

Faculté de Médecine d'Alger

Laboratoire de Physiologie

Corticosurrénale

Dr GRAINE.K

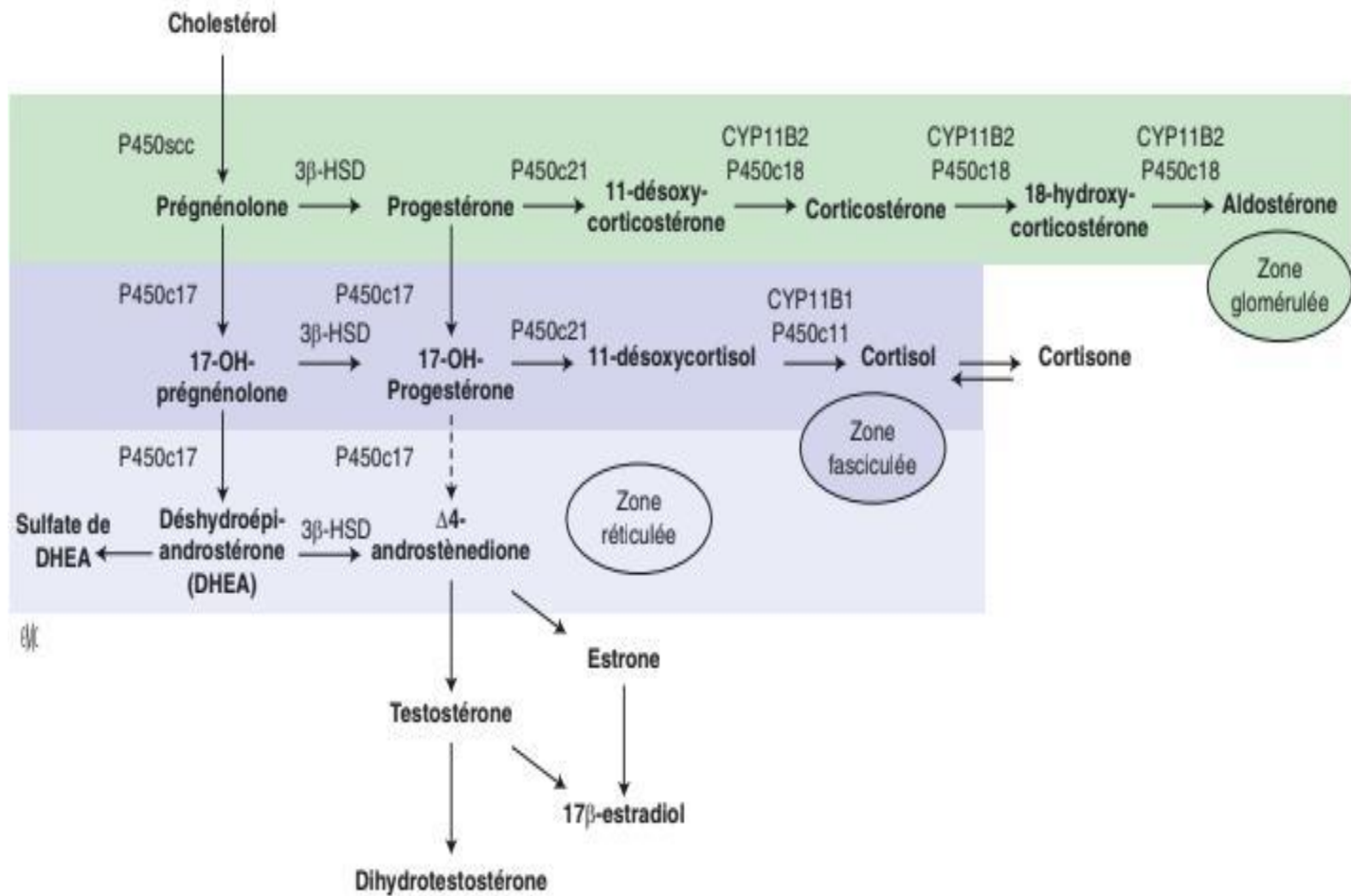
Année universitaire 2023-2024

Les Minéralocorticoïdes

Régulation

Facteurs inhibiteurs :

- L'ANP (Atrial Natriuretic Peptide) : Hormone d'origine cardiaque , inhibe la libération d'aldostérone et de la rénine = favorise l'élimination du Na⁺.
- La progestérone : Inhibiteurs compétitifs de l'aldostérone



Corticosurrénale

I. Introduction

II. Les Minéralocorticoïdes

- généralités**
- actions biologiques**
- régulation**

III. Les Glucocorticoïdes

- généralités**
- actions biologiques**
- régulation**

Corticosurrénale

IV. Les Androgènes Surrénaliens

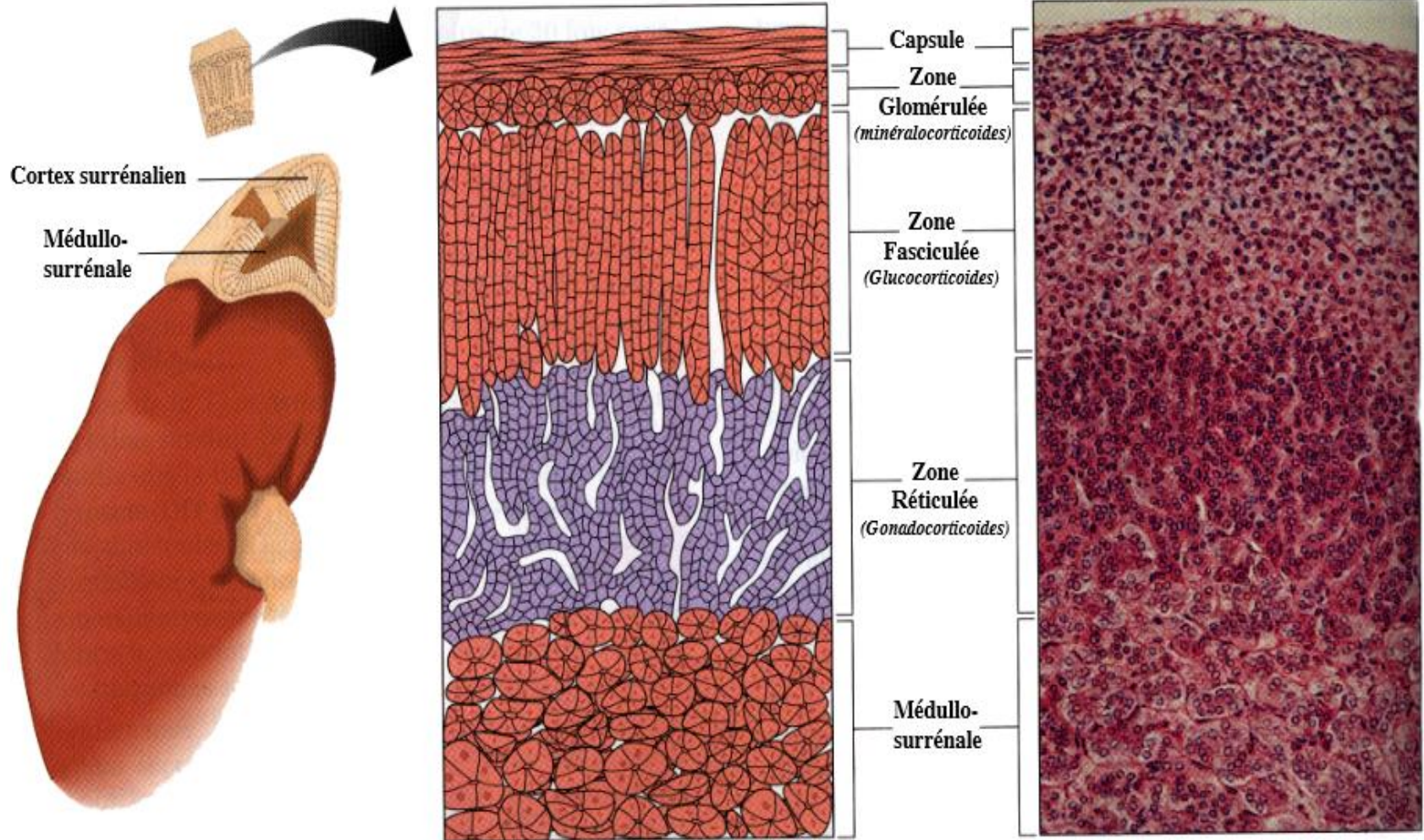
- généralités**

- actions biologiques**

- régulation**

V. Physiopathologie.

Glandes surrénales



INTRODUCTION

Les surrénales sont deux glandes situées au-dessus des deux reins.

Chaque glande est constituée de deux régions distinctes :

-corticosurrénale ou cortex

- . partie externe, occupe 90% de la glande
- . sécrète des **hormones stéroïdes**

-Médullosurrénale

- .partie interne
- . produit des **catécholamines**.

INTRODUCTION

3 zones distinctes, dotées chacune d'un équipement enzymatique particulier = la sécrétion de **3 groupes d'hormones**

- la zone **glomérulée** externe (10%) = les **minéralocorticoïdes** (Aldostérone)
- la zone **fasciculée** centrale (75%) = les **glucocorticoïdes** (le cortisol)
- la zone **réticulée** interne (15%) = sécrète les **androgènes surrénaliens** (DHEA: déhydroépiandrostérone)

INTRODUCTION

stéroïdogénèse surrénalienne

- Les hormones de la C.S sont des **stéroïdes** dont la synthèse se fait à partir du **cholestérol**.
- La dégradation des hormones stéroïdiennes se fait essentiellement dans le foie et leur élimination est essentiellement rénale.
- La glande C.S est indispensable à la vie, une surrénalectomie entraine des troubles métaboliques importants qui peuvent mettre le pronostic vital en danger.

INTRODUCTION

stéroïdogénèse surrénalienne

Le cholestérol provient principalement:

- des lipoprotéines de faible densité (*low density lipoprotein [LDL]*) *circulant dans le sang* sont captées par la cellule surrénalienne via des récepteurs membranaires spécifiques reconnaissant l'apolipoprotéine B (apoB) = Les LDL liées au récepteur sont internalisées puis hydrolysées et le cholestérol est ainsi libéré.
 - Le cholestérol = produit de novo par la cellule à partir de l'acétyl-CoA.
- L'étape limitante de cette synthèse est catalysée par l'hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase.
- L'expression des récepteurs membranaires des LDL tout comme l'activité HMG-CoA réductase dépend de la concentration de cholestérol

INTRODUCTION

stéroïdogénèse surrénalienne

Etape du transport du cholestérol de la membrane externe à la membrane interne de la mitochondrie.

Ce transfert s'opère grâce à la protéine StAR (steroidogenic acute regulatory protein) induite par l'augmentation de la concentration d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) intracellulaire qui suit la fixation de l'ACTH adrenocorticotrophic hormone sur le récepteur mélanocortine 2 (MC2) .

- fixation de l'ACTH sur le récepteur mélanocortine 2 (MC2)
- augmentation de la concentration d' AMPc intracellulaire
- transfert du cholestérol de la membrane externe à la membrane interne de la mitochondrie s'opère grâce à la protéine StAR

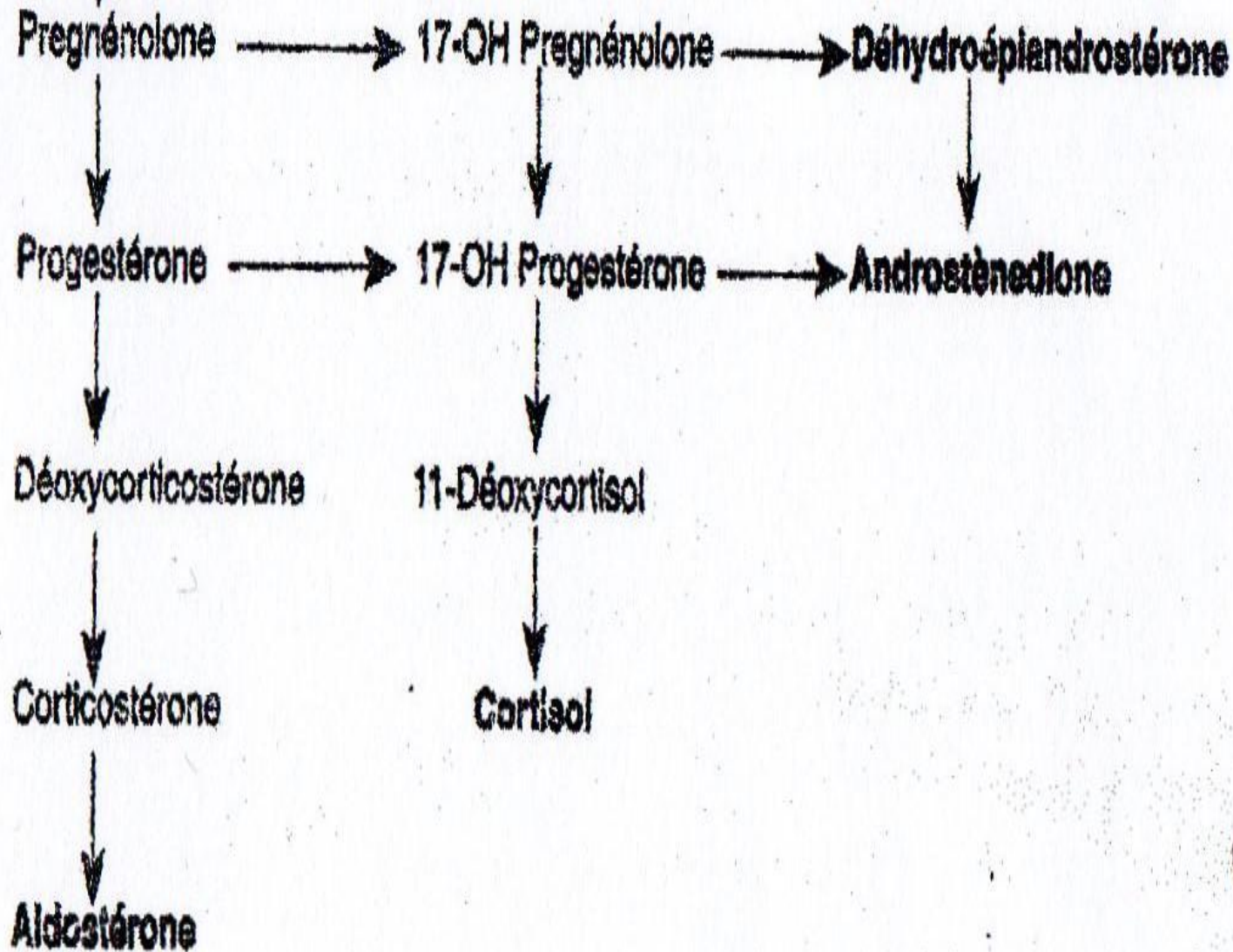
INTRODUCTION

stéroïdogénèse surrénalienne

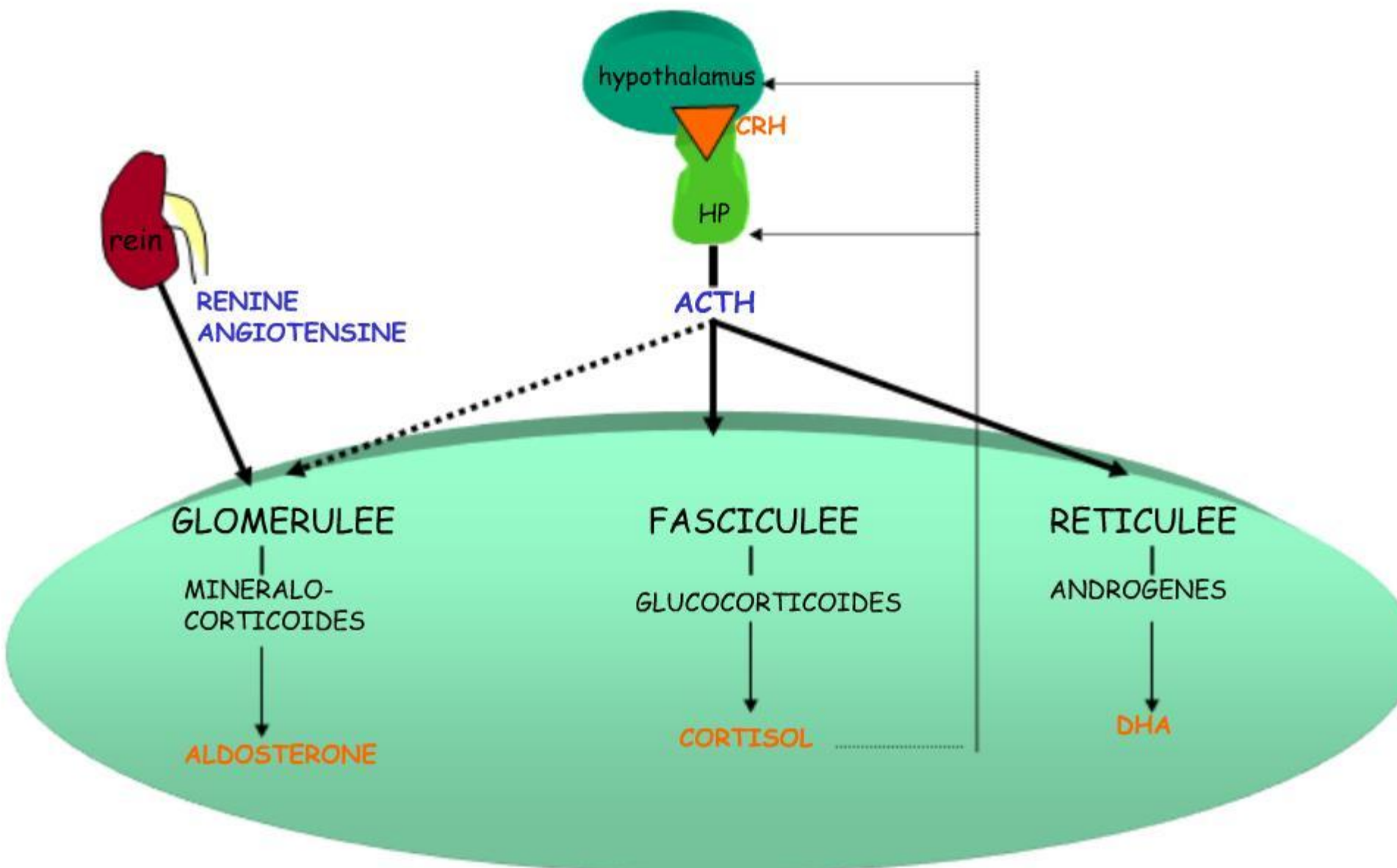
La synthèse de chaque type de stéroïdes est limitée à une zone particulière du cortex surrénalien.

- La zone glomérulée ne peut produire de cortisol, parce qu'elle n'exprime pas P450 c17 (CYP17). À l'inverse, l'aldostérone est spécifique en
- raison de l'expression restreinte de CYP11B2. En effet, bien que
- les séquences codantes de *CYP11B1* et *CYP11B2* soient homologues
- à 95 %, leurs régions promotrices diffèrent, permettant
- leur régulation respective par l'ACTH et l'angiotensine II et leur
- expression tissu-spécifique. La zone réticulée est la seule à
- exprimer le cytochrome b5, cofacteur de la P450c17, indispensable
- à son activité 17,20-lyase et donc à la production d'androgènes.
- La DHEA y est

Cholestérol



**Voies de synthèse des hormones
cortico-surréaliennes.**



LA CORTICOSURRENALE

Les Minéralocorticoïdes

Généralités

- Le principal M.C est représenté par l'**aldostérone**
- l'aldostérone n'est que faiblement liée à des protéines.
 - elle est liée en partie à l'albumine et à la transcortine ou CBG (Cortisol Binding Globulin).

Les Minéralocorticoïdes

Action de l'Aldostérone

L'aldostérone agit essentiellement sur le **métabolisme hydrominéral au niveau du rein** (tubule distal) et joue un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle.

L'aldostérone:

- stimule la réabsorption du sodium avec échange avec le potassium,
- stimule l'élimination des ions H^+ dans les urines = alcalose métabolique

Régulation de l'aldostérone

Dépend de trois mécanismes:

1. système rénine-angiotensine-aldostérone: le plus important,
2. Kaliémie,
3. ACTH.

système rénine-angiotensine-aldostérone

Il préserve l'homéostasie circulatoire du volume extracellulaire et du pool sodique.

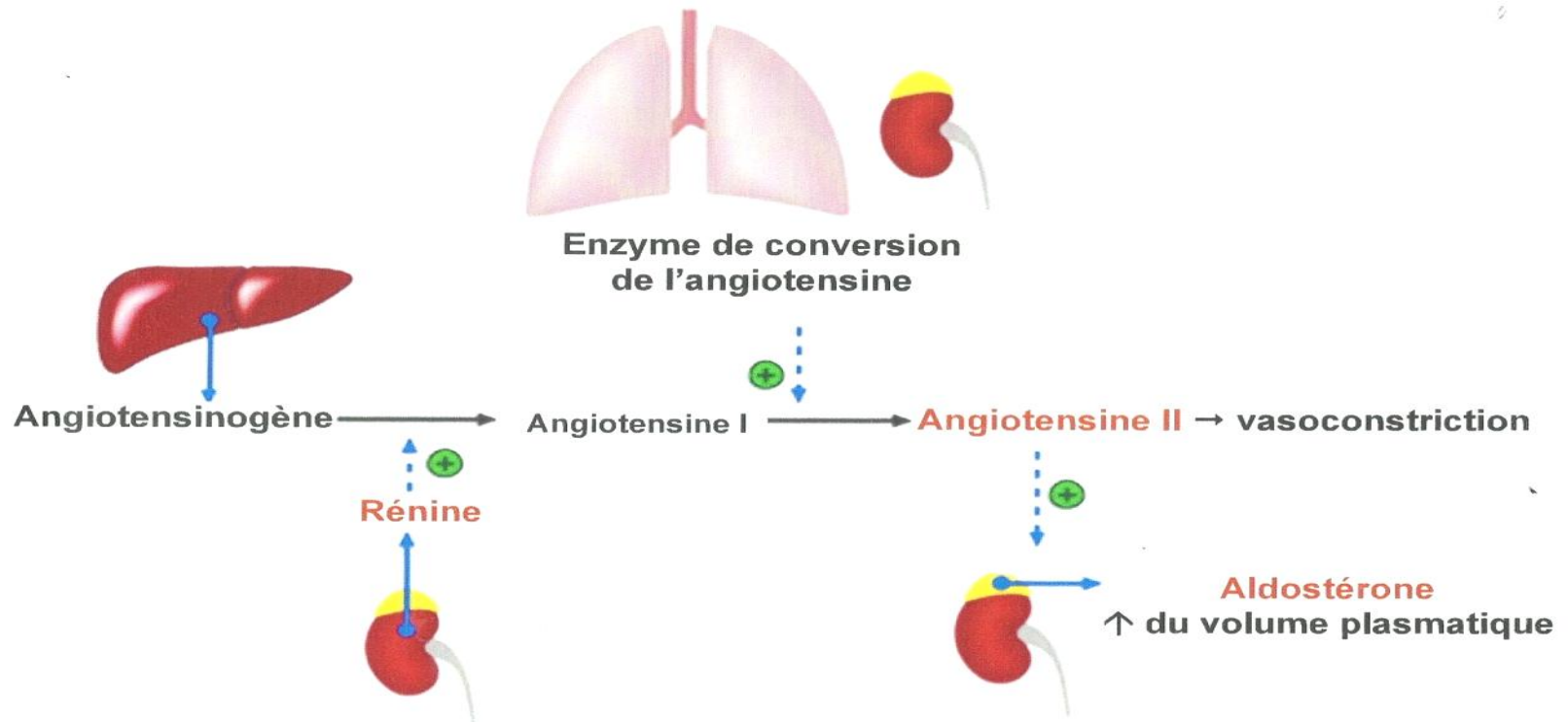
Les concentrations plasmatiques de rénine circulante représentent le mécanisme régulateur essentiel du système rénine –angiotensine et de la sécrétion d'aldostérone.

Trois mécanismes principaux sont impliqués dans la régulation de la synthèse et de la sécrétion de rénine:

- barorécepteurs de l'artériole afférente,
- système nerveux sympathique,
- osmorécepteurs de la macula densa

Système rénine-angiotensine-aldostérone

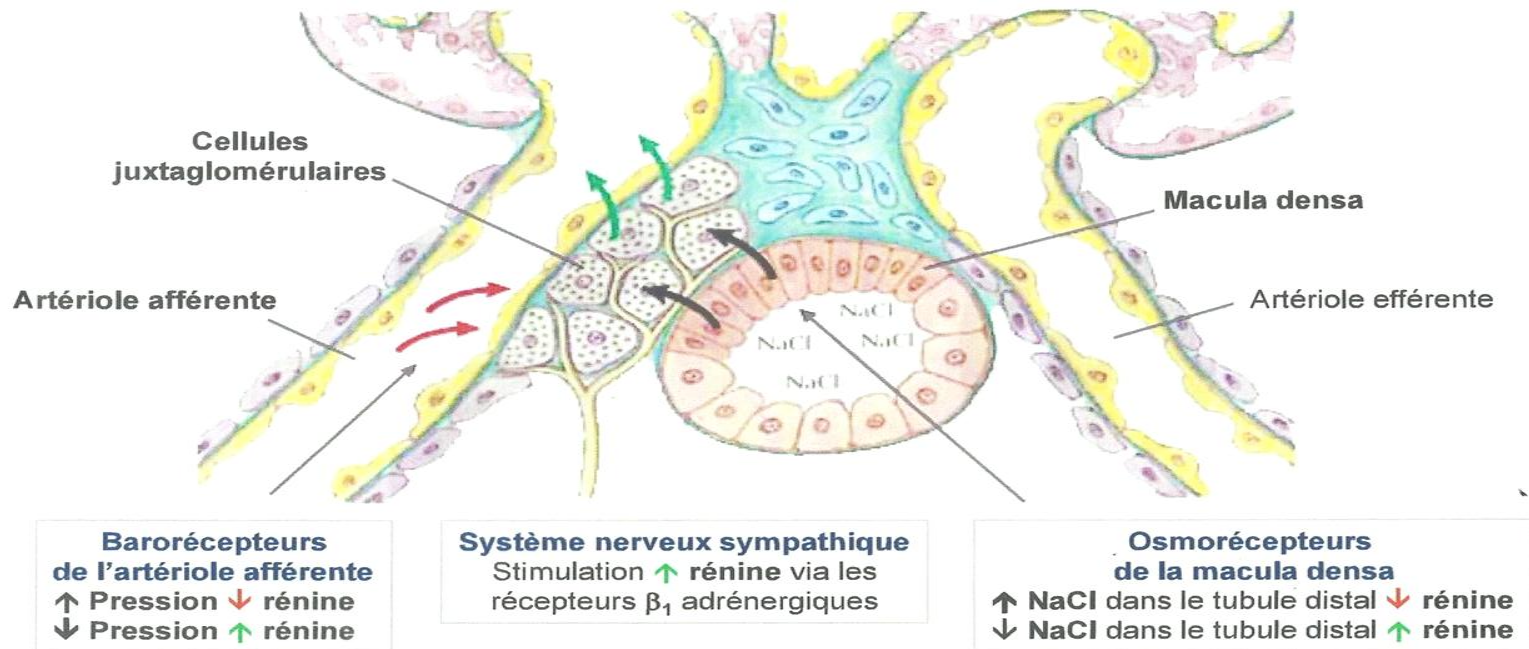
Le système rénine-angiotensine-aldostérone



système rénine-angiotensine-aldostérone

Résumé

Mécanismes de libération de la rénine par l'AJG



Les Minéralocorticoïdes

Régulation

-la **kaliémie** joue un rôle direct sur la sécrétion d'aldostérone.

.l'hyperkaliémie: une augmentation d'au moins 1 mmol/L stimule sa sécrétion qui agira au niveau du tube rénal en provoquant la réabsorption de Na^+ contre la fuite de K^+ : c'est la correction de l'hyperkaliémie.

.l'hypokaliémie l'inhibe.

ACTH

Les effets de l'ACTH sont plus modestes.

Une perfusion de doses élevées d'ACTH peut stimuler la sécrétion de l'aldostérone = effet transitoire;

Après une hypophysectomie, une diminution de la sécrétion de l'aldostérone n'est observée qu'après une très longue période.

Les Minéralocorticoïdes

L'aldostérone agit essentiellement sur le **métabolisme hydrominéral au niveau du rein** (tubule distal) , tout gain ou perte nette de sodium a des répercussions sur l'osmolarité plasmatique, la volémie et la PA.

LES GLUCOCORTICOÏDES

stéroidogénèse

LES GLUCOCORTICOÏDES

Généralités

Transport

Système de transport non spécifique:

= l'albumine : **faible affinité** de liaison compensée par une **très grande capacité** , qui n'est jamais saturée dans des conditions normales

Système de transport spécifique:

= transcortine ou cortisol binding globulin (CBG):

- .synthétisée dans le foie

- .forte affinité :90% lié à cette molécule

- . Se lie aussi à la progestérone avec une forte affinité

- .affinité pour les GC synthétiques est négligeable (sauf prédnisolone)

-5% sous forme libre.

le cortisol libre est la fraction biodisponible et active.

Métabolisme:

Le métabolisme du cortisol est essentiellement hépatique et l'élimination des métabolites se fait par voie urinaire.

Les Glucocorticoïdes

métabolisme Glucidique

c'est l'action la plus importante.

Dans le foie,

- les glucocorticoïdes stimulent la synthèse de glycogène et inhibent la glycogène phosphorylase qui permet sa dégradation.
 - son action principale est d'augmenter la production hépatique de glucose en favorisant la **néoglucogenèse hépatique** ; ceci en activant ses principales enzymes (glucose-6-phosphate déshydrogénase et la phospho-énolpyruvate kinase (PEPCK) .
 - Augmentation de la protéolyse et de la lipolyse qui apportent les substrats de la néoglucogenèse dans la circulation.
 - un effet anti-insuline au niveau de la cellule périphérique par inhibition de la captation cellulaire du glucose.
 - augmentation de l'absorption intestinale du glucose.
- **Hyperglycémie.**

Les Glucocorticoïdes métabolisme Glucidique

Remarque

l'administration prolongée de G.C peut provoquer l'apparition d'un diabète alors que l'ablation de la C.S provoquera rapidement une hypoglycémie.

Les Glucocorticoïdes

métabolisme lipidique

- Le cortisol favorise la libération d'AG dans le plasma à partir des triglycérides du tissu adipeux (lipolyse).
- La production hépatique des lipoprotéines augmente.
- Cholestérolémie et triglycéridémie s'élèvent tandis que le high density lipoprotein (HDL) cholestérol diminue.
- Les tissus sont plus résistants à l'action de l'insuline et la glycémie augmente

Les Glucocorticoïdes

métabolisme lipidique

- stimulent la différenciation adipocytaire et l'adipogenèse, marqué dans le tissu adipeux abdominal viscéral, peut-être parce que ces cellules sont plus riches en GR et en isoenzyme 1 de la 11b- HSD (formant du cortisol à partir de la cortisone) que le tissu adipeux sous-cutané.

Ces AG servent également de substrat à la néoglucogenèse hépatique.

Remarque : Dans le syndrome de Cushing :

- fréquemment une intolérance au glucose ou un diabète,
- une dyslipidémie
- Le poids augmente souvent, avec toujours une répartition androïde chez l'adulte, de plus des dépôts de tissus adipeux dans les creux sus-claviculaires et la région cervicale postérieure.

Les Glucocorticoïdes

métabolisme des protéines

A concentrations élevées, le cortisol stimule la protéolyse au niveau des muscles ,de la peau et du tissu conjonctif.

Remarque : une administration prolongée de corticoïdes ou lors d'une hypersécrétion du cortisol dans les tumeurs de la CS induit : une fonte musculaire importante, une ostéoporose (atteinte de la trame protéique de l'os) et des vergetures.

Les Glucocorticoïdes

métabolisme calcique et l'os

- Les GC diminuent la masse osseuse par
- une augmentation de la résorption osseuse
 - une diminution de la formation de l'os
- . La parathormone (PTH) est augmentée
- . induisent une balance calcique négative en inhibant l'absorption digestive de calcium et en augmentant son excrétion urinaire
- . action directe sur l'os pour stimuler la différenciation des ostéoclastes et leur activité de résorption = stimule la résorption osseuse

Les Glucocorticoïdes métabolisme calcique et l'os

Remarque :

- chez l'adulte = l'excès prolongé de cortisol est responsable d'une ostéopénie, voir ostéoporose.
- chez l'enfant, les GC réduisent la croissance osseuse par action directe sur le cartilage de conjugaison.

Les Glucocorticoïdes

Action Hydro électrolytique , tension artérielle et le système cardiovasculaire

Les GC augmentent la pression artérielle :

- Ils potentialisent l'effet vasoconstricteur des catécholamines .
- Ils stimulent la synthèse d'angiotensine II
- Ils induisent une rétention hydrosodée et une perte de potassium = à fortes doses, le cortisol a un effet voisin de celui de l'Aldostérone

La puissance est minime à celle de l'Aldostérone.

Rq: régime pauvre en sels en cas de prise de GC à des doses supra physiologiques.

Les Glucocorticoïdes

Action Hydro électrolytique , tension artérielle et le système cardiovasculaire

Dans le tube contourné distal= augmentent la clairance de l'eau libre (effet opposant de la vasopressine)

insuffisance corticotrope = l'hyponatrémie de dilution

syndrome de Cushing :

- l'hypertension est présente dans 75 % des cas
- diabète
- la dyslipidémie explique l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire chez ces patients

Les Glucocorticoïdes

système immunitaire et les cellules sanguines

Les glucocorticoïdes inhibent la réponse immunitaire et les processus de l'inflammation = Ils sont largement utilisés pour cela en thérapeutique: Ce sont des antiallergiques puissants, largement utilisés dans le traitement des maladies allergiques.

- les lymphocytes B et T diminuent,
- les polynucléaires neutrophiles augmentent.
- Les éosinophiles diminuent.
- La synthèse des immunoglobulines et des cytokines est inhibée *dans les* lymphocytes et l'apoptose des lymphocytes est favorisée.
- les glucocorticoïdes inhibent la différenciation des monocytes en macrophages, ainsi que leur activité cytotoxique et de phagocytose.
- Ils réduisent la réaction inflammatoire locale en empêchant l'action de l'histamine et des activateurs du plasminogène.
- les glucocorticoïdes stimulent l'érythropoïèse et la thrombopoïèse.

syndrome de Cushing = sensibles aux infections

Les Glucocorticoïdes

système nerveux central et l'humeur

- Les troubles psychiatriques sont retrouvés dans environ 50 % des cas d'hypercorticisme : irritabilité, dépression, états d'agitation, plus rarement états délirants.
- La mémoire et les fonctions cognitives peuvent aussi être affectées.
- Les insomnies sont très fréquentes et l'organisation du sommeil altérée.

le syndrome de Cushing: l'altération de la qualité de vie peut persister même après guérison de la maladie.

l'œil : des glaucomes mais aussi des cataractes ont été rapportés au cours des corticothérapies.

Les Glucocorticoïdes

le tube digestif

L'administration chronique de GC = augmente les sécrétions acides et le risque d'ulcération.

Les Glucocorticoïdes

Effets endocriniens

les GC, à fortes doses, peuvent inhiber la sécrétions de plusieurs hormones hypophysaires (AVP, GH, TSH, LH, FSH).

- chez le fœtus et le nouveau-né = les GC sont nécessaires à la différenciation de nombreux tissus (poumons, cellules médullosurrénales...).
- chez l'enfant = un excès de GC entraîne un arrêt de la croissance = La réponse de la growth hormone (GH) à la *GH-releasing hormone (GHRH)* est inhibée, peut-être par augmentation de la sécrétion de somatostatine.

La synthèse d'insulin-like growth factor (IGF) 1 est diminuée.

Les Glucocorticoïdes

Effets endocriniens

Thyroïde: les GC diminuent son fonctionnement, probablement
-par une action centrale sur la TRH,
-par une diminution de l'activité de la désiodase, qui assure la conversion de T4 en T3.

La synthèse des stéroïdes sexuels (estradiol et testostérone) et la fonction gonadotrope sont donc diminuées.

- Ils ont aussi une action centrale inhibitrice sur la pulsativité de la gonadotrophin releasing hormone (GnRH) et la sécrétion de follicle stimulating hormone (FSH) et de luteinizing hormone (LH)
- Le cortisol inhibe directement le fonctionnement des cellules de Leydig.

Les Glucocorticoïdes

Effets endocriniens

syndrome de Cushing :

- l'hypothyroïdie centrale
- l'hypogonadisme hypogonadotrope

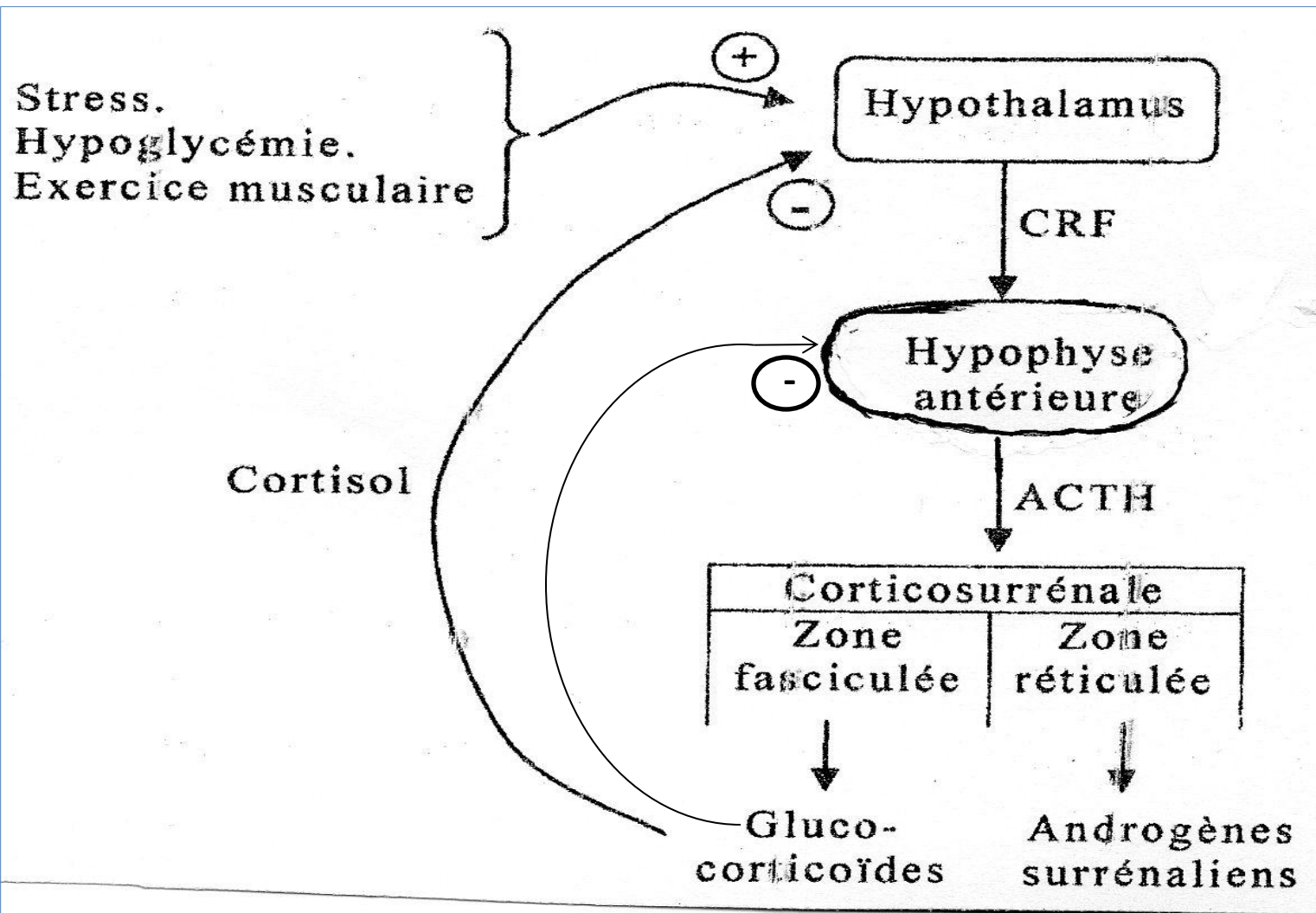
Chez la femme = des irrégularités menstruelles, un duvet du visage,

Dans les deux sexes une diminution de la libido et de la fertilité.

L'inhibition de la fonction gonadotrope peut expliquer la diminution de la fonction de reproduction dans les états de stress.

Effets biologiques du cortisol

- Augmente la glycémie, la cholestérolémie et la triglycéridémie, stimule le catabolisme protéique
- Inhibe les ostéoblastes - balance calcique négative → ostéopénie ou ostéoporose
- Augmente la pression artérielle, la pression intraoculaire (glaucome)
- Inhibe la réponse immunitaire
- Dépression, agitation, rarement états délirants, altère la mémoire et les fonctions cognitives
- Augmente les sécrétions acides du tube digestif
- Hypothyroïdie centrale, hypogonadisme hypogonadotrope, -inhibition somatotrope



REGULATION

Axe corticotrope:

-le contrôle de la sécrétion de cortisol est essentiellement dépendant de l'ACTH (corticotrophine) produite par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse.

-l'ACTH est sous le contrôle de la CRH (corticotropin releasing hormone), principal stimulant de sa sécrétion, dont l'activité est contrôlée par les centres nerveux supérieurs.

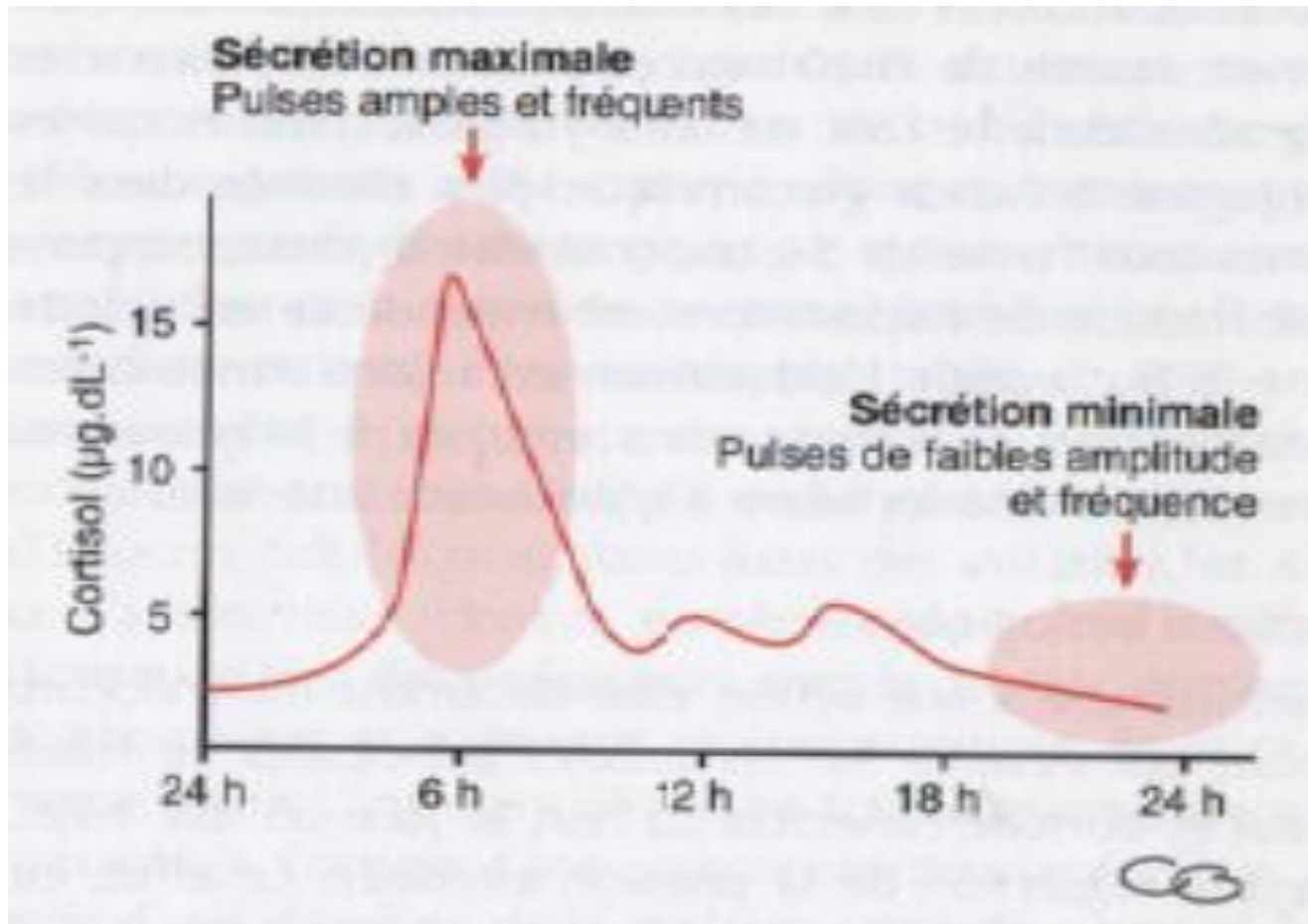
Le cortisol module l'activité du système par divers mécanismes de rétrocontrôle au niveau de l'hypophyse et de l'hypothalamus. la rétroaction négative ne relève que du seul cortisol.

Axe hypothalamo- hypophyso - corticosurrénalien

L'activité de l'axe H-h- surrénalien présente un rythme nycthéméral (alternance jour-nuit) dont la période est voisine de 24 heures (rythme circadien) = horloge biologique

Les sécrétions d'ACTH et de cortisol sont élevées entre 6-10 heures du matin puis diminuent pour être les plus basses entre 22 h et 2 h du matin = notion importante lors des dosages hormonaux.

Rythme circadien de la sécrétion du cortisol



Rôles de l'ACTH

- Stimule toutes les étapes de la synthèse et de la libération des hormones,
- A un effet trophique en augmentant le nombre et la taille des cellules de la CS
- Rôles extra-surrénaliens:
 - . action mélanotrope: mélanostimulante ce qui explique la mélanodermie de l'insuffisance surrénale primitive.

Remarque

Le cortisol inhibe la synthèse hypophysaire d'ACTH par feed-back négatif, donc dans les traitements prolongés par les corticoïdes, la sécrétion d'ACTH est fortement inhibée.

Si le traitement est arrêté brutalement, on aboutit à une insuffisance surrénalienne; donc il faut procéder à un **arrêt progressif** de ce traitement par diminution quotidienne de la dose.

Les Androgènes Surrénaliens

Essentiellement la déhydroépiandrostérone (DHEA); Sulfate de DHEA = précurseurs stéroïdiens inactifs

Transport:

La DHEA plasmatique est essentiellement liée:

- à l'albumine (90 %) avec une faible affinité
- demi-vie très courte (40 min).
- peu à la testostérone binding globulin (TeBG).

La sécrétion de DHEA varie selon un rythme circadien parallèle à celui du cortisol.

La SDHEA:

- lié à l'albumine
- sa demi-vie (8 à 10 h).

Son taux plasmatique ne suit pas de rythme circadien

-la majorité des AS sont éliminés sous forme de 17 cétostéroïdes urinaires.

Les Androgènes Surrénaliens

-le rôle biologique des androgènes surrénaliens est négligeable chez l'homme adulte.

Les androgènes surrénaliens subissent une conversion dans les tissus périphériques en androgènes beaucoup plus actifs (delta-4-androstènedione, testostérone, ou en œstrogènes ou les deux.

- Chez l'homme: la production de testostérone à partir de cette source ne représente que 5% de la production totale de l'hormone.

- Chez la femme: la plus grande part de testostérone est produite par cette conversion des androgènes surrénaliens, 40 à 65% de la production totale de testostérone.

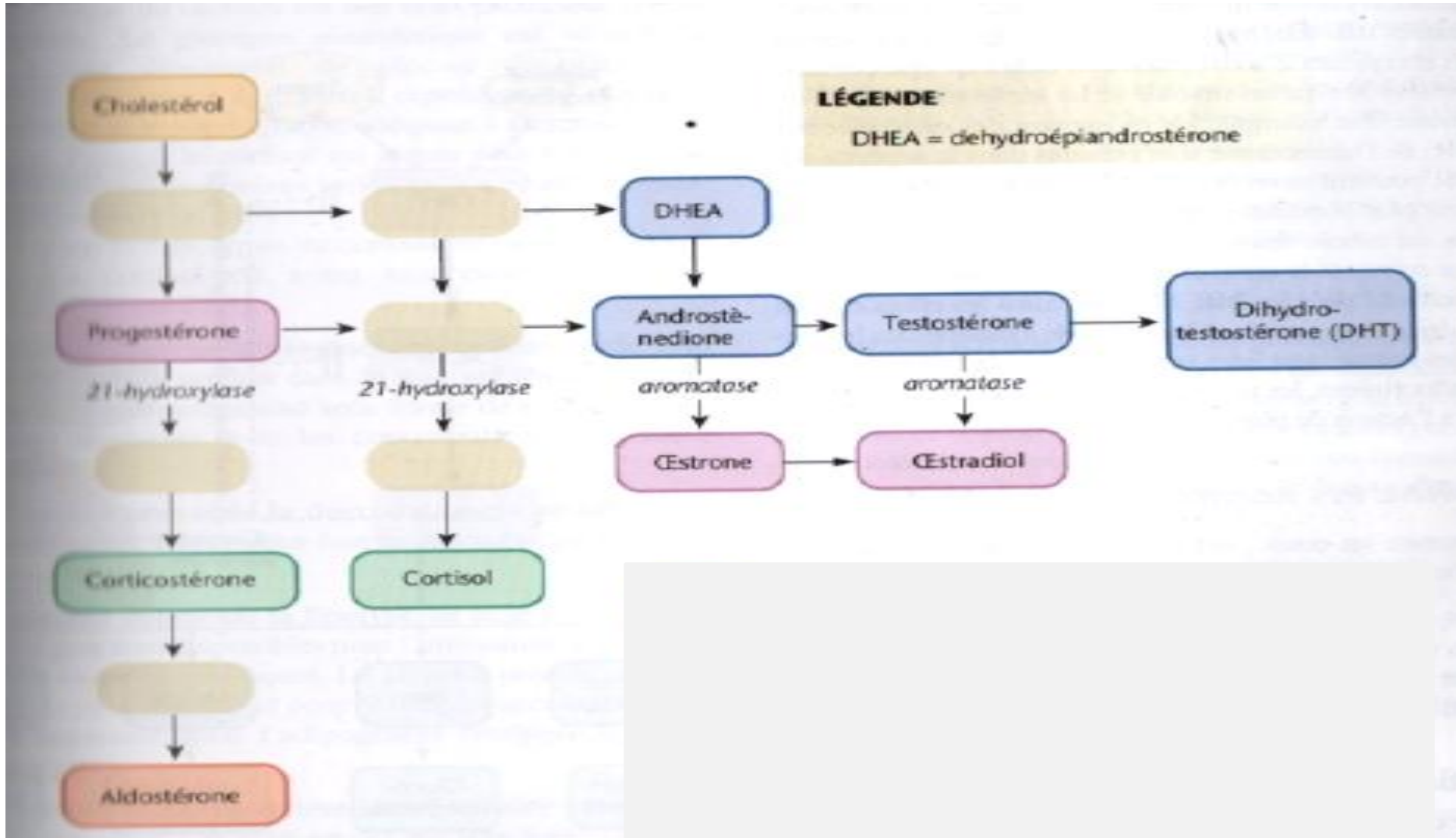
La conversion en œstrogènes se fait grâce à l'action de l'aromatase sur la delta-4-androstènedione et la testostérone = production respective d'oestrone et d'oestradiol

Les Androgènes Surrénaliens

Régulation des androgènes surrénaliens :

La sécrétion des androgènes surrénaliens est également stimulée par l'ACTH ; ceci explique que DHEA et androstènedione suivent un rythme circadien (nycthéméral) parallèle à celui du cortisol.

Les voies de synthèse des hormones stéroïdes



Les Androgènes Surrénaliens

- il ya un pic pré pubertaire expliquant le développement de la pilosité axillaire et pubienne chez la fille et chez le garçon.
- une poussée de sécrétion de DHEA commence à la puberté et est maximale vers 25-30ans puis diminue progressivement et atteint seulement 15% de sa valeur maximale vers 60 ans.

Les Androgènes Surrénaliens

Chez l'animal, certaines études ont montré que l'apport de DHEA corrigerait les effets du vieillissement, néanmoins les études réalisées chez l'homme sont peu concluantes.

Est utilisé comme supplément alimentaire.