

# HORMONES DE LA CORTICOSURRENALE

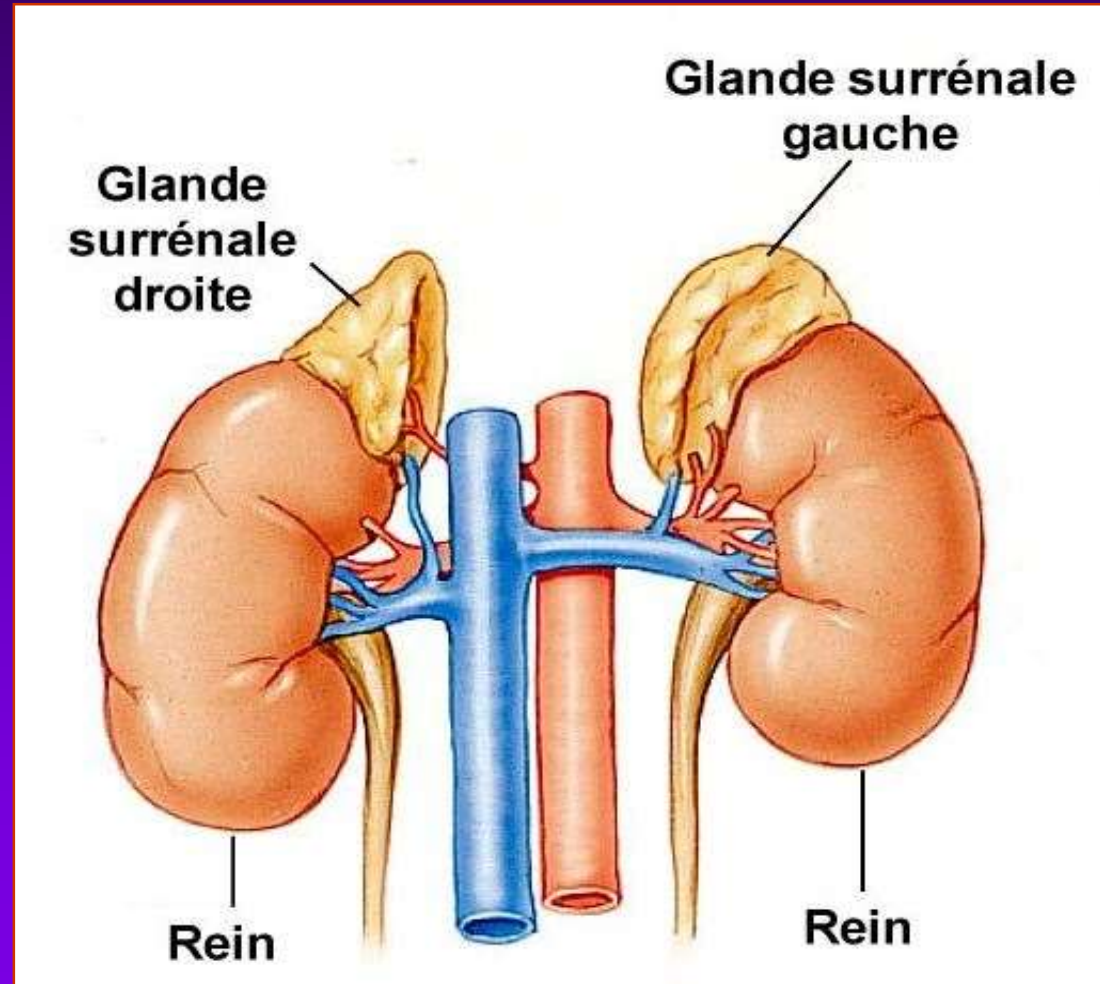
Dr. Lahouel.FZ ép Guella

# Plan du cours :

- 1-glandes surrénales
- Rappel anatomique
- 2-hormones de la corticosurrénale
- Synthèse
- Catabolisme
- régulation

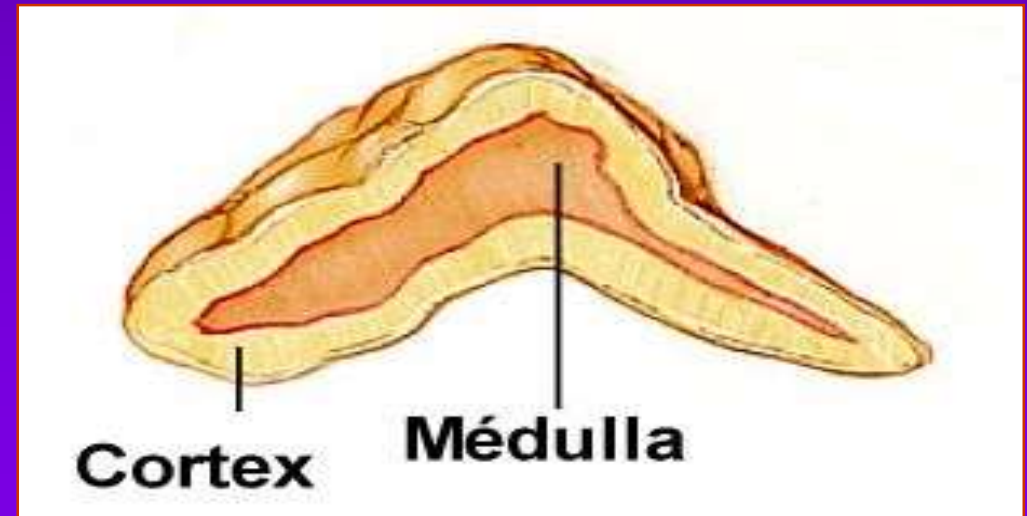
# Les glandes surrénales

- 2 glandes surrénales,
- Qui se présentent comme de petites structures pyramidales
- Localisées au sommet des reins



# Structure d'une glande surrénale

- Après une coupe transversale d'une glande surrénale: on a
- Une zone périphérique jaunâtre assez ferme: le cortex surrénalien, ou "corticosurrénale " dérivé du mésoderme et qui produit des stéroïdes (minéralo et glucocorticoïdes )
- Une zone centrale rougeâtre, très vascularisée :  
C'est la "médullosurrénale " dérivée du neuroectoderme (des crêtes neurales ) qui élabore des catécholamines.



# Structure d'une glande surrénale

- Donc chaque glande surrénale est formée de deux glandes
  - La corticosurrénale
  - La médullosurrénale
- Associées anatomiquement
- Mais dont l'origine et la fonction sont différentes.

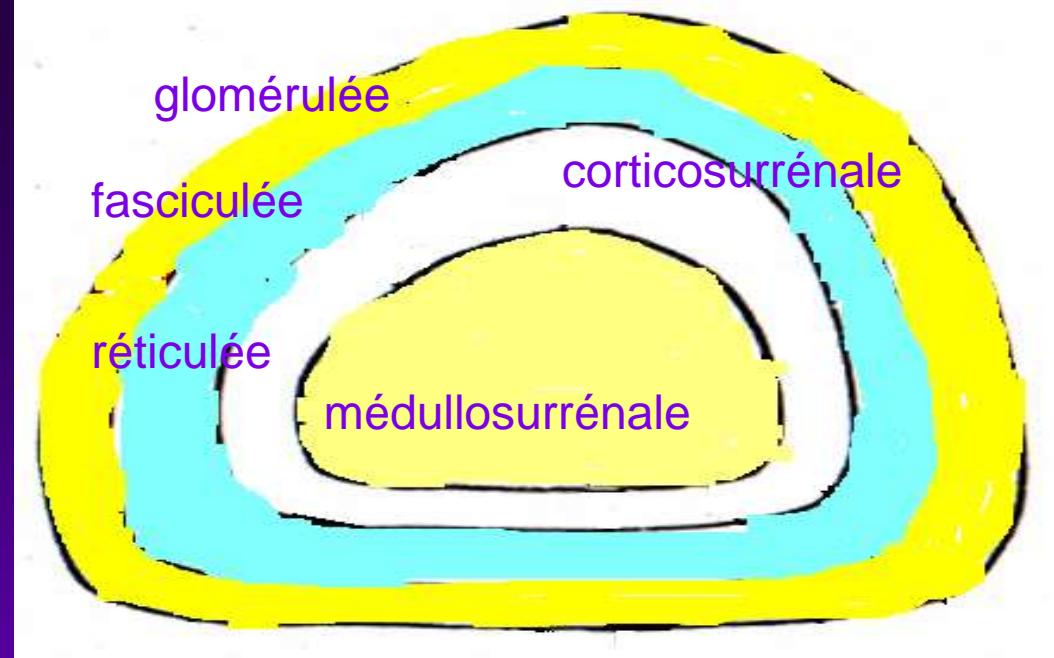
## 3 zones distinctes :

Zone 1=glomérulée

Zone2=fasciculée

Zone3=réticulée

Chaque zone est responsable de la synthèse d'un groupe d'hormones stéroïdes.

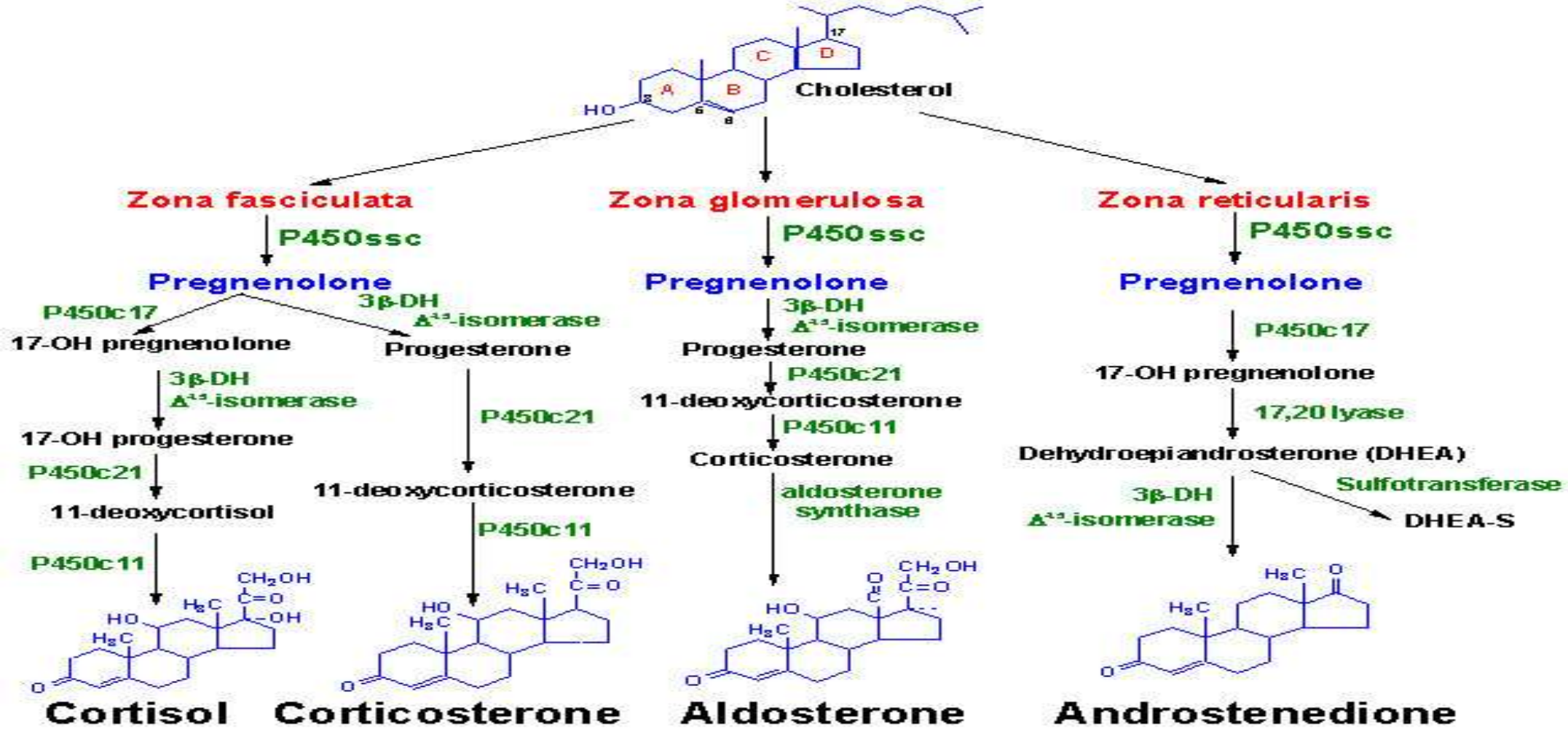


Zone	Hormone produite	Stimulé par	Rétrocontrôle
<b>G</b> lomérul ée	<b>M</b> inéralocorticoïde : Aldostérone	Angiotensine II ( SRAA )	Diminution pression de perfusion Augmentation de la charge sodée distale B récepteur (catéchol, sympathique) PG
<b>F</b> asciculée	Glucocorticoïde : Cortisol	CRH hypothalamique Et ACTH hypophysaire	Négatif par le cortisol sur ACTH et CRH
<b>R</b> éticulée	<b>A</b> ndrogènes faibles : -Déhydroépiandrostérone DHA - Delta4 androsténédione		Pas de rétrocontrôle

# Les hormones de la corticosurrenales

- Se divisent en trois grands groupes:
- Minéralocorticoïdes ( 21 C) = rôle sur l'équilibre hydrominéral : aldostérone(zone glomérulée)
- Glucocorticoïdes ( 21 C) = rôle sur le métabolisme des glucides: cortisol, cortisone, corticostérone(zone fasciculée)
- Androgènes surrenaliens (19 C) = pouvoir androgène faible : DHEA.(zone réticulée)





Synthese des différentes hormones stéroïdes à partir du cholestérol dans les surrénales.

3 $\beta$ -DH = 3 $\beta$ -dehydrogenase

P450c11 = 11 $\beta$ -hydroxylase

P450c17 = 17 $\alpha$ -hydroxylase

P450c21 = 21 $\beta$ -hydroxylase

# Voies de synthèse des hormones de la corticosurrénales

Glomérulée

fasciculée

réticulée

- Cholestérol

↓ 20-22 Desmolase

Δ 5prégnenolone

→

17-OH prégnonolone

→

DHEA

- ↓ 3β HSD

↓

3β HSD

→ 17 OH ase

↓

3β HSD

→ 17-20 Desmolase

- Progésterone

↓

21Hydroxylase

→

17-OH progéstérone

→

Δ4A

- ↓ 11 Hydroxylase
- 11 désoxycorticostérone

↓

11 Hydroxylase

↓

21Hydroxylase

11 désoxycortisol(composé S)

↓

11 Hydroxylase

- Corticostérone

↓

18 Hydroxylase

- 18 Hydroxycorticostérone

↓

18 HSD

- Aldostérone

CORTISOL

# Synthèse des hormones stéroïdes par la corticosurrenale.

- La prégnénolone, formé dans le cortex à partir du cholestérol a la possibilité d'emprunter 2 voies métaboliques distinctes mais intriquées.
- Une voie aboutit à la progestérone (P4).
- Une voie conduit à la 17 hydroxy-prégnénolone (17 OH P5).

# Voie des corticoïdes

- *Voie des glucocorticoïdes*
  - La P4 subit une hydroxylation en C17 C 21 et en C11 pour former le cortisol
- *Voie des minéralocorticoïdes.*
  - La P4 subit une hydroxylation en C 21 C 11 pour former la corticostérone, une hydroxylation en C 18 associée à une déshydrogénation donne l'aldostérone

# Voie des androgènes

- Il y a 2 voies selon que le point de départ est le cholestérol ou le sulfate de cholestérol
- Ces 2 voies sont parallèles
- La première aboutit au DHEA et la deuxième, la plus importante, aboutit au SDHEA.
- L'androsténone est obtenue ; soit par réarrangement de la DHEA ou par clivage de la 17 hydroxyprogesterone.

# Catabolisme des corticoïdes

- Dégradés dans le foie et accessoirement dans le cortex.
- Réactions d'inactivation communes à tous:
  - **Réductions successives:**
    - doubles liaisons ( C4 - C5),
    - fonction du C3 ,
    - fonction cétone du C20**= dérivés di, tétra, et hexasaturogénés**
- Réactions supplémentaires :

Les dérivés tétra et hexasaturogénés avec fonction OH sur le C17 (17 OH ) (**17 hydroxystéroïdes**) sont dans une faible proportion transformée en **17 céto**stéroïdes (17 céto )

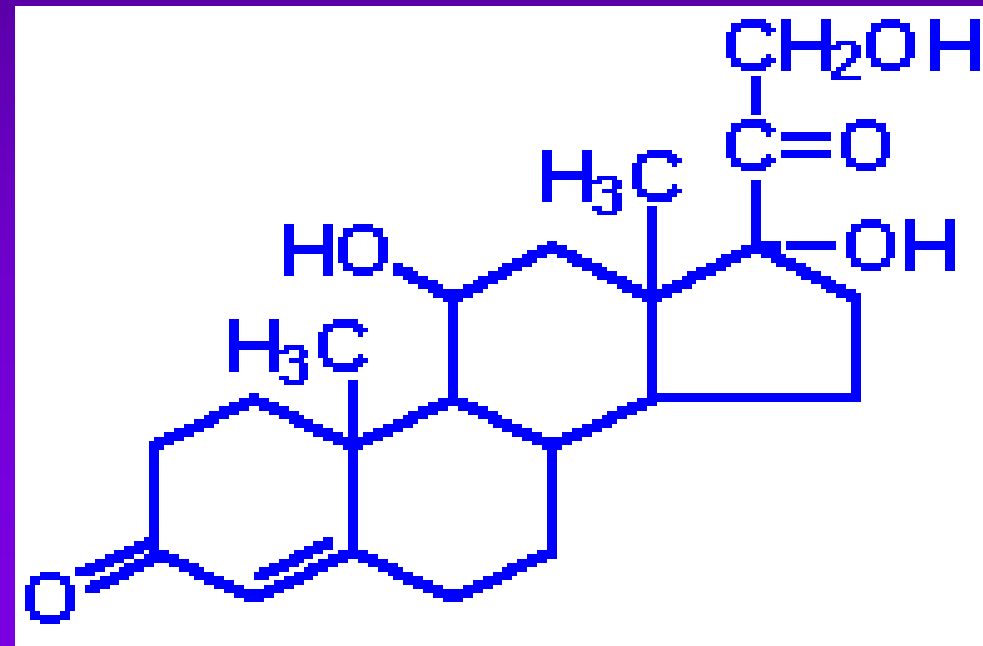
- Les divers métabolites sont **conjugués** à l'**acide glucuronique** et un peu au **sulfate**, la conjugaison porte sur le C 3.
- Les **glucurono** et les **sulfoconjugués** : éliminés par **voie rénale**.
- Une **faible partie** des corticoïdes est **excrété sans modification**.

# LE CORTISOL



# LE CORTISOL.

- Hormone glucocorticoïde majeure.
- Synthétisée dans la zone fasciculée de la corticosurrénale,
- Sous contrôle de l'ACTH.
- Structure



# I Biosynthèse

- Voie principale
- Voie mineure

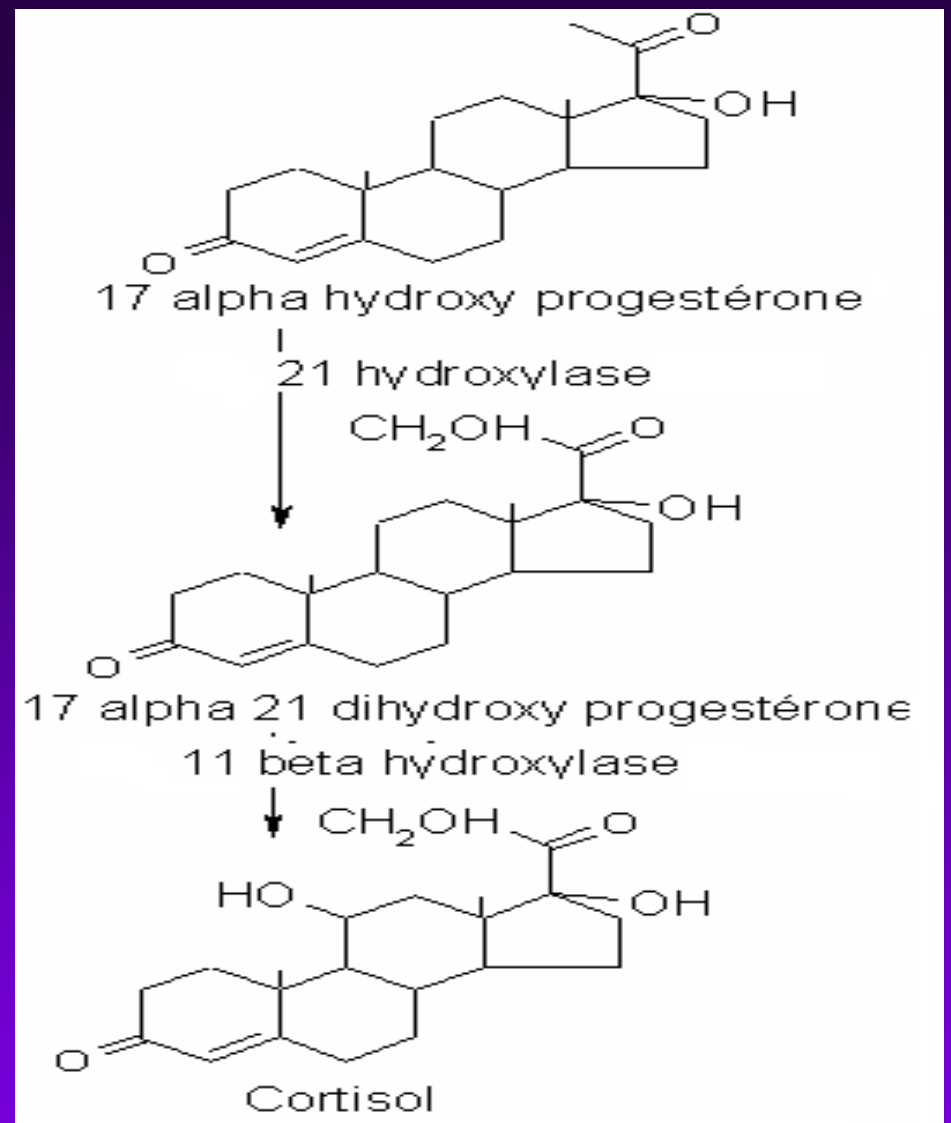
# Biosynthèse

- Cholestérol
- ↓
- P5 →
- ↓ ↓
- P4 17 α(OH) P5
- ↓ ↓
- 17 α (OH) P4
- ↓
- 17 α,21 Di (OH)P4

Voie métabolique principale passe par la P4.

Voie mineure ( quand la voie principale est bloquée) passe par la 17 α (OH) P5

Cortisol



## II - Transport plasmatique :

Dans le sang, le cortisol se trouve :

- Sous forme libre :
  - 2 à 5%. ( forme active).
- Sous forme liée à des protéines de transport
  - 95 à 98 %. ( forme inactive)
    - La CBG ( Cortisol Binding Globulin ou transcortine) :  
transporteur spécifique
    - L'albumine : transporteur non spécifique

# La CBG :

- Transporteur spécifique du cortisol,
  - Synthétisé dans le foie
  - Synthèse soumise à régulation H
- S+ par oestrogènes + hormones thyroïdiennes
- I- par androgènes + cortisol
  - Si la CBG augmente = cortisol libre diminue = levée d'inhibition du feed-back négatif.
- Transporte : cortisol, corticostérone, progestérone, et 17 OH-progestérone.

# III - Catabolisme du cortisol

- Hépatique,
- Réductions enzymatiques sur C5, C3, C20 = dérivés hydrogénés.
- + glucurono-conjugaison ou + sulfo-conjugaison (C3)  
(soluble et élimination rénale).

# Élimination des dérivés

- Urinaire
- Dans les urines, on retrouve des dérivés di, tétra et hexasaturés.
  - Ce sont des 17  $\alpha$  hydroxystéroïdes (17OH).

## IV - Actions Physiologiques :

- Actions métaboliques
  - Sur les glucides : action hyperglycémiant :
  - Sur les lipides: redistribution des graisses et lipolyse
  - Sur les protéines, S+ la protéolyse
- Anti-inflammatoire : I- la libération des médiateurs de l'inflammation.
- Antiallergique : I- la libération de molécules (histamine et sérotonine).
- ACTION SUR L'eau et les électrolytes: Il provoque une rétention sodée avec fuite de potassium et d'ions H+=alcalose hypokaliémique

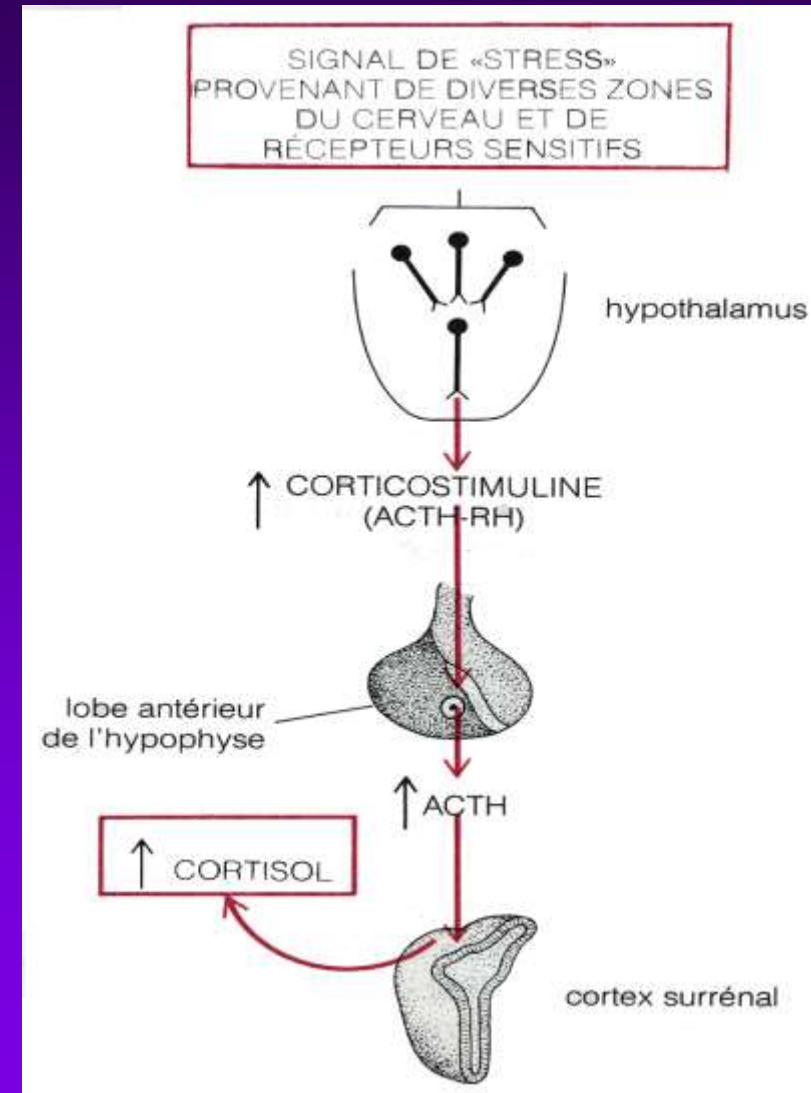


## IV - Actions Physiologiques :

- Stimule l'acidité gastrique (ulcères gastro-duodénaux).
- Action sur le comportement (dépression ou suicide).
- Maturation pulmonaire chez le fœtus ( S+ la formation du surfactant).

# V - Régulation de la sécrétion du cortisol

- Fonction hypothalamo-hypophyso-cortisolique intégrée.
- Sous l'influence du CRH
- Dépendante de l'ACTH
- Sécrétion nyctémérale  
(maximale en fin de nuit et minimale en seconde partie diurne)



# L'ACTH

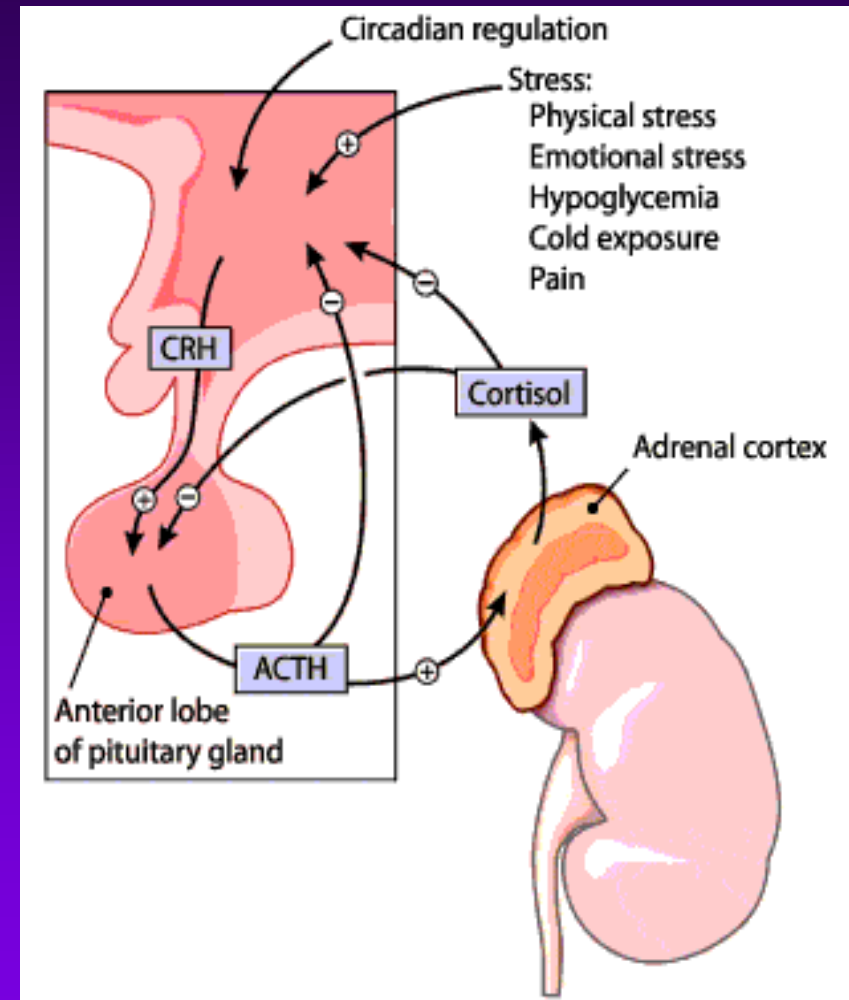
- Secrété de façon pulsatile à l'origine du rythme circadien du cortisol
- Contrôle l'activité de la corticosurrénale sauf la zone glomérulée.
- Augmente la sécrétion du cortisol en activant les enzymes de biosynthèse du cortisol.
- Stimule la trophicité surrénaliénne .

# Régulation de la sécrétion du cortisol

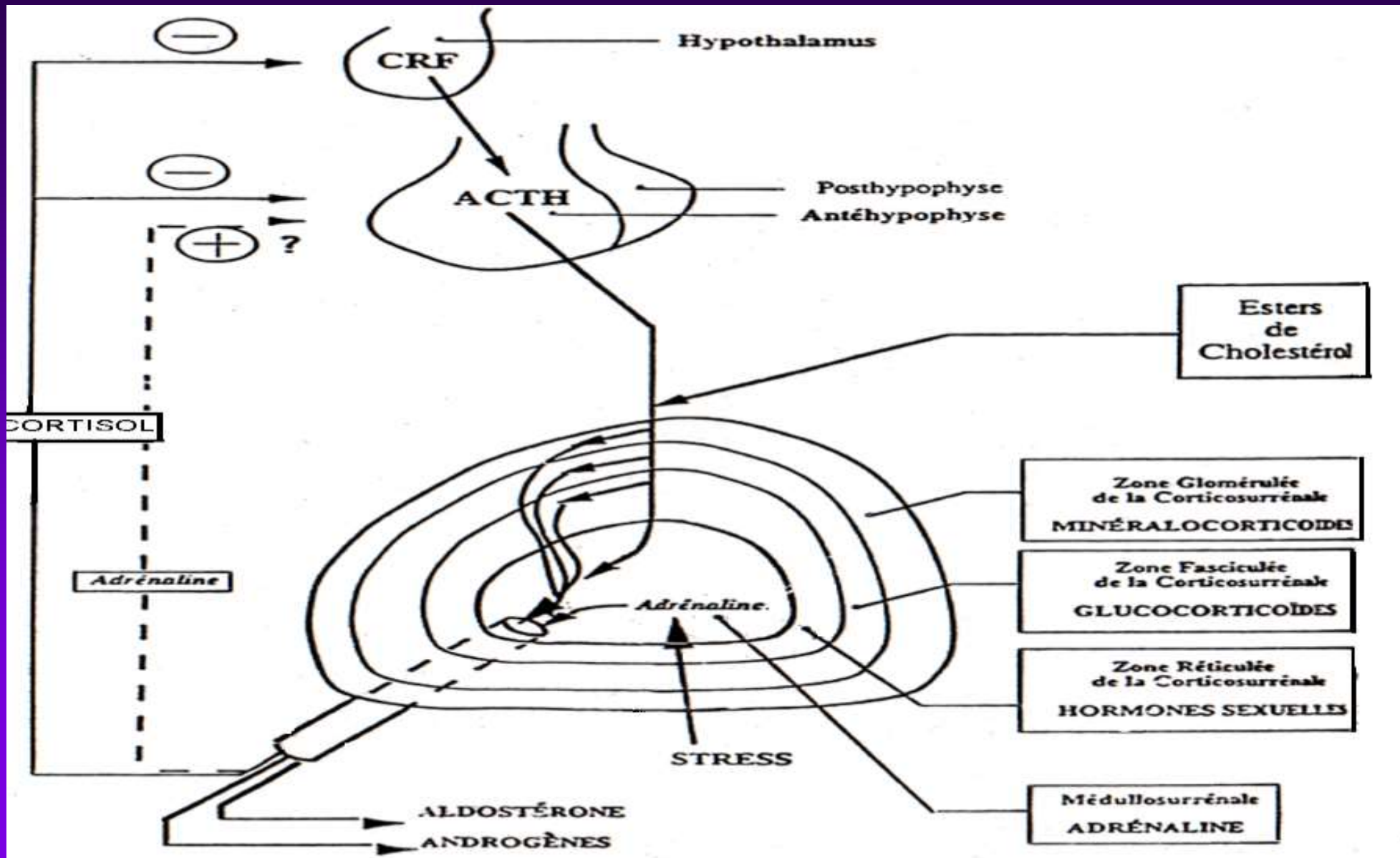
■ L'ACTH commande la sécrétion de cortisol

■ Rétrocontrôle négatif hypophysaire et hypothalamique par le cortisol sérique = Feed-back négatif du cortisol

■ Système de feed-back hypothalamo-hypophyso-surrénalien.



# Régulation de la cortico-surrénale





## Prélèvements

- Aucune thérapeutique (corticothérapie)
- Sang hépariné à 8 heures du matin le sujet étant à jeun et au repos.
- Urines de 24 heures sur antiseptique

La cortisolémie subit des variations nycthémérales

Maximal à 7-8h00 du matin.

Minimal vers minuit

Pour démontrer le rythme circadien de sécrétion, 2 prélèvements sanguins sont réalisés : 1 vers **8 h** et 1 à **16 h**.

## a- Cortisol en nmol/l

	Matin	Soir
Sérum	250-800 nmol / l	< 280 nmol/l
Salive	4-40 nmol/l	2-6 nmol/l
Urines	< 300 nmol/	



## B - Autres :

Paramètres	Valeurs Normales
11 désoxycortisol	gt < à 7,5 nmol/l à 8h.
ACTH sérique	0 à 60 pg / ml
CRH	peu courant
17 hydroxy stéroïdes	(5mg/24h) abandonnés
17 cétostéroïdes	chez l'homme 12 à 18 mg / j chez la femme, 7 à 12 mg / j abandonnés

# Exploration dynamique de la sécrétion glucocorticoïde

## Epreuve de freinage à la dexaméthazone

- La dexaméthazone (Dectancy1) a une action analogue à celle du cortisol sur l'hypothalamus.

Elle freine la sécrétion d'ACTH par l'antéhypophyse == >  
diminution de la cortisolémie et des 17 OH CS urinaires

- Plusieurs modalités: 3 mg/j x 5 ou 1 mg à minuit ou 2 mg/j x 2 puis 8 mg/j x 2 (Epreuve de Liddle).

## Epreuve de stimulation au synacthène

Le synacthène = ACTH de synthèse (1-24). Il stimule les corticosurrénales.

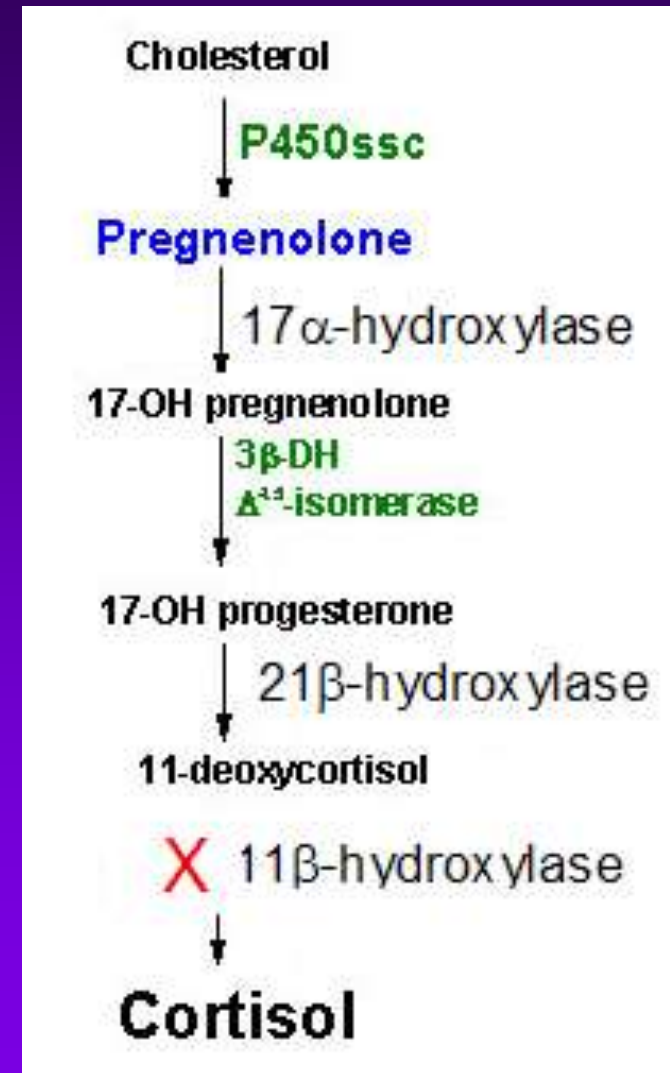
- 2 modalités:

- **Injection de 250 mg de synacthène simple: taux de cortisol (30 min) multiplié par 1,5**

- **Injection de 1 mg de forme retard: F (24 h) multiplié par 2 et les 17 OH CS par 3 à 4.**

## 2 - Test à la métopirone

- Test de stimulation de l'axe corticotrope: test dangereux
- Inhibe la 11 $\beta$  Hydroxylase
- Réponse: ACTH augmenté
- Les produits situés en amont du site de blocage sont augmentés tel que le 11désoxycortisol et 17 $\alpha$  OH P4
- Ceux en aval tel que le cortisol sont bas





# 1- Insuffisance surrénale acquise

## Maladie d'Addison:

- Etiologies: rétraction corticale: atrophie progressive des glandes due à la présence d'autoanticorps antisurréaliens,

## Pathologies corticosurréaliennes

Infections (tuberculose..), traumatisme...

- Clinique: asthénie, hypotension, hypoglycémie et hyperkaliémie (dus à la carence en glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes).

**La mélanodermie** due au défreinage hypothalamohypophysaire == >  
augmentation de l' ACTH

- –Hypoglycémie à jeun (+ de l'urée + hémococoncentration  $\pm$  acidose)
- –Hyponatrémie avec hyperkaliémie en cas de poussée aigue
- –Hypernatrurèse
- –Hormones:  $\bar{}$  de la cortisolémie et des 17 OH CS avec de l'ACTH
- – Pas de réponse à la stimulation par le synacthène

## 2- Syndrome de Cushing

- Définition du Sd de Cushing :
- Hypercorticisme endogène avec hypercortisolisme prédominant et non freinable lors du freinage standard par la dexaméthasone.
- Exogène = secondaire à la prise chronique de corticoïdes de synthèse



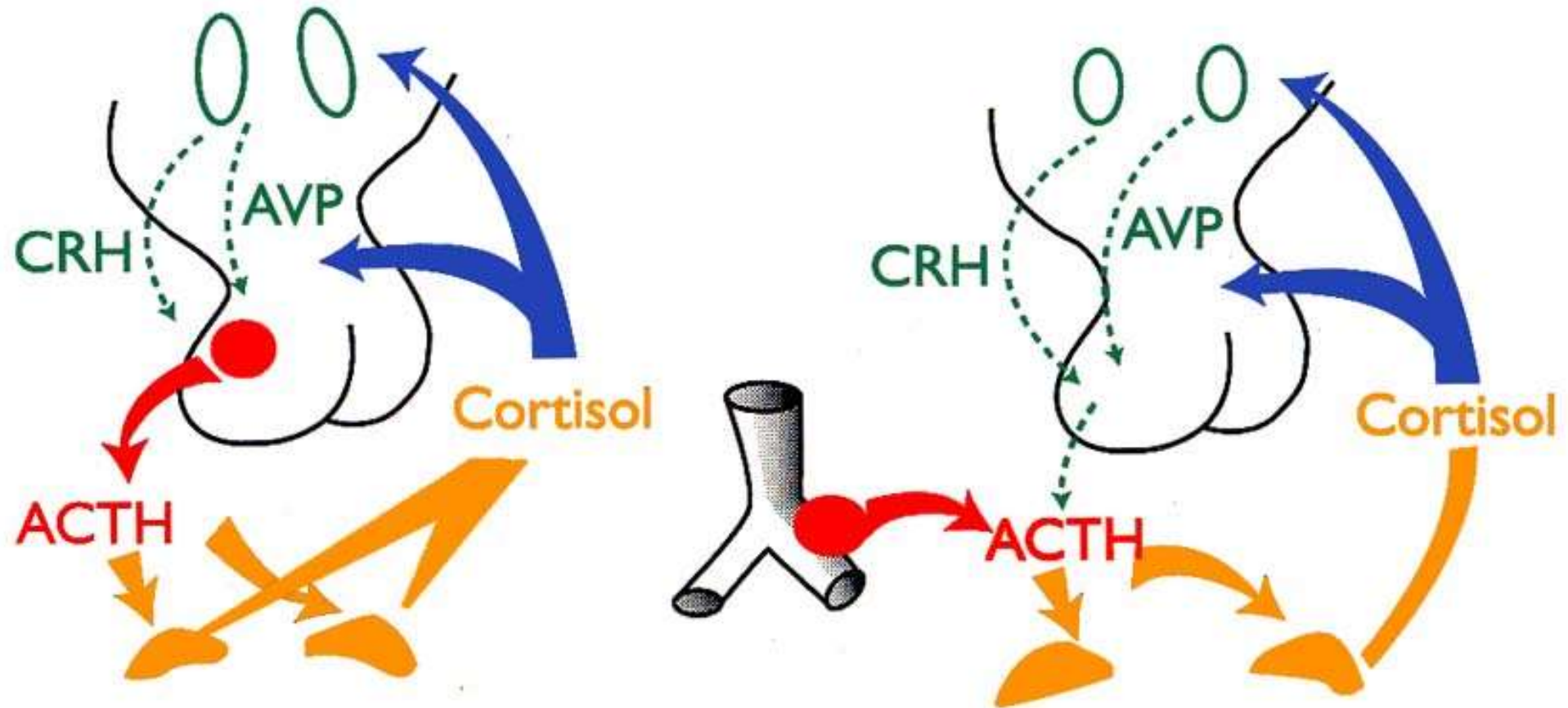
## Etiologies:

- Adénome ou microadénome des CS: tumeurs bénignes
- Carcinome des CS: tumeur maligne (corticosurrénaome)
- Microadénomes hypophysaires sécrétant l'ACTH =  
Maladie de Cushing == > Hyperplasie bilatérale des CS
- Hypercorticisme para néoplasique: tumeur maligne  
thymique, bronchique ... sécrétant un polypeptide ACTH  
mimétique

- **ACTH – dépendant (80 %)**

Stimulation des surrénales par une sécrét<sup>o</sup> excessive inappropriée d'ACTH :

- d'origine eutopique ( 80%) le + svt par anomalie de la sensibilité au rétrocontrôle des cellules hypothalamiques ou hypophysaires.
- d'origine ectopique (10%, ACTH ou substance ACTH-like) : Sd de Cushing paranéo (tumeur neuro-endocrine non hypophysaire, thymome, K du pancréas)
- ou second<sup>aire</sup> à une sécrét<sup>o</sup> extrahypothalamiq de CRH (< 1 %)



Maladie de Cushing

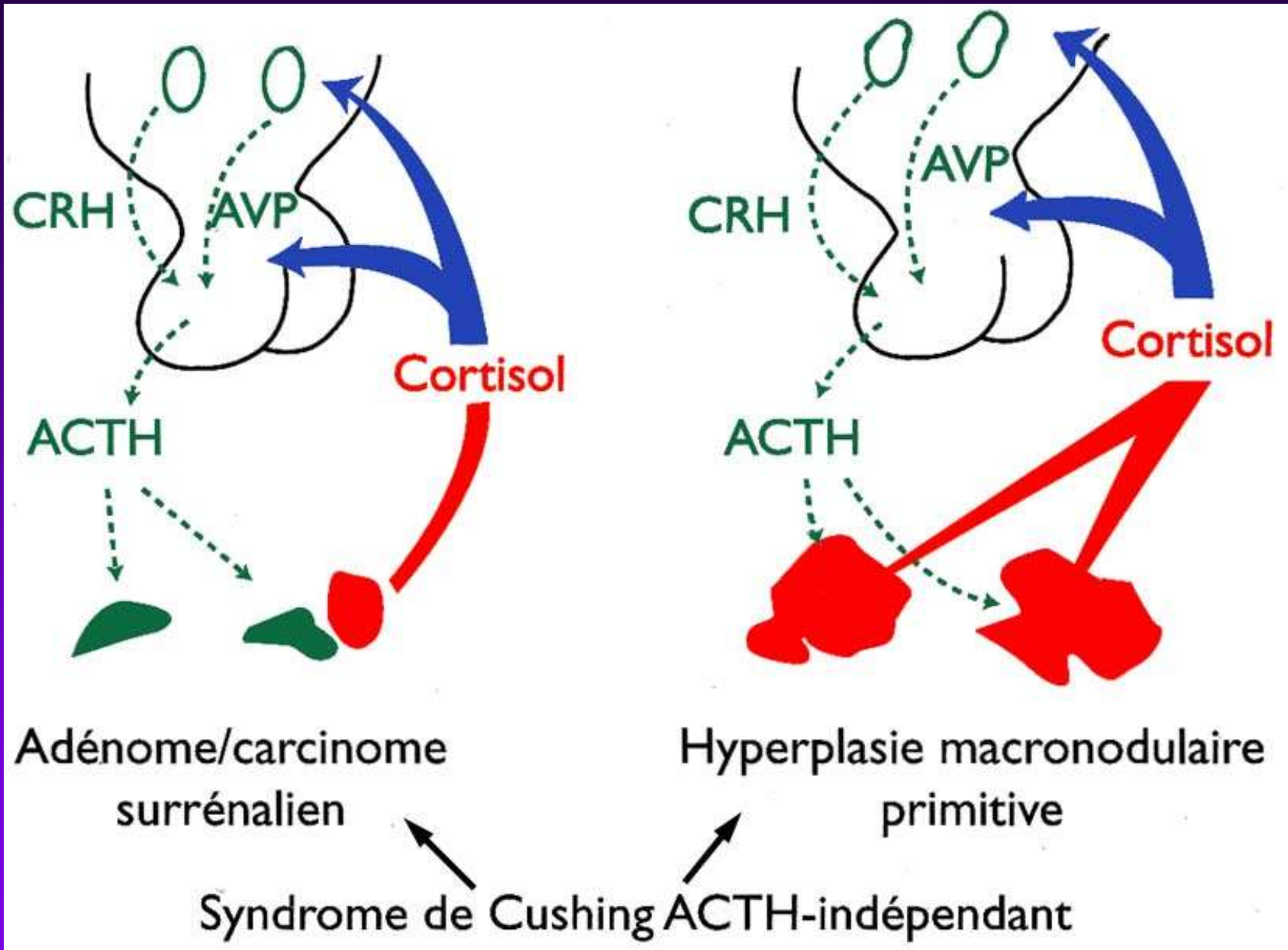
Sécrétion ectopique d'ACTH

Syndrome de Cushing ACTH-dépendant

- **ACTH – indépendant (20 %)**

Sécrétion surrénalienne autonome avec suppression de la sécrét° de l'ACTH par le rétrocontrôle

- Etio :
- **T. surr unilat bénigne** (15%: adénome surrénalien cortisolique) le + svt et parfois hyperplasie macronodulaire bilat des surr ne sécrétatnt que du cortisol.
- **T. maligne** (5 %, carcinome ou corticosurrénalome malin) secrétant du cortisol mais aussi des androgènes



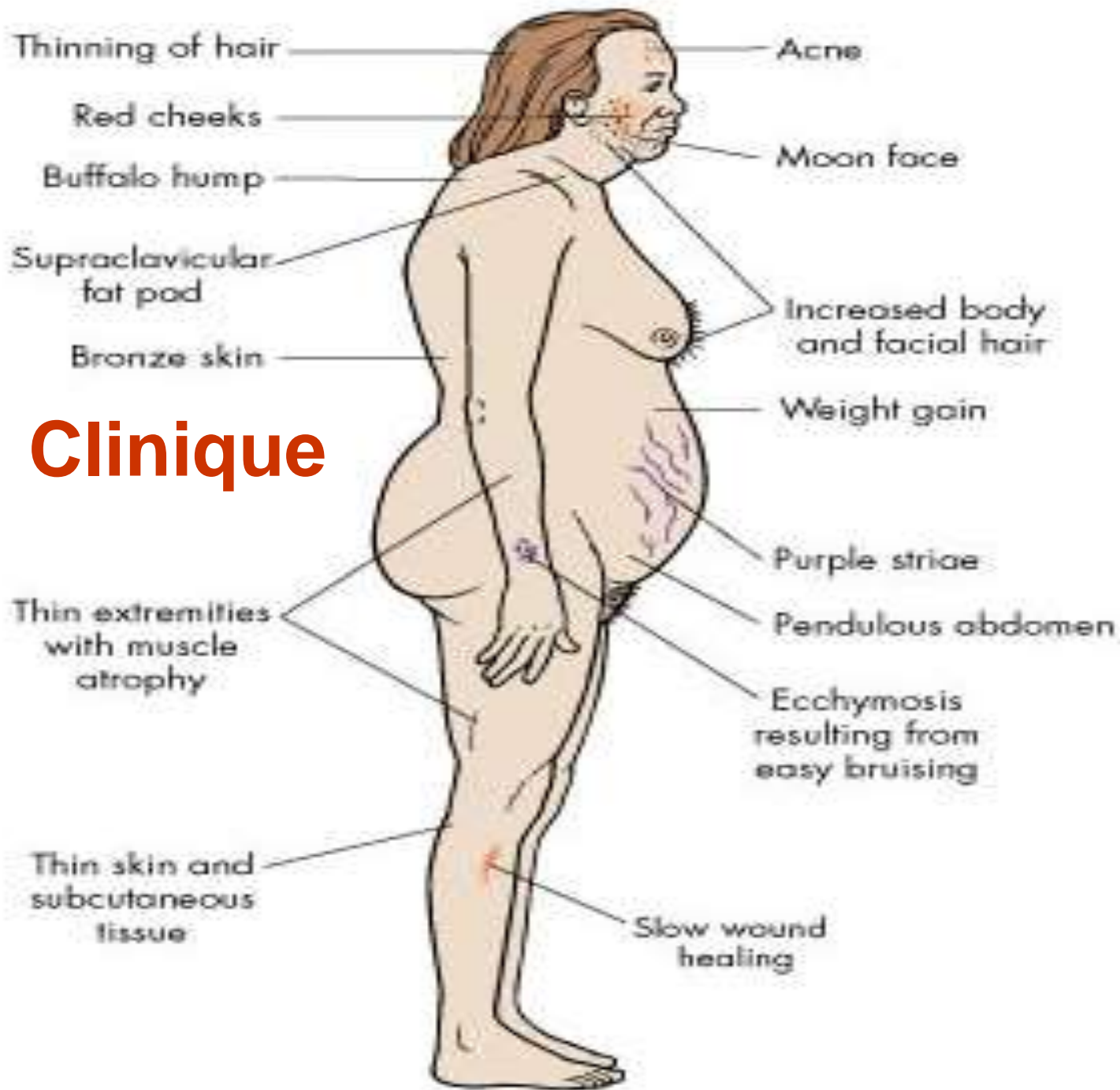
## **Clinique:**

Morphologie évocatrice

- obésité de la face et du tronc
- nuque en bosse de bison

### **Pathologies corticosurréaliennes**

- érythrose du visage
- Amyotrophie des membres inférieurs et supérieurs
- Ostéoporose
- HTA
- Virilisation



Thinning of hair

Acne

Red cheeks

Moon face

Buffalo hump

Supraclavicular fat pad

Increased body and facial hair

Bronze skin

Weight gain

**Clinique**

Purple striae

Thin extremities with muscle atrophy

Pendulous abdomen

Ecchymosis resulting from easy bruising

Thin skin and subcutaneous tissue

Slow wound healing



Obésité  
facio-tronculaire





Vergetures



# Ecchymoses



# Diagnostic biologique

- Diagnostic positif:

- Conséquences métaboliques de l'hypercorticisme:

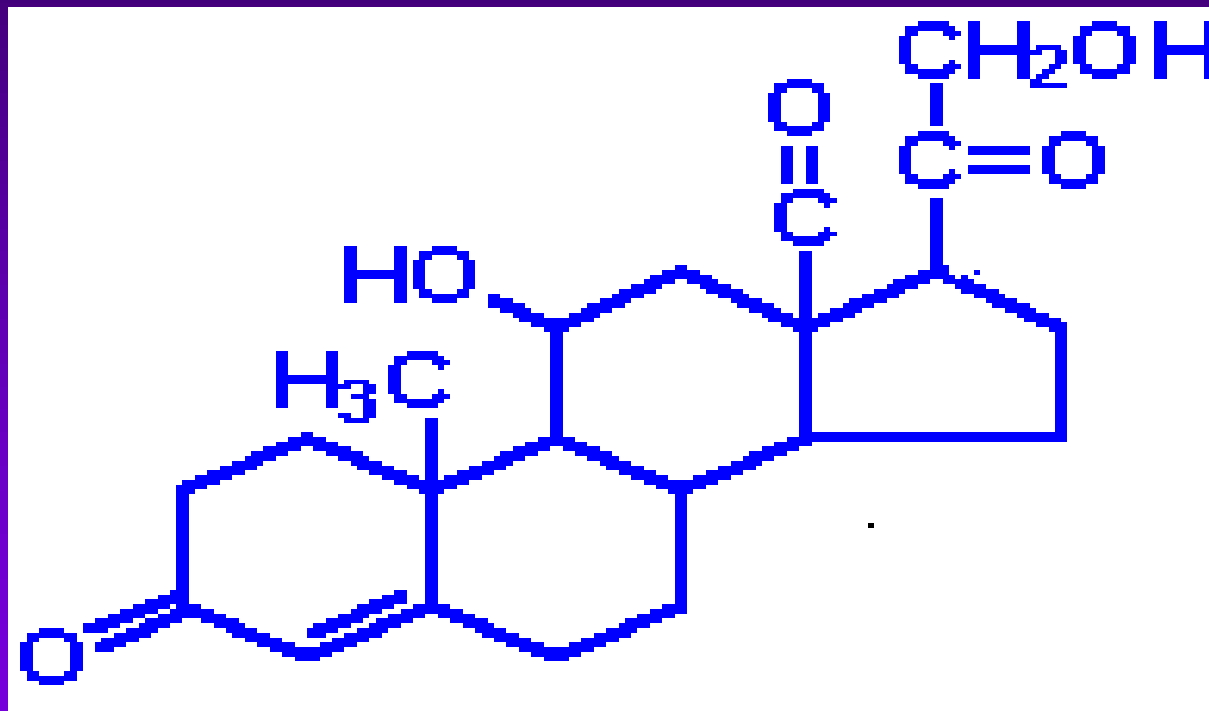
Polyglobulie, polynucléose, éosinopénie, hypercholestérolémie, Intolérance au glucose (hyperglycémie), hypokaliémie

- Anomalies de la sécrétion du cortisol: cortisolémie avec disparition du rythme circadien, des 17 OH CS, du CLU

- L'ACTH: diminué dans l'adénome et le carcinome, augmentée dans l'hyperplasie bilatérale et dans syndromes paranéoplasique

# L'ALDOSTERONE

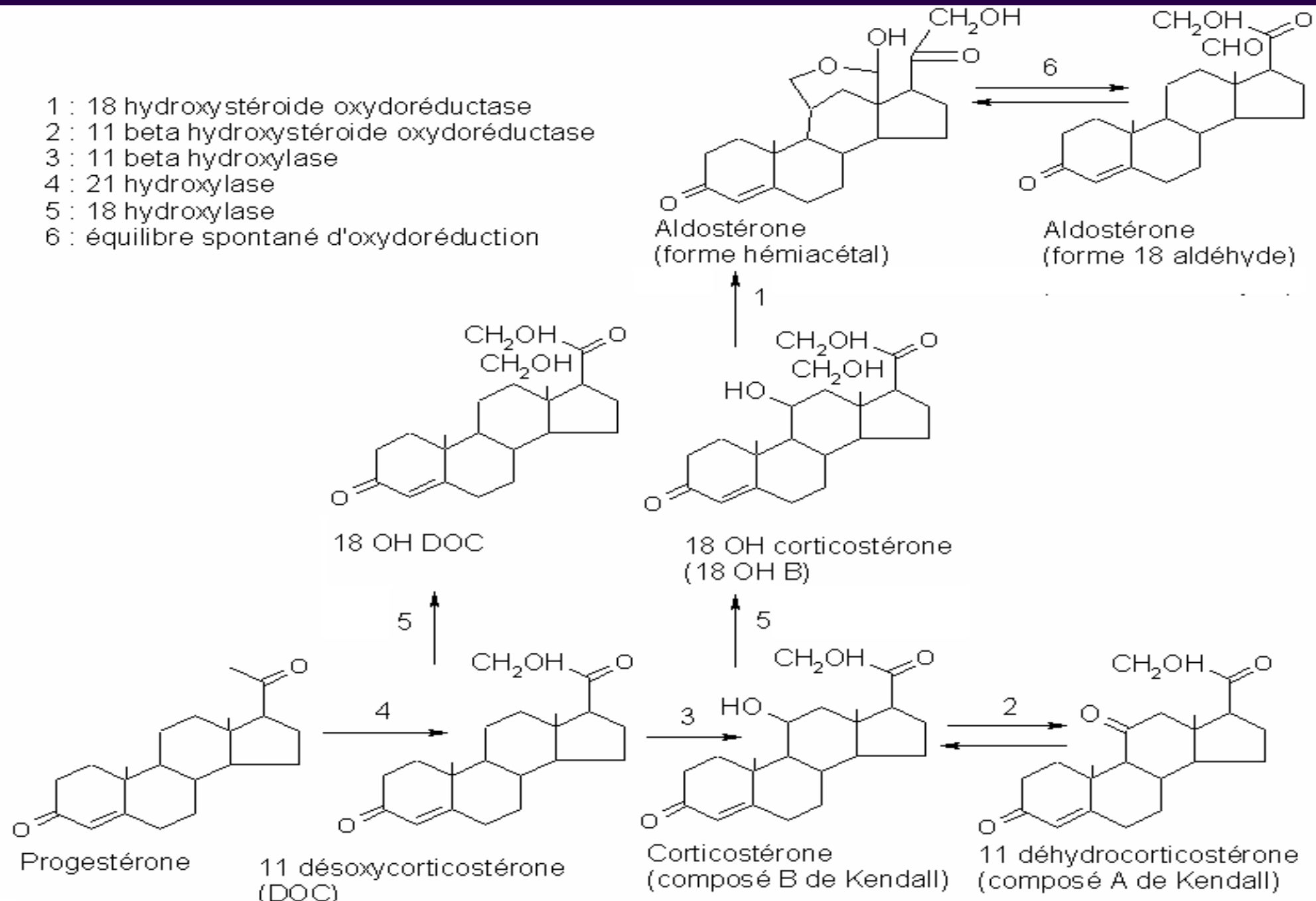
# I- Structure



# II- Biosynthèse

- Synthétisée dans la zone **glomérulée** de la corticosurrénale.
- A partir du cholestérol, P5, P4.
- Deux des enzymes intervenant en fin de synthèse n'existent que dans cette zone.
- La synthèse ne fait pas intervenir la 17hydroxylase

- 1 : 18 hydroxystéroïde oxydoréductase
- 2 : 11 beta hydroxystéroïde oxydoréductase
- 3 : 11 beta hydroxylase
- 4 : 21 hydroxylase
- 5 : 18 hydroxylase
- 6 : équilibre spontané d'oxydoréduction



# III- Catabolisme

- Essentiellement hépatique.
- Réductions sur C5, C3 et C20
  - = **Dérivés hydrogénés**
- **Glucurono ou une sulfo-conjugaison**
  - Améliore la solubilité
  - Élimination dans les urines).



# IV- Élimination:

Dans les urines on trouve

- - **Aldostérone libre** (dans les urines)
- - **THA** = TétrahydroAldostérone
  - 30% des métabolites urinaires
- - **HHA** = Héxahydroaldostérone
- - **18 glucuronide** d'aldostérone (10%),
  - l'acide glucuronique est fixé en C18
  - = Aldo pH1 ( hydrolysé pH1).

# V- Transport plasmatique

⋮

- Faiblement liée à 2 protéines plasmatiques de transport :
  - Albumine et CBG.
- **Considérée comme libre**

# VI- Actions physiologiques

- Action au niveau du rein (sur les parties terminales du néphron), de l'intestin et sur le côlon.
  - = Permet d'ajuster l'excrétion du sodium et du potassium en permettant:
    - la réabsorption du  $\text{Na}^+$  et **l'élimination du  $\text{K}^+$ .**
- Action sur la **volémie.**
  - Participe au maintien de la pression artérielle par **réabsorption d'eau /  $\text{Na}^+$**  au niveau du rein.
- Rôle dans **l'équilibre acido-basique. Élimination  $\text{H}^+$**

# VII- Régulation de la sécrétion de l'aldostérone

- ***A - Facteurs stimulateurs:***

- **1 - Le système rénine-angiotensine ( +++ )**
- **2 – L'Hyperkaliémie (directement)**
- **3 - L'ACTH**

- **La rénine**
  - Agit sur l'angiotensinogène;
  - Libère un décapeptide de N-ter;
  - Formant l'angiotensine I (sans activité biologique).
- **L'angiotensine I**
  - Après libération des 2 derniers aa de C-ter.
  - Grâce à la convertase pulmonaire
  - Donne l'angiotensine II ;
- **L'angiotensine II**
  - S+ la couche glomérulée
  - (synthèse de l'aldostérone).

# 2- La kaliémie

- Stimuli spécifique
- L'aldostérone varie dans le même sens que la kaliémie.
- La volémie:
  - Baisse de la volémie = S+ l'aldostérone.

# 3- L'ACTH

- Stimule les enzymes de la biosynthèse
- Augmente la sécrétion de l'aldostérone jusqu'à un certain seuil limite qui ne peut être dépassé



## ***B - Facteurs inhibiteurs:***

- **L'ANP (Atrial Natriuretic Peptide)**
  - Hormone d'origine cardiaque (oreillette gauche)
  - Inhibe la libération d'**aldostérone** et de **rénine**
  - Favorise l'élimination du Na<sup>+</sup>.
  
- **La progestérone et la 17- alpha (OH) P4**
  - **Inhibiteurs compétitifs de l'aldostérone**
  - peuvent se fixer sur ses récepteurs et les bloquer

# VIII- Biologie

# Noter

- Variations nycthémérales
- Influencée par la posture
- Position debout = augmentation de l'aldostérone.

## A - Dosages statiques

Ionogramme sanguin et urinaire et les gaz du sang.

Paramètres	Valeurs
1/Angiotensinogène =	1064+- 223 ng AI/ml
aldostéronémie,	4 – 15ng / dL (0,11 – 0,42 nmo / l)
activité rénine plasmatique	1 à 3 µg AI/h AI=angiotensine I
aldostérone urinaire	14 à 55 nmol /j ou 5-20 µg/24 h

# B – Tests dynamiques:

- 1 - Test de stimulation:

- Orthostatisme ou test de posture
- Tests de stimulation par le furosémide (hypovolémie)
- Autre tests
  - Test à l'ACTH court

- **2 - Test de freination:**

- Diminution de l'aldostérone 30 à 60 mn après administration de l'ANP

- Autre tests

Charge sodée => - SRAA => ↓ ARP( activité rénine plasmaticque) => ↓ Ald

**PATHOLOGIE**

### 3- Les hyperaldostéronismes

- Hyperaldostéronismes primaires:

- **Syndrome de CONN:** plus de 80% des cas

Adénome CS sécrétant l'aldostérone

Clinique: **HTA**, Asthénie, pseudoparalysie, Syndrome polyuropolydypsique

Diagnostic biologique:

- Troubles métaboliques: dim de la Kaliémie ( $< 3 \text{ mmol/l}$ ) avec hyperkaliurie ( $\text{Na/K} < 1$ ), alcalose métabolique

- –aug aldo et THA et dim ARP.

- Pas de réponse à la dexamétasone



- –**Hyperaldostéronisme non tumoral: rare**
- Hyperplasie bilatérale des corticosurrénales
- aug aldo et THA et dim ARP.
- Réponse à la dexaméthasone positive

- Hyperaldostéronismes secondaires (HAS):

Tumeur rénale sécrétant la Rénine

Clinique: **HTA+++** avec risque de rétinopathie et d'Insuffisance rénale

Diagnostic biologique:

–Troubles métaboliques: Hypokaliémie avec hypervolémie

Augmentation aldostérone de la THA et de l'ARP

# Les hypoaldostéronismes Primaires :

## Causes:

- Insuffisance surrénalienne chronique, tuberculose souvent associée à un hypocorticisme primaire et à une hypoandrogénie.
- Génétique (bloc enzymatique par déficit génétique) total ou partiel ; + syndrome de perte de sels glt isolé.

# Les hypoaldostéronismes Primaires :

## Biologie :

- Hyponatrémie,
  - Hyperkaliémie,
  - Hypernatriurie
  - Hypokaliurie.
- 
- Aldostéronémie basse.
  - Activité rénine plasmatique augmentée

- **b) Secondaires :**
- Hyporéninisme par :
  - Atteinte rénale.
  - Insuffisance hépatique sévère : absence d'angiotensinogène