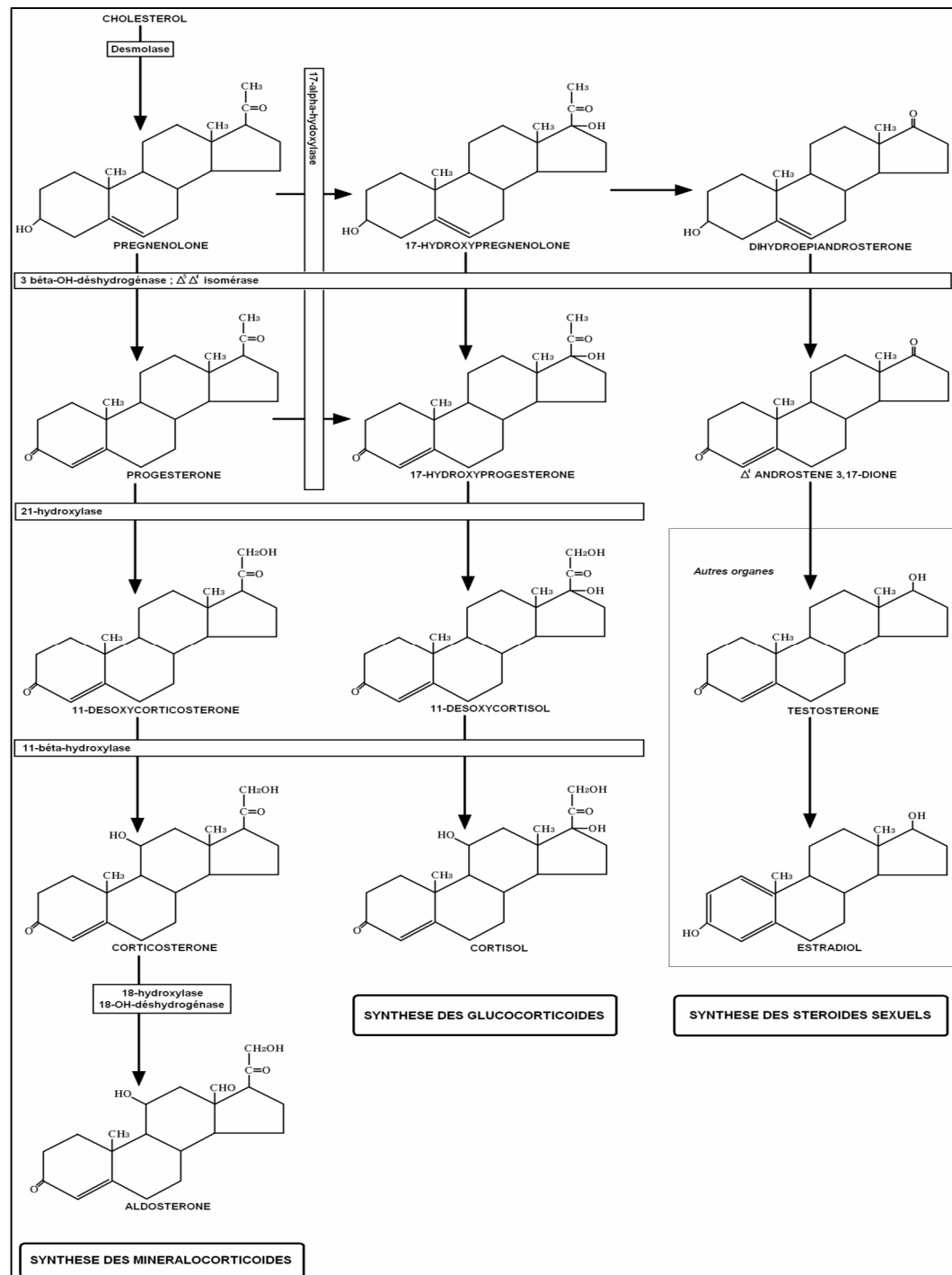


Figure 35: Biosynthèse des corticoïdes surrénaliens et des stéroïdes sexuels (Ricklin, 2005).

### 3-Régulation de la sécrétion des glucocorticoïdes

La biosynthèse des glucocorticoïdes et des stéroïdes sexuels sécrétés par la corticosurrénale est sous la dépendance du taux plasmatique d'ACTH, produite par l'adénohypophyse. Il s'agit d'un polypeptide constitué de 39 acides aminés qui possède une action hyperplasante sur la corticosurrénale: elle exerce à la fois une action trophique sur le cortex surrénalien et un contrôle de la production du cortisol et des stéroïdes sexuels. L'ACTH est véhiculée jusqu'aux glandes surrénales par le sang. Puis elle se fixe sur des récepteurs spécifiques au niveau des cellules cibles corticosurréaliennes, provoquant une activation d'une adénylcyclase qui permet la déphosphorylation de l'ATP en AMPc. L'AMPc stimule alors la conversion du cholestérol en pregnénolone. L'ACTH stimule également la lipolyse au niveau du tissu adipeux. On peut noter que la sécrétion d'ACTH et de cortisol se produit par pulse de courte durée.

Egalement, la CRH est elle-même régulée de deux manières :

- un rétrocontrôle long qui est déterminé par le taux circulant de cortisol libre et une régulation par les centres supérieurs via la dopamine, le GABA et la noradrénaline pour son inhibition, et la sérotonine, l'adrénaline et l'acétylcholine pour sa stimulation.
- un rétrocontrôle court déterminé par le taux circulant d'ACTH.

Enfin, les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif à la fois sur la sécrétion de la CRH et sur celle de l'ACTH. On peut rappeler que ce dernier se compose de deux phénomènes. Le premier est un rétrocontrôle négatif rapide (moins de dix minutes), qui maintient la cortisolémie dans les limites physiologiques et qui ne porte que sur la sécrétion stimulée. Le second est un rétrocontrôle négatif retardé, qui n'est observé que dans les situations pathologiques (hypercorticisme, stress continu consécutif à une affection chronique, traitement par les glucocorticoïdes) et qui porte à la fois la sécrétion stimulée et sur la sécrétion tonique.

Ces deux rétrocontrôles existent en raison de l'existence de deux types de récepteurs spécifiques:

- les récepteurs aux minéralocorticoïdes (MCR) sur lesquels les glucocorticoïdes se fixent également. Ils sont situés sur l'hippocampe et leur stimulation inhibe les sécrétions cyclique et tonique (rétrocontrôle lent).
- les récepteurs propres aux glucocorticoïdes (GR) situés sur l'hippocampe. Ils sont antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes et sont responsables du rétrocontrôle négatif rapide. Par conséquent, le rétrocontrôle lent est fonction du rapport MGC/GR dans l'hippocampe.

Il a été démontré, chez l'homme, l'existence d'un rythme circadien de la sécrétion d'ACTH qui est à l'origine des variations du taux plasmatique de cortisol libre au cours de la journée.

Le stress intervient également dans la régulation de la sécrétion des glucocorticoïdes. Lors de stress physique ou psychologique, le système nerveux central stimule directement la sécrétion d'ACTH



et inhibe le rétrocontrôle exercé par les glucocorticoïdes sur la production de CRH et d'ACTH (fig. 36).

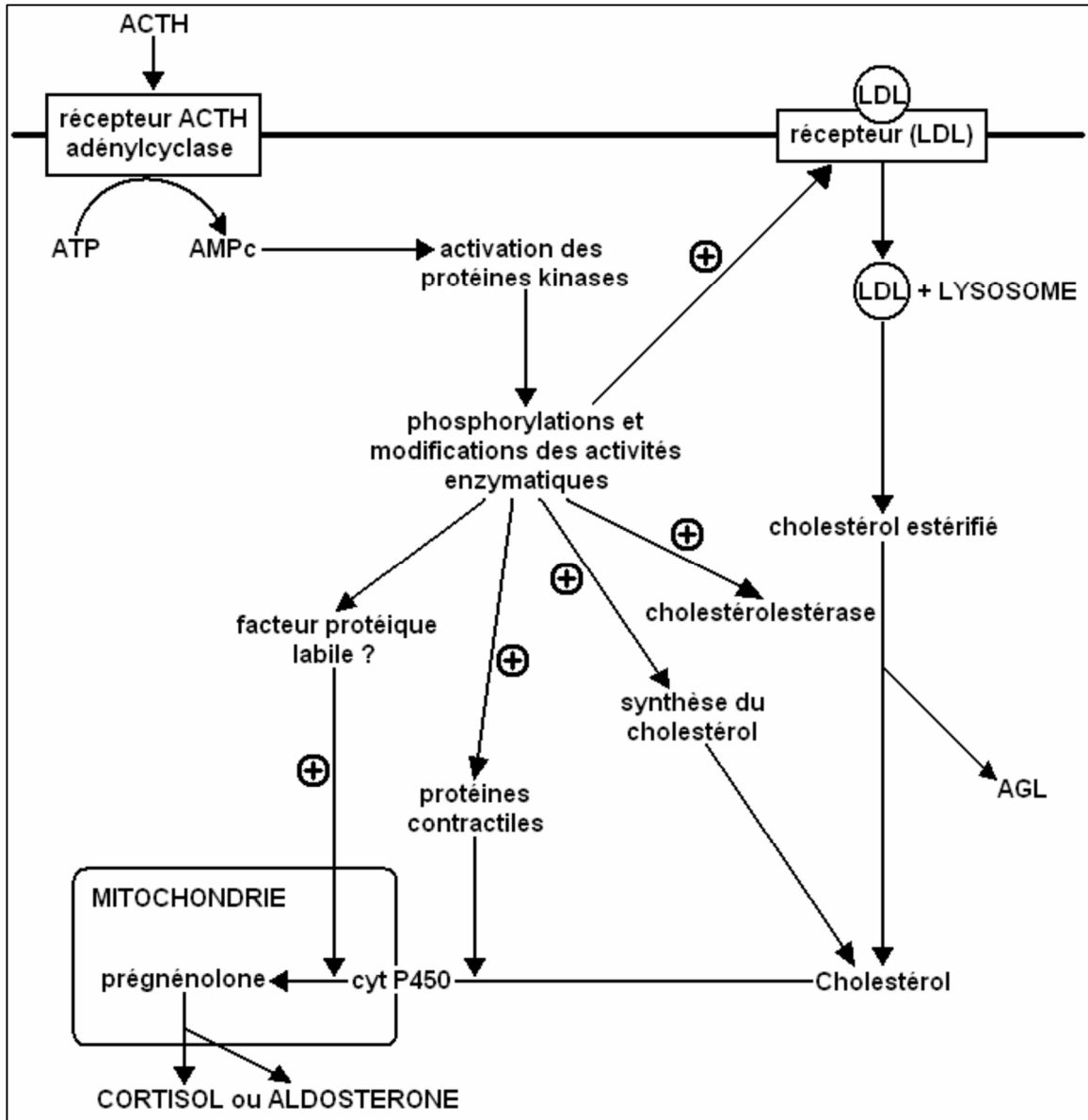


Figure 36: Mécanisme d'action de l'ACTH sur la synthèse des corticoïdes au niveau des cellules surrénaliennes (Ricklin, 2005).

#### 4-Transport des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont transportés dans le plasma sous deux formes: libre ou liée à des protéines. Une très faible quantité est également présente dans les érythrocytes. La forme libre représente environs 8 à 10 % des glucocorticoïdes plasmatique; il s'agit de la forme biologiquement active. Le reste des glucocorticoïdes (90 %) est lié à des protéines plasmatiques. La majeure partie du cortisol (environs 70 %) est fixée par une protéine spécifique, la CBG ou transcortine qui possède une haute affinité pour le cortisol mais sa capacité de fixation est limitée. Par conséquent, si la concentration plasmatique en cortisol est trop élevée, celui-ci est fixé alors par le sérum albumine, de façon non spécifique. Cela permet d'éviter une variation trop importante de la fraction libre.

Il faut également noter que la CBG se fixe également avec la corticostérone et la progestérone. Une augmentation de la progestéronémie provoquera donc une augmentation de la fraction libre du cortisol. De plus, les œstrogènes stimulent la synthèse de la transcortine, par conséquent, une hyperœstrogénémie sera responsable d'une diminution de la fraction libre. Enfin, certains stéroïdes de synthèse peuvent être liés à la CBG, comme la prédnisolone, contrairement à d'autres, tels que la dexaméthasone et la triamcilonone.

#### 5-Catabolisme et élimination des glucocorticoïdes

La majeure partie des glucocorticoïdes est métabolisée par le foie en composés inactifs, par le biais de nombreuses réductions successives. Il en résulte alors la formation de dihydrodérivés (réduction de la double liaison  $\Delta 4$ ), de tétrahydrodérivés (réduction de la cétone en C3) et enfin d'hexahydrodérivés (réduction de la cétone en C20). L'élimination est à la fois biliaire et urinaire après glycurono-conjugaison ou sulfuro-conjugaison.

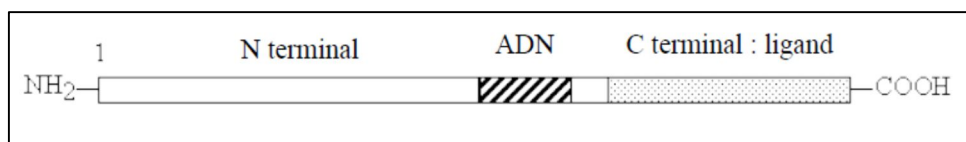
#### 6-Mode d'action des glucocorticoïdes

##### ➤ Les récepteurs

Les glucocorticoïdes, du fait de leur solubilité, traversent librement les membranes cellulaires cytoplasmiques. Ils agissent sur leurs tissus cibles par l'intermédiaire de récepteurs de deux types: le récepteur des minéralocorticoïdes (qui possède une forte affinité pour le cortisol) et le récepteur des glucocorticoïdes dont l'affinité pour le cortisol est beaucoup plus faible. Les GR appartiennent à la super famille des récepteurs nucléaires tout comme les récepteurs aux minéralocorticoïdes, à la progestérone, aux hormones thyroïdiennes... Il existe deux isoformes du GR : l'isoforme  $\alpha$  (GR $\alpha$ ) et l'isoforme  $\beta$  (GR $\beta$ ).

Le GR $\alpha$  est actif tandis que le GR $\beta$  est inactif puisqu'il est incapable de se lier au cortisol. Ainsi, les glucocorticoïdes agissent via le GR $\alpha$ , la forme fonctionnelle majeure du GR. Au niveau structural, le GR $\alpha$  se différencie par trois parties distinctes (fig. 37):

- Le domaine de liaison au ligand correspondant à la partie C-terminale,
- Le domaine de régulation transcriptionnelle correspondant à la partie N-terminale,
- Le domaine de liaison à l'ADN correspondant à la partie intermédiaire.



**Figure 37: Structure de l'isoforme  $\alpha$  du récepteur aux glucocorticoïdes (Roumestan *et al.*, 2004).**

En l'absence de ligand, les GR $\alpha$  se trouvent dans le cytoplasme en association avec d'autres protéines, notamment à deux molécules HSP 90 qui lui permettent certainement de les maintenir à l'état inactif. L'ensemble représente un complexe protéique.

Seule la fraction libre du corticoïde (soit 5%) est responsable de l'activité pharmacologique par l'intermédiaire du récepteur. La molécule libre traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier avec une forte affinité au récepteur. La liaison du ligand sur le récepteur va provoquer une modification de la configuration du récepteur ainsi qu'une dissociation du complexe protéique et l'ensemble ligand-récepteur migre dans le noyau (translocation nucléaire). Ce changement de configuration lui permet d'interagir avec la molécule d'ADN par l'intermédiaire des protéines à doigt de zinc. Les GR ainsi activés reconnaissent des séquences spécialisées de l'ADN, dont le GRE (Glucocorticoid Responsive Element). Ces séquences se situent en amont du gène cible. La liaison ligand récepteur-ADN permet l'activation de facteurs transcriptionnels qui sont à l'origine de l'activation de l'ARN polymérase II, elle-même à l'origine de la synthèse de nouveaux ARNm (fig. 38). Une augmentation de production de protéines anti-inflammatoires (interleukine, etc.) est ainsi retrouvée. Cette liaison peut inhiber également la transcription de certains gènes (via un enroulement plus serré de l'ADN entraînant un accès plus restreint des facteurs de transcription à leurs sites de fixation).

Par ailleurs, les glucocorticoïdes n'ont pas seulement une action directe sur les GRE. Ils peuvent également influencer sur des protéines de régulation transcriptionnelle (NF- $\kappa$ B, NF-IL6) qui vont agir sur l'ADN.

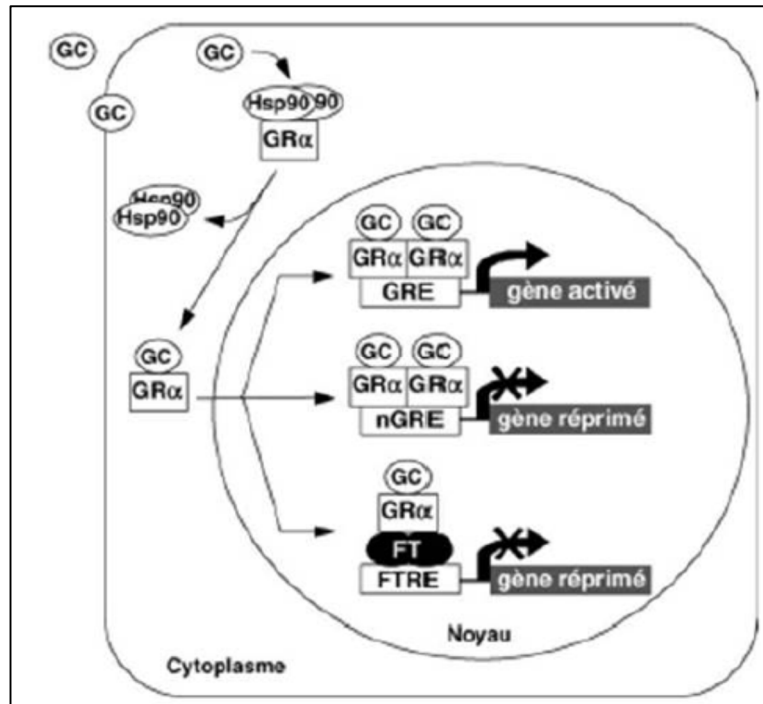


Figure 38: Mode d'action des glucocorticoïdes (Roumestan *et al.*, 2004).

Les glucocorticoïdes se diffusent passivement à travers la membrane plasmique pour atteindre leur récepteur. En l'absence de ligand, le récepteur est complexé à des protéines de choc thermique, en particulier HSP 90. La liaison de glucocorticoïde provoque la dissociation de HSP 90 et la translocation nucléaire de la quasitotalité des molécules du récepteur. Celle-ci module alors la transcription de gènes cibles, soit positivement par un processus appelé transactivation, soit au contraire négativement selon deux mécanismes de transrépression distincts.

## 7-Effets physiologiques des glucocorticoïdes

### 7-1- Action sur le métabolisme

#### A-Le métabolisme général

Les glucocorticoïdes sont responsables d'une stimulation du catabolisme périphérique, c'est-à-dire, au niveau de la peau, des muscles, des tissus conjonctifs, osseux, lymphoïdes et adipeux. Par contre, ils provoquent une stimulation de l'anabolisme au niveau du foie.

### **B- Le métabolisme glucidique**

Ils sont responsables d'une hyperglycémie via la limitation de la captation et de l'utilisation périphérique du glucose. En effet, ils agissent en tant qu'antagonistes de l'insuline. Par contre, ils augmentent la néoglucogenèse au niveau du foie en potentialisant l'action glycogénolytique de l'adrénaline et du glucagon et en agissant directement sur les enzymes de la glycogénèse et la synthèse de nombreuses enzymes hépatiques. Ils augmentent également la libération des acides aminés glucoformateurs à partir des réserves protéiques périphériques de l'organisme. Pour lutter contre cette hyperglycémie, des mécanismes compensateurs vont être mis en place tels que l'augmentation de la sécrétion d'insuline.

### **C- Le métabolisme protéique**

Ils augmentent le catabolisme protéique et diminuent l'anabolisme protéique dans les tissus périphériques (notamment celui du collagène). Il en résulte alors une amyotrophie, une ostéoporose et une fragilisation du tissu conjonctif. D'un point de vue biochimique, on note une augmentation de l'acidoémie. Au niveau hépatique, les glucocorticoïdes stimulent l'anabolisme protéique ; leur activité collagénasique est très importante.

### **D- Le métabolisme lipidique**

Les glucocorticoïdes stimulent la lipolyse. Ils favorisent donc la libération des acides gras dans le sang. De ce fait, la cholestérolémie, la triglycéridémie et la lipémie sont augmentées. On note également une redistribution des graisses au niveau du tronc, au dépend des extrémités.

### **E- Le métabolisme hydro-électrique**

A la différence de chez l'homme, ils n'affectent pas ou très peu la natrémie. Mais ils provoquent une hypokaliémie par pertes urinaires en potassium, et comme pour l'homme, ils sont responsables d'une polyuro-polydipsie.

### **F- Le métabolisme du calcium**

Les glucocorticoïdes possèdent une activité anti-vitamine D. Il en résulte une négativation du bilan calcique avec diminution de l'absorption intestinale et de la réabsorption tubulaire du calcium.

### 7-2- Action sur l'inflammation, l'allergie et l'immunité

Les glucocorticoïdes agissent au niveau des membranes; ils maintiennent ainsi l'intégrité des membranes cellulaires et la stabilité des membranes des lysosomes intracellulaires. Ils présentent également des propriétés vasculaires concernant la vasoconstriction et la perméabilité capillaire. Cela leur confère un rôle non négligeable pour lutter contre l'inflammation.

Mais les glucocorticoïdes possèdent aussi une action immunosuppressive en agissant sur:

- les macrophages et les monocytes en diminuant la phagocytose, le chimiotactisme, la reconnaissance des antigènes et la migration vers les sites de l'inflammation,
- les polynucléaires neutrophiles en déprimant la phagocytose et la migration tissulaire,
- les lymphocytes via leur effet lympholytique,
- les anticorps circulant en diminuant leur synthèse,
- le complément en inhibant la synthèse de certaines fractions.

Enfin, le cortisol présente une action anti-allergique. En effet il diminue la biosynthèse des eicosanoïdes en inhibant la phospholipase qui les synthétise. Il a été démontré qu'ils favorisent la production de lipocortine (ou macromoduline) qui est une protéine inhibitrice de cette phospholipase. Les glucocorticoïdes inhibent également la dégranulation des mastocytes. En outre, en diminuant la synthèse des anticorps circulants, ils luttent également contre l'allergie. De plus il semblerait qu'ils interfèrent avec la fixation des IgE sur les récepteurs des polynucléaires basophiles ou des mastocytes.

### 7-3-Action sur les fonctions endocrines

#### A- La fonction thyroïdienne

Les effets des glucocorticoïdes sur la fonction thyroïdienne se manifestent par une diminution des taux plasmatiques de T3 et de T4. Le mécanisme n'est pas encore bien défini mais plusieurs hypothèses sont avancées:

- la réduction de la sécrétion de la TSH suite au rétrocontrôle négatif qu'exercent les glucocorticoïdes sur l'hypophyse,
- l'inhibition de la libération de la TSH par la TRH consécutive au rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus,
- la réduction de la quantité de TBG résultant de la stimulation du catabolisme protéique par les corticoïdes,
- un effet direct du cortisol sur la thyroïde,

- l'effet stabilisateur des corticoïdes sur la membrane lysosomiale des cellules folliculaires thyroïdiennes, inhibant l'hydrolyse lysosomiale et conduisant à une diminution de la fonction thyroïdienne.

### **B- La fonction de reproduction**

Lors d'un syndrome de Cushing, on peut observer une baisse de la libido et une atrophie testiculaire. Le mécanisme n'est pas clairement identifié mais on suppose que les glucocorticoïdes provoquent une inhibition de la libération de LH via leur rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse. Il s'ensuit alors une diminution du taux plasmatique de testostérone. Il a également été démontré qu'un excès de corticoïdes provoque une diminution de la sécrétion de la FSH.

### **C- La fonction endocrine du pancréas**

Il a été noté lors de syndrome de Cushing spontané une insulino-résistance ainsi qu'une tolérance anormale au glucose. Selon certains auteurs, la première phase de l'hypercorticisme correspondrait à un stade prédiabétique (60 % des cas); pour compenser l'insulino-résistance cortico-induite et maintenir une glycémie normale ou dans les limites supérieures, le pancréas sécrèterait d'avantage d'insuline. Puis la seconde phase du syndrome de Cushing correspondrait à une phase de décompensation avec apparition d'un diabète sucré (20 % des cas); les réserves d'insuline s'épuisant, on noterait alors une hyperglycémie ainsi qu'une glycosurie.

## **8- Physiopathologie**

### **8-1- Physiopathologie de l'hyperplasie congénitale des surrénales**

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est une maladie endocrinienne génétique à transmission autosomique récessive qui résulte du déficit d'une des enzymes de la stéroïdogénèse responsable de la synthèse du cortisol.

5 enzymes assurent la transformation du cholestérol en cortisol: chaque étape peut être affectée.

2 groupes : ceux n'affectant que la biosynthèse surrénale (21 OHase, 11 $\beta$ -OHase, aldosynthase) et ceux affectant aussi les gonades (3 $\beta$ -HSD, 17 $\alpha$ - OHase).

#### **8-1-1-Déficit en 21-hydroxylase**

Le déficit en 21-hydroxylase, en rapport avec des mutations du gène CYP21A2, est impliqué dans 90 à 95 % des HCS. L'enzyme 21-hydroxylase (P450c21) permet :

- la transformation de la 17-hydroxy progestérone (17-OHP) en 11-désoxycortisol sur la voie de synthèse du cortisol.

- et de la progestérone en désoxycorticostérone sur la voie de synthèse de l'aldostérone.

Dans cette maladie, on note une augmentation de la sécrétion des précurseurs du cortisol en amont du bloc, en particulier de la 17-OHP, et aussi des androgènes surrénaliens, dont le principal est la 4 androstènedione, leur synthèse ne nécessitant pas de 21-hydroxylation.

Cet androgène peut alors être métabolisé en testostérone, puis en dihydrotestostérone dans les cellules cibles.

### 8-1-2-Déficit en 11- $\beta$ -hydroxylase

Le bloc enzymatique en 11- $\beta$ -hydroxylase, de transmission autosomique 5 à 8 % des hyperplasies congénitales. La 11- $\beta$ -hydroxylase est responsable de l'hydroxylation de la 11-désoxycortisol (composé S) en cortisol sur la voie des glucocorticoïdes et de la désoxycorticostérone (DOC) en corticostérone sur la voie des mineralocorticoïdes.

Son déficit entraîne donc un défaut de synthèse du cortisol et de l'aldostérone, une accumulation des métabolites en amont, soit le composé S et la DOC et un excès de synthèse des androgènes surrénaliens par la seule voie métabolique possible.

### 8-1-3-Déficit en 3- $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase

Le déficit en 3- $\beta$ -hydroxystéroïde Déshydrogénase (3 $\beta$  HSD) est une forme rare d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) classée au 3<sup>ème</sup> rang, par ordre de fréquence, après le déficit en 21 hydroxylase et le 11  $\beta$  hydroxylase.

Il existe deux isoenzymes dimériques de la 3 $\beta$ HSD, le type I et le type II, qui ont 93,5% d'homologie des séquences des protéines. Le type I (3 $\beta$ HSDI) est exprimé dans le placenta et les tissus périphériques. Le type II (3 $\beta$ HSDII) est exprimé, à son tour, dans la surrénale et dans l'ovaire et les testicules.

La 3 $\beta$ HSD II est responsable de l'oxydation et l'isomérisation des  $\Delta$ 5 stéroïdes (prégnénolone, 17 OH prégnénolone et la déhydroépiandrostènedione (DHEA)) en  $\Delta$ 4 stéroïdes(respectivement, la progestérone, 17OH progestérone et  $\Delta$ 4).

Son déficit complet entraîne donc un défaut touchant les trois voies de la stéroïdogénèse surrénalienne à savoir la synthèse du cortisol, l'aldostérone et les androgènes surrénaliens.

### 8-1-4-Déficit en 17- $\alpha$ -hydroxylase

L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 17- $\alpha$ -hydroxylase est une forme très rare d'hyperplasie congénitale des surrénales.

La maladie est due à une mutation du gène CYP17A1 localisé sur le chromosome 10 q24.3.



### **8-2-L'hypercorticisme**

On distingue trois formes d'hypercorticisme spontané ou naturel :

- L'hypercorticisme spontané primaire: l'hypercorticisme est d'origine surrénalienne et est consécutif à une production excessive de cortisol suite au développement d'une tumeur au niveau du cortex d'une glande surrénale.
- L'hypercorticisme spontané secondaire: l'hypercorticisme est d'origine hypothalamo-hypophysaire et résulte de la production excessive d'ACTH provoquant ainsi une production excessive de cortisol par les deux glandes surrénales.
- L'hypercorticisme spontané d'origine paranéoplasique: ce hypercorticisme résulte de la production ectopique d'ACTH par une tumeur extra-hypophysaire.

Il existe enfin une quatrième forme d'hypercorticisme : l'hypercorticisme iatrogène consécutif à l'administration de glucocorticoïdes.