

# **LES GLUCOCORTICOIDES**

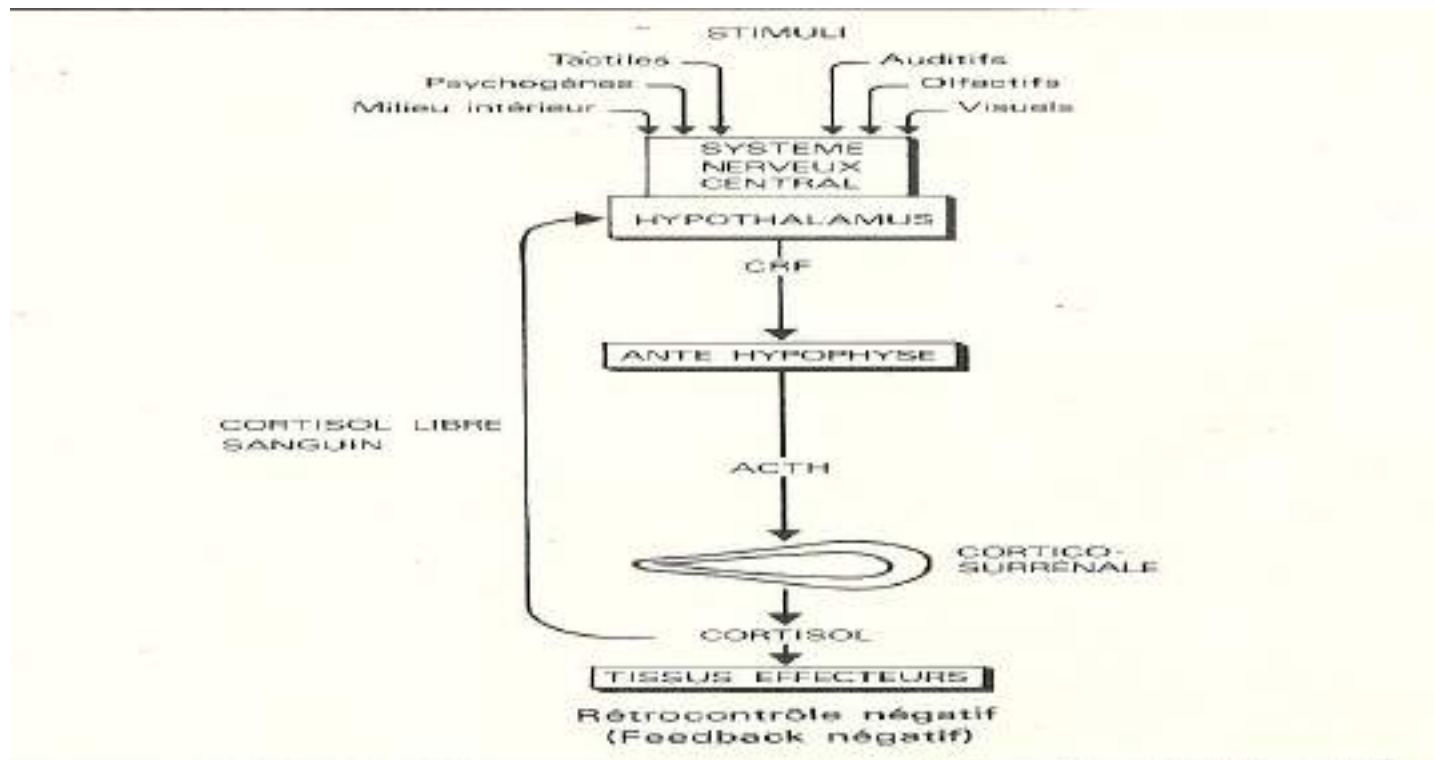
Pr. P. Lopez/Sall

5<sup>ème</sup> année Pharmacie- Option biologie

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## V.1. REGULATION DE LA BIOSYNTHESE ET DE LA SECRETION

□ Cortisol = principale hormone



Régulation/axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien fonctionne selon mécanisme de rétrocontrôle ou feed-back .

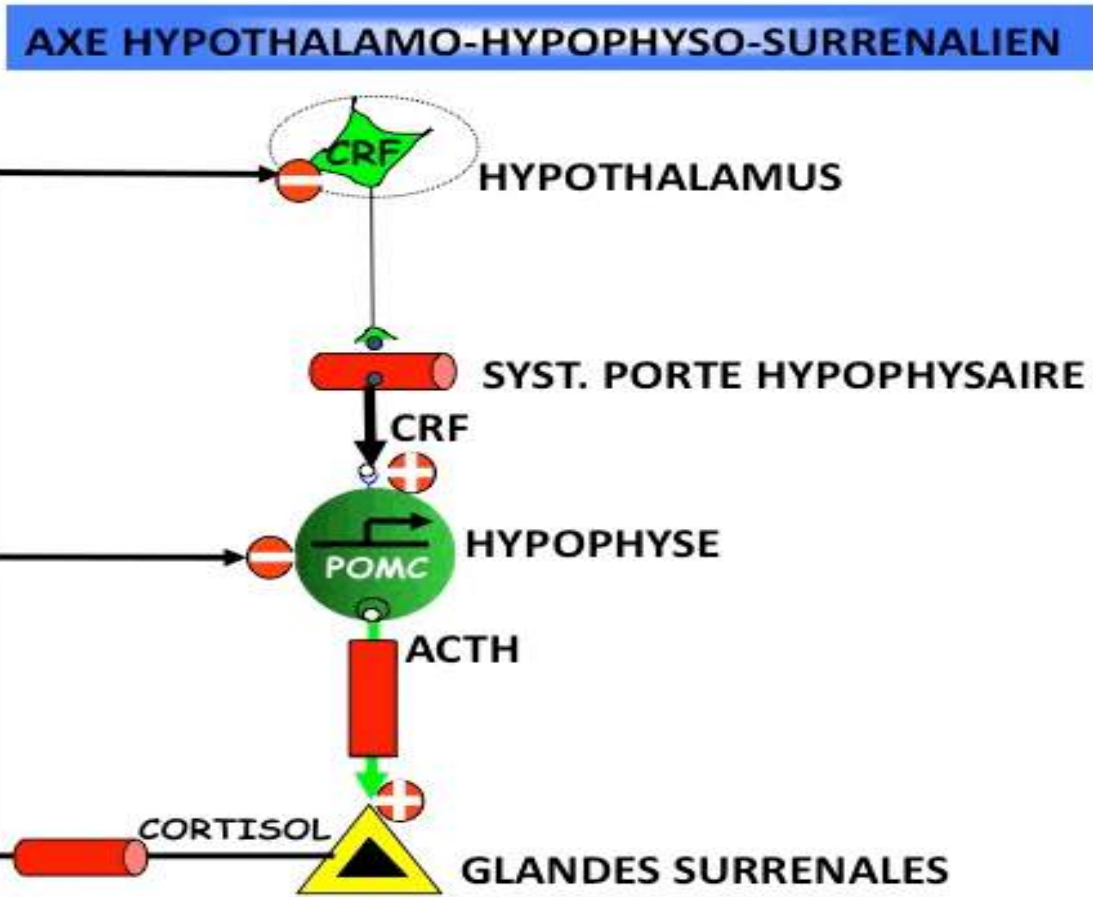
# V. LES GLUCOCORTICOIDES

- ❑ Régulation biosynthèse + sécrétion / hormones + enzymes
- ❑ **Corticolibérine = CRF** (Corticotrophin Releasing Factor) :
  - **CRF =** neuropeptide
  - Action CRF
  - ✓ Cellules corticotropes antéhypophyse (récepteur membranaire) ----→  
Stimulation sécrétion ACTH.
  - Vasopressine (= ADH = hormone antidiurétique)
  - Potentialisation action CRF + stimulat° sécrétion ACTH
  - Catécholamines : potentialisation action CRF.

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

- ❑ **ACTH** = hormone adrénocorticotrope = hormone polypeptidique monomérique de 39 AA
  
- Stimulation /CRF ----> sécrétion ACTH/cellules corticotropes antéhypophyse
  
- Activité ACTH: 24 1<sup>ers</sup> AA (= peptide synthèse =  $\beta$ -1-24 tétracosactide
  
- $\beta$ -1-24 tétracosactide = principe actif Synachtène®
  
- ACTH dérive **Pro-OpioMélanoCortine** (POMC)

# V. LES GLUCOCORTICOIDES



## V. LES GLUCOCORTICOIDES

- Clivage équimolaire **POMC** → Libération
- ✓ **ACTH**,
- ✓ **β-lipotropine (LPH)**
- **ACTH** fixe récepteurs couplés aux protéines G = Récepteurs Mélanocortines (RMC)
- Liaison ACTH-RMC → activation voie adénylate cyclase et production AMPc à partir ATP
- AMPc →
- ✓ Activation gènes cibles (gène codant enzyme = cytochrome P450<sub>11β</sub> activité 20,22 desmolase).
- ✓ Activation protéines kinases

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

➤ **ACTH** et stéroïdogénèse :

✓ **ACTH** --→ activation:

▪ Cholestérol-estérase ( phosphorylation) --→ hydrolyse stérides

▪ Système enzymatique complexe de hydroxylases desmolase

▪ Transport cholestérol libre vers mitochondries.

✓ **ACTH** , effet trophique:

▪ ↑**tion** synthèse protéique surrénalienne

▪ Inhibition dégradation mêmes protéines.

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## ❑ Autres facteurs de régulation (activateurs)

- Prostaglandine **PGE<sub>1</sub>**
- Angiotensine II
- ✓ Angiotensine II (modulation effets ACTH).

## ❑ Inhibiteurs de la biosynthèse

- ✓ **Amphénone B** ou 3,3 bis (p-aminophényl) 2-butanone, (20 $\alpha$ -hydroxylase / blocage cytochrome P.<sub>450</sub>)
- ✓ **Métopyrone**, inhibition réversible  $\neq$  enzymes, 11 $\beta$ -hydroxylase +++.

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

- ✓ **op' DDD** ou ortho, para-dichloro-diphényl-dichloréthane :
  - Blocage biosynthèse cortisol (conversion  $\Delta$  5-prégnénone en 17  $\alpha$  -(OH)progesterone)
  - Modification métabolisme cortisol, entraînant  $\downarrow$ tion excrétion formes tétra hydrogénées et  $\uparrow$ tion formes libres.
- ✓ **Aminoglutéthimide** :
  - Inhibition 20  $\alpha$ - hydroxylase
  - Inhibition conversion cholestérol en prégnénone (21 et 11 $\beta$  hydroxylases).
- ✓ **Ketoconazole**, (synthèse cholestérol.)
- ✓ **Cyanocétone** = inhibiteur compétitif 3 $\beta$ -hydroxy stéroïde DH.
- ✓ **Trilostane** /inhibition 3 $\beta$ -hydroxy stéroïde DH.

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## V.2. Sécrétion et formes circulantes

- ❑ Biosynthèse + sécrétion cortisol sous contrôle ACTH
- Production selon rythme nyctéméral
- ✓ [C°] maximale matin 7h-10h  $\approx$  170 à 540 nmol/l;
- ✓ [C°] minimale 16h-20h  $\approx$  65 à 330 nmol/l (minimum à minuit)
- Stress (émotion)  $\rightarrow$  sécrétion cortisol  $\uparrow$

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## ☐ Formes circulantes

- Conditions physiologiques → cortisol sous forme libre ≈ 6 à 9% (petite fraction )
- Fraction principale cortisol plasma liée à 2 protéines (plus de 90%):
  - ✓ **Transcortine** ou CBG (cortisol binding globulin) = protéine spécifique (70 à 75% du cortisol).
  - ✓ **Albumine**, non spécifique (15-20% cortisol).

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## V.3. Mode d'action et effets biologiques

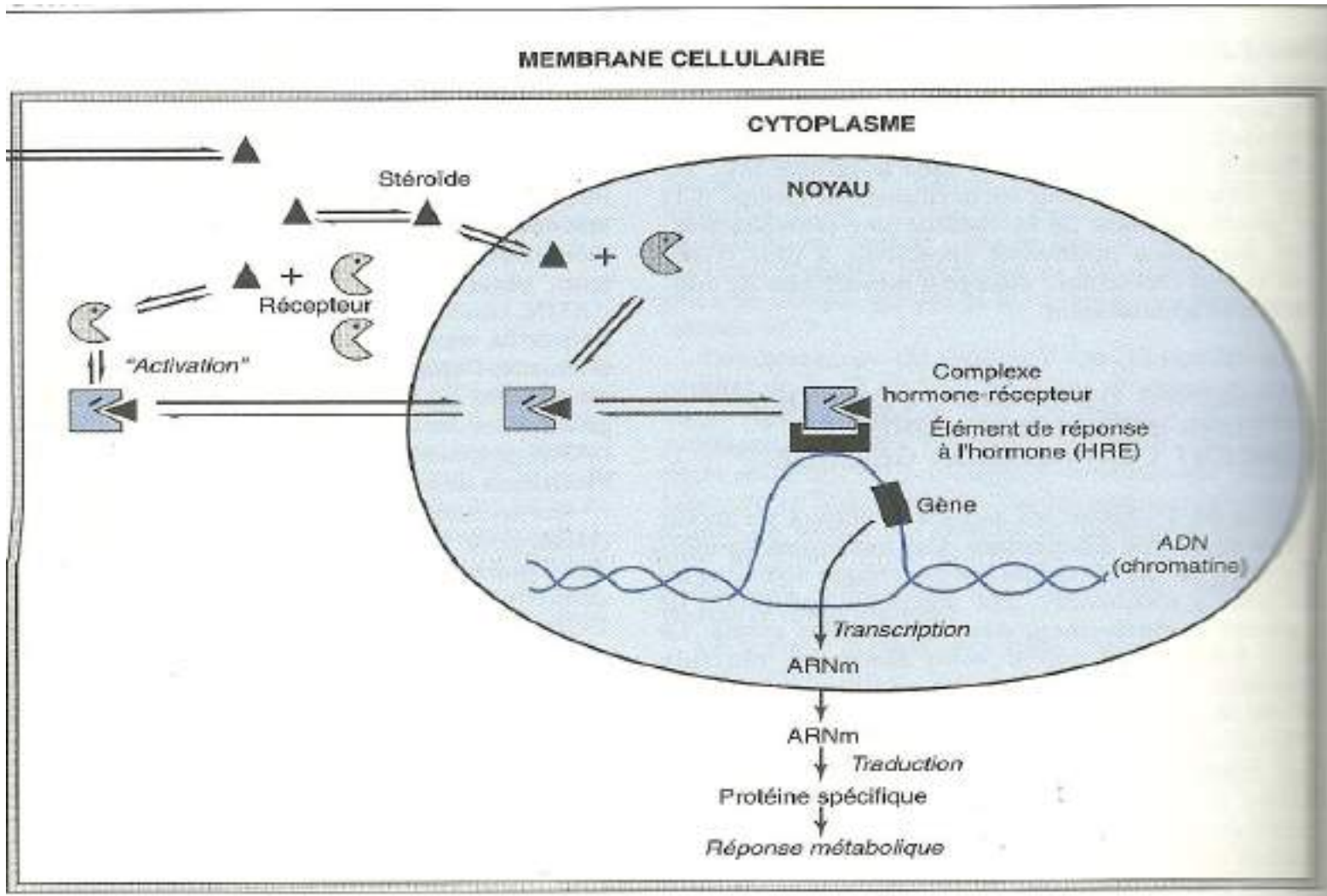
### V.3.1. Mode d'action

- ❑ Cortisol et corticoïdes de synthèse agissent:
  - Récepteur protéique à localisation:
    - ✓ Nucléaire
    - ✓ Intracellulaire ( translocation nucléaire).
  - Tissus cibles quasiment tous, exception vessie, vésicule séminale, utérus.

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

- Fixation glucocorticoïdes sur récepteur →
- ✓ Modification conformation récepteur + formation complexe HR
- ✓ Association complexe à région spécifique ADN = élément de réponse hormone = HRE = « GRE = Glucocorticoids-Responsive-Elements »
- ✓ Transcription
- ✓ Traduction en protéine spécifique, expression activité hormonale

# V. LES GLUCOCORTICOIDES



# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## V.3.2. Effets biologiques

- ❑ Action cortisol et glucocorticoïdes :
  - Activation ou inhibition enzymes voies métaboliques ou facilitation action autres hormones.
  - ✓ Action hyperglycémiant /inhibition glycolyse ou **↑tion** glycogénolyse et néoglucogénèse.
  - ✓ Action lipolytique sur tissu adipeux → **↑** tion [C°]plasmatique AGL
  - ✓ Action facilitat° de activité lipolytique catécholamines (activité permissive).

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

- ✓ ↑**tion** catabolisme protéique/cortisol:
  - Hypercorticisme glucocorticoïde: amyotrophie, ostéoporose + ↓**tion** Ig .
  - Bilan azoté négatif
- ✓ Activation/ cortisol, enzymes métabolisme AA, notamment aminotransférases (tyrosine aminotransférase hépatique = bon marqueur activité cortisol et glucocorticoïdes).
  - Augmentation AA glucoformateurs → production AOA pour néogluco-génèse → hyperglycémie.

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

- **Cortisol:** ↑ diurèse aqueuse / accroissement flux plasmatique rénal (action diurétique).
- **Cortisol** → rétention  $\text{Na}^+$  / action similaire à aldostérone au niveau tube rénal .
- ✓ Hypercorticisme glucocorticoïde sévère → alcalose hypokaliémique.
- **Cortisol** → activité anti-inflammatoire / stimulation synthèse protéines = lipocortine, phospholipase A2 (empêchent formation composés à activité inflammatoire).

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## V.4. Catabolisme

- ❑ Réactions enzymatiques métabolisme → inactivation hormone par:
  - Perte propriétés physiologiques
  - Transformation en métabolites plus solubles en phase aqueuse → élimination urinaire + aisée.
  
- ❑ Catabolisme comporte:
  - Réactions réduction
  - Réactions glucuroconjugaison
  - Réactions sulfoconjugaison

# I. LES GLUCOCORTICOIDES

- Localisation essentiellement tissu hépatique.
- Réactions conjugaison :
  - ✓ Principalement foie
  - ✓ Secondairement reins.
- Cortisol en équilibre avec cortisone
- ✓ Cortisol = composé F de Kendall
- ✓ Cortisone = composé E de Kendall.
- Composés F et E subissent métabolisme identique.

# IV LES GLUCOCORTICOIDES

## □ Principaux dérivés

### ➤ Dérivés dihydrogénés = dihydrodérivés

- ✓ Réduction double liaison ( $\Delta_4$ ) = étape primordiale → dérivés dépourvus activité hormonale.
- ✓ Réduction → composés  $5\beta$  appelés dihydrodérivés, essentiellement.
- ✓ Elimination cortisol, cortisone et  $6\beta$ -hydroxycortisol possible sous forme libre dans urines (en moyenne 3% excrétion cortisol)
- ✓ Existence différences individuelles importantes.

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

- **Dérivés tétra hydrogénés** ← di hydrodérivés par:
  - ✓ Réduction (fonction cétone en 3).
  - ✓ **Dérivés tétra hydrogénés** = 1er groupe métabolites (20 à 35% ).
  - ✓ Elimination urinaire sous forme 3 $\alpha$  glucuronoconjugués
  - ✓ Détermination dérivés/ réaction **Porter** et **Silber** après hydrolyse urine et extraction
  - ✓ Dérivés = 17-hydroxycorticostéroïdes.

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

- ✓ Groupe représenté /3 métabolites :
  - **Tétra hydrocortisone** ou THE ou H<sub>4</sub>E ou urocortisone
  - **Tétra hydrocortisol** ou THF ou H<sub>4</sub>F ou urocortisol
  - **Allo ou 5 $\alpha$ -tétrahydrocortisol** ou allo-THF ou 5 $\alpha$ -THF
- **Dérivés hexahydrogénés** ou **hexahydrodérivés**
- ✓ Formés /réduction fonction cétone en 20 de dérivés tétrahydrogénés.

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

- ✓ 4 dérivés identifiés:
  - $\alpha$  et  $\beta$  cortols
  - $\alpha$  et  $\beta$  cortolone
- ✓ Dérivés éliminés sous forme glucuronoconjuguée (7 - 30% métabolites cortisol)
- ✓ Dosages urinaires rarement pratiqués  $\leftrightarrow$  difficultés d'évaluer métabolites
- **17-cétostéroïdes 11-oxygénés**
  - ✓ Métabolites = produits oxydation:
    - Tétra hydro dérivés de cortisol et cortisone
    - Hexa hydro dérivés de cortisol et cortisone

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

- ✓ Dérivés  $\approx$  5 à 7% formes excrétion cortisol.
- ✓ Métabolites urinaires exclusivement sous forme glucuroconjugée
- **Acides corticoïques**
  - ✓ Issus oxydation cortols et cortolones.
  - ✓ Sujet sain, 5 à 7,5% métabolites cortisol.
  - ✓ Fraction glucuroconjugée acide des métabolites urinaires cortisol
- **Métabolites sulfoconjugés**
  - ✓ Nné, déficit glucuroconjugaison → sulfoconjugaison (21-sulfate cortisol)
  - ✓ Sulfatation → protection enfant d'imprégnation hormonale excessive.

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## ➤ **Métabolites mineurs**

✓ Formés suite à:

- Augmentation sécrétion cortisol
- Saturation systèmes enzymatiques assurant métabolisme cortisol dans conditions physiologiques

✓ Dérivés

- Dérivés **20 $\alpha$**  du **6 $\beta$ -hydroxycortisol**
- Dérivés **20 $\beta$ -dihydrogénés** du **6 $\beta$ -hydroxycortisol**

✓ Dérivés identifiés dans urines femme en fin grossesse et s/c porteurs Syndrome de Cushing.

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## V.5. Etude biochimique des anomalies de la biosynthèse et de la sécrétion

- ❑ Etude anomalies biosynthèse + sécrétion repose sur exploration :
  - **Confirmer** suspicion clinique hypo ou hypercorticisme métabolique (épreuves statiques)
  - **Préciser** origine centrale ou périphérique hypo ou hypercorticismes (épreuves dynamiques)

### V.5.1. Exploration statique de la sécrétion du cortisol

- ❑ Repose sur mesure [C°] cortisol:
  - Plasma
  - Salive
  - Urines (formes excrétion cortisol).

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## V.5.1.1 Détermination de la concentration plasmatique de cortisol

❑ Méthodes détermination totalité cortisol plasmatique

❑ **Conditions de prélèvement**

➤ Prélèvement matin à jeun (7- 8 h, sécrétion maximale)

➤ Repos nécessaire (éviter stress, émotion)

➤ Prélèvement sur héparinate

➤ Centrifugation immédiate et séparation plasma

➤ Conservation +4 C° ou congélation si analyse différée

## V. LES GLUCOCORTICOIDES

### □ Méthodes de dosage

➤ Extraction préalable cortisol :

✓ Solvant organique, Acidification, Utilisation agents tensio-actifs pour libération cortisol de liaison avec protéines

➤ Techniques dosage variés:

✓ Fluorimétriques

✓ Radioimmunologiques

✓ Enzymoimmunologiques

✓ Immunoluminescence

## V. LES GLUCOCORTICOIDES

### ❑ Valeurs usuelles et variations pathologiques

- Adulte sain (8h matin) : 250 - 550nmol/l soit 100 à 200µg/l
- ✓ Valeurs légèrement > s/c femme  $424 \pm 132$  nmol/l soit  $154 \pm 48$  µg/l
- ✓ Valeurs varient % méthodes (radio-immunologie → résultats < fluorimétrie)
- ✓ Valeurs plus élevées pendant grossesse

### ❑ Valeurs pathologiques

- Cortisol plasmatique = bon indicateur niveau sécrétion glandes corticosurrénales.

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

- Valeurs ↓ées voire effondrées :
- ✓ Insuffisance corticosurrénalienne laire (maladie Addison)
- ✓ Sujets + panhypopituitarisme
  
- Valeurs élevées au cours de :
- ✓ Syndrome de Cushing (valeur  $\approx 680\text{nmol/l}$  soit  $250\ \mu\text{g/l}$  à 8 h matin, valeurs X 2)
  
- Cycle nyctéméral cortisol plasmatique permet:
- ✓ Etude comportement axe-hypothalamo-hypophyso-surrénalien
- ✓ Vérification intégrité axe

## V. LES GLUCOCORTICOIDES

### V.5.1.2 Détermination de la concentration plasmatique de cortisol libre

- ❑ Cortisol libre = fraction plasmatique activité physiologique ++, (diffusion vers tissus).
- Dosage renseigne sur imprégnation cortisolique organisme.
- ❑ **Méthodes de dosage**
- Détermination réalisée:
  - ✓ Dialyse à équilibre en tampon iso-osmolaire, après addition cortisol tritié
  - ✓ Ultrafiltration après addition cortisol tritié
  - ❖ Dosage / mesure radioactivité dans dialysat ou ultra filtrat.

## V. LES GLUCOCORTICOIDES

### □ Valeurs usuelles et variations pathologiques

- Sujet sain : cortisol libre  $\approx$  8 à 10% cortisol total à 8h matin
- Sujet addisonien, cortisol total et cortisol libre effondrés parallèlement, % cortisol libre  $<$  % cortisol libre sujet sain
- Sujet syndrome Cushing +, [C°]-PI cortisol total et libre **↑ées**, mais % cortisol libre (10 à 12% et plus)  $>$  valeurs usuelles (transcortine saturée).
- [C°]-PI cortisol libre dépend sécrétion corticosurrénalienne et [C°]-PI transcortine.

## V. LES GLUCOCORTICOIDES

### V.5.1.3. Détermination de l'élimination urinaire quotidienne de cortisol libre

- ❑ ↑tion élimination urinaire cortisol libre:
  - = reflet ↑**tion** sécrétion cortisol,
  - = reflet saturation transcortine
  - = témoin fiable hypercortisolisme.
  
- ❑ Cortisol libre urinaire:
  - Conserve activité physiologique (échappe enzymes métabolisme).
  - Traduit imprégnation cortisolique organisme.
  
- ❑ Dosage cortisol libre urinaire/méthodes radioimmunologiques après extract°/  
CCL4 et purification /chromatographie sur colonne ou HPLC

## V. LES GLUCOCORTICOIDES

### ❑ Valeurs usuelles et variations pathologiques

- Adulte: 85 - 250 nmol/24h (30 - 90.µg/24h)
- Enfant: valeurs plus basses et ↑ avec âge
- Valeurs ↑ées s/c femme enceinte, sujets obèses et sujets + hypercorticisme.
- Valeurs abaissées s/c porteurs d'insuffisance corticosurrénalienne

### ❑ Dosage cortisol libre urinaire (CLU) sur diurèse ( « lissage » de sécrétion nyctémérale):

- Bon indicateur production journalière cortisol indépendant variat° nyctémérale
- Intéressant si excès cortisol plasmatique lié anomalie product° protéines porteuses.
- Dosage interprété avec créatinine

## V. LES GLUCOCORTICOIDES

- ❑ Etude variations cycliques ou plutôt absence variations cortisolémie (ou du cortisol salivaire) contrôlée toutes les 4 heures.
- Sécrét° nyctémérale cortisol est normale si cortisol ↓ au moins 50% entre 8 h et 16h.
- Rythme nyctéméral sécrétion cortisol perturbé dans syndrome Cushing.

### ❖ Cortisol salivaire

- Dosage cortisol salivaire = test non invasif intéressant pour étude cycle cortisol car bon reflet cortisol plasmatique.
- Dosage effectué si cortisolémie difficilement réalisable et/ou augmentation CBG.
- Valeurs entre 8 à 10h < 19 nmol/l soit <0,69µg/l

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## V.5.2 Détermination de la concentration plasmatique de transcortine

### ❑ Méthodes de dosage

➤ Détermination réalisée par :

- ✓ Méthode radioimmunologique (directement)
- ✓ Mesure capacité d'un plasma à fixer cortisol (méthode indirecte)

### ❑ Valeurs usuelles et variations pathologiques

➤ Sujet sain : [C°] comprise entre 30 – 40mg/l

➤ Valeurs élevées au cours de :

- ✓ Grossesse
- ✓ TTT oestrogénique ou contraception œstroprogestative

➤ Intérêt dosage : existence discordance entre [C°]-Pl cortisol et état clinique patient

## V. LES GLUCOCORTICOIDES

### V.5.3 Détermination de l'élimination urinaire quotidienne des 17 hydroxycorticostéroïdes

- ❑ Métabolites tétra hydrogénés cortisol + chaîne latérale dihydroxyacétonique  
→ réaction dite de **Porter et Silber**.
- Composés + phénylhydrazine +  $H_2SO_4$  → coloration jaune (colorimétrie).
- Méthode obsolète, remplacée / dosage cortisol libre urinaire.
- Réaction appliquée extraits urinaires = moyen simple appréciation quantité cortisol éliminée/24h.
- Métabolites représentent 20 à 40% cortisol excrété s/c sujet sain.

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## V.5.4. Exploration statique et dynamique de la régulation de la sécrétion de cortisol

- ❑ Exploration → mise en évidence niveau dysfonctionnements (tissu corticosurrénalien ou hypothalamo-hypophysaire).

### V.5.4.1 Détermination de la concentration plasmatique d'ACTH (hormone adrénocorticotrope)

#### ❑ Conditions de prélèvement

- Prélèvement sur EDTA
- Centrifugation 4°C, décantation plasma, puis congélation -20°C (molécule fragile).

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## ❑ Méthodes de dosage

➤ Méthode radio immunologique délicate:

- ✓ Faible pouvoir antigénique ACTH
- ✓ Spécificité variable AC
- ✓ Fragilité molécule ACTH
- ✓ Présence éventuelle précurseurs dans plasma

## ❑ Valeurs usuelles et variations pathologiques

➤ Adulte sain à 8h matin: [C°]-Pl.-ACTH --> 10 - 80ng/l

➤ Déterminat° [C°]-Pl.-ACTH → différenciat° Insuffisances corticosurré-naliennes I<sup>aires</sup> et II<sup>aires</sup> + recherche étiologies ≠ hypercorticismes gluco-corticoïdes

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

- Valeurs ↓ées :
- ✓ Insuffisances incomplètes de la fonction corticotrope hypothalamo-hypophysaire
- ✓ Panhypopituitarisme --→ valeur nulle
- ✓ Adénome, carcinome
  
- Valeurs ↑tées :
- ✓ Maladie Addison, [C°]-Pl ACTH ↑tée (x 10-100 ) (hypocorticismes <sup>laies</sup>)
- ✓ Hyperplasies corticosurrénales congénitales (hypocorticismes primitifs)
  
- Augmentation modérée, voire valeur inchangée (maladie de Cushing)
  
- Augmentation progressive mais importante dans:
- ✓ Adénomes chromophobes antéhypophysaires
- ✓ Syndrome de Cushing paranéoplasique (augmentat° →100 fois valeurs usuelles)

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## V.5.4. 2. Tests de stimulation corticosurrénale aux corticotrophines naturelles ou de synthèse

### Test rapide au Synachténe

Synachténe® = ( $\beta$ 1, 24 corticotrophine)

#### □ Protocole

- Détermination s/c patient [C°]-PI cortisol à 8h (matin)
- Administration / IM 0,5mg  $\beta$ -1,24 corticotrophine (ordinaire ou immédiate)
- Mesure réponse à stimulation après 60mn / nouveau dosage cortisol

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## ☐ Valeur usuelles

- Sujet sain: [C°] ↑ 1,5 à 2 fois
- Porteurs insuffisance corticosurrénale primitive, réponse - après stimulation
- Porteurs insuffisance corticosurrénale II<sup>aire</sup>, [C°]-Pl initiale abaissée, administration synacténe → ↑**tion** [C°]-Pl cortisol + aldostérone;
- Porteur hyperplasie corticosurrénalienne congénitale, test → augmentation :
- ✓ [C°]-Pl 17α-hydroxyprogestérone (déficit 21-hydroxylase)
- ✓ [C°]-Pl cortexolone (déficit 11β-hydroxylase)
- ☐ Test au Synacténe standard: possible

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## V.5.5. Exploration dynamique au niveau hypothalamique de l'axe corticotrope

- ❑ Tests évaluation capacité fonctionnelle hypothalamus corticotrope.

### Test de stimulation à la Métopyrone

- ❑ Métopyrone →
  - Blocage 11- $\beta$ -hydroxylase cortex + inhibition biosynthèse cortisol + accumulation précurseur = 11-desoxycortisol.
  - Chute cortisolémie:
    - ✓ ↑ tion sécrétion corticolibérine et ACTH (stimulation biosynthèse et sécrétion 11-desoxycortisol).

## V. LES GLUCOCORTICOIDES

- Mesure excrétion urinaire dérivé tétrahydrogéné / réaction Porter et Silber:
- ✓ Evaluation réserve hypophysaire ACTH et hypothalamique corticolibérine.

### Protocole

- Administration Métopyrone per os
- ✓ Dose journalière =750mg (début 8h matin en 6 prises ttes les 4 heures)
- ✓ Urines 24h recueillies la veille, jour et lendemain de épreuve pour dosage créatinine et chromogènes de Porter et Silber.
- ✓ Dosages ACTH, également possibles durant test.

## V. LES GLUCOCORTICOIDES

### ❑ Résultats

#### ➤ Sujet sain:

- ✓ Taux 17-OH-corticostéroïdes 2 à 3 fois > taux de base urines
- ✓ Plasma, taux 11-desoxycortisol = 10 µg/l avant épreuve et valeurs 10 à 30 fois ↑ées après épreuve, taux ACTH ≈ 80 à 300ng/l.

### ❑ Syndrome de Cushing:

- ↑ tion 17-OH-stéroïdes + ACTH sous métopyrone ( maladie de Cushing).

### ❑ Absence réactivité (tumeur surrénalienne ou syndrome paranéoplasique).

### ❑ Insuffisance surrénalienne haute, réactivité ACTH et stéroïdes sous Métopyrone plaide caractère fonctionnel insuffisance.

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## V.5.6. Exploration dynamique du niveau anté-hypophysaire de l'axe corticotrope

### V.5.6.1- Epreuve de freinage à la dexaméthasone

- ❑ Dexaméthasone = corticoïde synthèse analogue structural cortisol
- Dexaméthasone = puissant inhibiteur sécrét° corticolibérine / hypothalamus secondairement ACTH / antéhypophyse.
- Action freinatrice:
  - ✓ Exploration hypercorticismes glucocorticoïdes
  - ✓ Contrôle intégrité hypothalamo-hypophysaire (organe rétrocontrôle)
  - ✓ Vérificat° sécrét° corticosurrénalienne reste ou non sous dépendance commande centrale.

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## Test rapide ou freinage « minute » ou test de débrouillage

### ❑ Protocole

- Administration per os à minuit 1mg dexaméthasone → boucle de rétrocontrôle sur sécrétion ACTH
- Cortisolémie mesurée à 8h matin, la veille et jour du test.
- Dose unique dexaméthasone supprime cycle circadien (sécrétion cortisol normalement 2 à 3 fois plus importante matin 7h - 10h).

### ❑ Résultats

- Sujet sain, obèse porteur de hypercorticisme d'entraînement:
  - ✓ Cortisolémie <25 nmol/l (100µg/l).
- Patients + hypercorticisme glucocorticoïde central ou périphérique
  - ✓ Cortisolémie sous dexaméthasone > 550nmol/l (200µg/l).

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

- Résultat intermédiaire entre ces 2 réponses →
- ✓ Freinage partiel → Pseudo-cushing (obésité, alcoolisme chronique, iatrogène)  
interprétation difficile, nécessité réalisation:
  - Test standard de Liddle (0,5 mg toute les 6 heures pdt 2 jours)
  - Test renforcé au besoin (8mg /j de dexaméthasone pdt 2 jours, répartis dans journée)

## V.5.6.2. Test de stimulation à la corticolibérine CRF ou CRH

☐ Corticolibérine (peptide de 41AA) secrétée/hypothalamus

### ➤ Protocole

- ✓ Test consiste à injecter / IV :
  - 100µg corticolibérine diluée dans 2ml de soluté isotonique de Na Cl
  - [C°] plasmatiques ACTH et cortisol mesurées toutes les 15mn pdt 2 heures après injection CRF

## V. LES GLUCOCORTICOIDES

### ❑ Résultats

- Sujet sain
- ✓ [C°] plasmatique ACTH double entre To et T30mn puis décroît (augmentation moyenne =  $20,1 \pm 9,1$  ng/l)
- ✓ Cortisolémie suit, courbe similaire avec pic sécrétoire à 30<sup>ème</sup> mn qui se poursuit jusqu'à 60<sup>ème</sup> mn et retour à [C°] initiale, 2h après injection
- Sujet atteint maladie de Cushing
- ✓ Réponse encore plus explosive
- Sujet atteint d'insuffisance corticosurrénalienne biliaire, réponse +

### ❑ Autres tests

Test à la lysine-vasopressine

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## V.5.7. Tests indirects

- ❑ Tests permettent :
  - Etude effets périphériques cortisol
  - Evaluation conséquences déficit sécrétion ou hypersécrétion sur paramètres biochimiques plasmatiques et urinaires.

### 1. Effets du cortisol sur le métabolisme glucidique

- ❑ Réalisation épreuve hyperglycémie provoquée per os révèle:
  - Courbe glycémique aplatie: malades insuffisance corticosurrénale++
  - Courbe type diabétique: porteurs hypercorticisme glucocorticoïde++

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## 2. Effets du cortisol sur le métabolisme protéique

- ❑ Porteurs hypercorticisme glucocorticoïde (catabolisme protéique ++)
- Bilan azote négatif, urée plasmatique et urinaire élevées

## 3. Effets du cortisol sur le métabolisme des électrolytes

- ❑ Insuffisance corticosurrénale --->
- Hyponatrémie
- Hypochlorurémie
- Hyperkaliémie
- Hypernatriurie, hypokaliurie

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## V.6. Pathologie

- ❑ Deux types de syndromes
  - Hypofonctionnement
  - Hyperfonctionnement
- ❑ Dysfonctionnement corticosurrénalien:
  - Origine primitive si siège = tissu surrénalien
  - Origine secondaire = traduction
- ✓ Anomalie régulation sécrétion de cortisol
- ✓ Défaut de stimulation d'origine centrale
- ✓ Stimulation excessive et permanente tissu corticosurrénalien

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## V.6..1. Insuffisances corticosurréaliennes

### 1. Maladie d'Addison

#### ❑ Etiologies

- Résulte destruction bilatérale lente glandes corticosurréales
- ✓ Suite développement tuberculose localisée
- ✓ Existence mécanisme auto-immun.

#### ❑ Signes cliniques

- Symptomatologie clinique dominée /5 signes majeurs (mélanodermie, asthénie, hypotension, amaigrissement, troubles digestifs).

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## □ Biologie

- Maladie dominée / déficit de sécrétion cortisol associé à un déficit en aldostérone.
- Déficit sécrétion en cortisol caractérisé par:
  - ✓ Tendence à hypoglycémie à jeun
  - ✓ Courbe hyperglycémie provoquée per os aplatie
  - ✓ Perturbations hydro électrolytiques (déficit sécrétion cortisol et surtout de l'aldostérone)

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

- ✓ [Urée] abaissée
- ✓ [ACTH]-Pl élevée
- ✓ [Cortisol]-Pl diminuée
- ✓ Deux dernières anomalies traduisent nature primitive de pathologie.

## 2. Autres Hypocortisolémies

- Insuffisances surrénaliennes génétiques
- Hypocortisolémie d'origine haute (insuffisance surrénale d'origine hypothalamo-hypophysaire, nécrose pituitaire du post-partum....)

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## V.6.2. . Hypercorticismes

### 1- Syndromes de Cushing

#### □ Etiologies

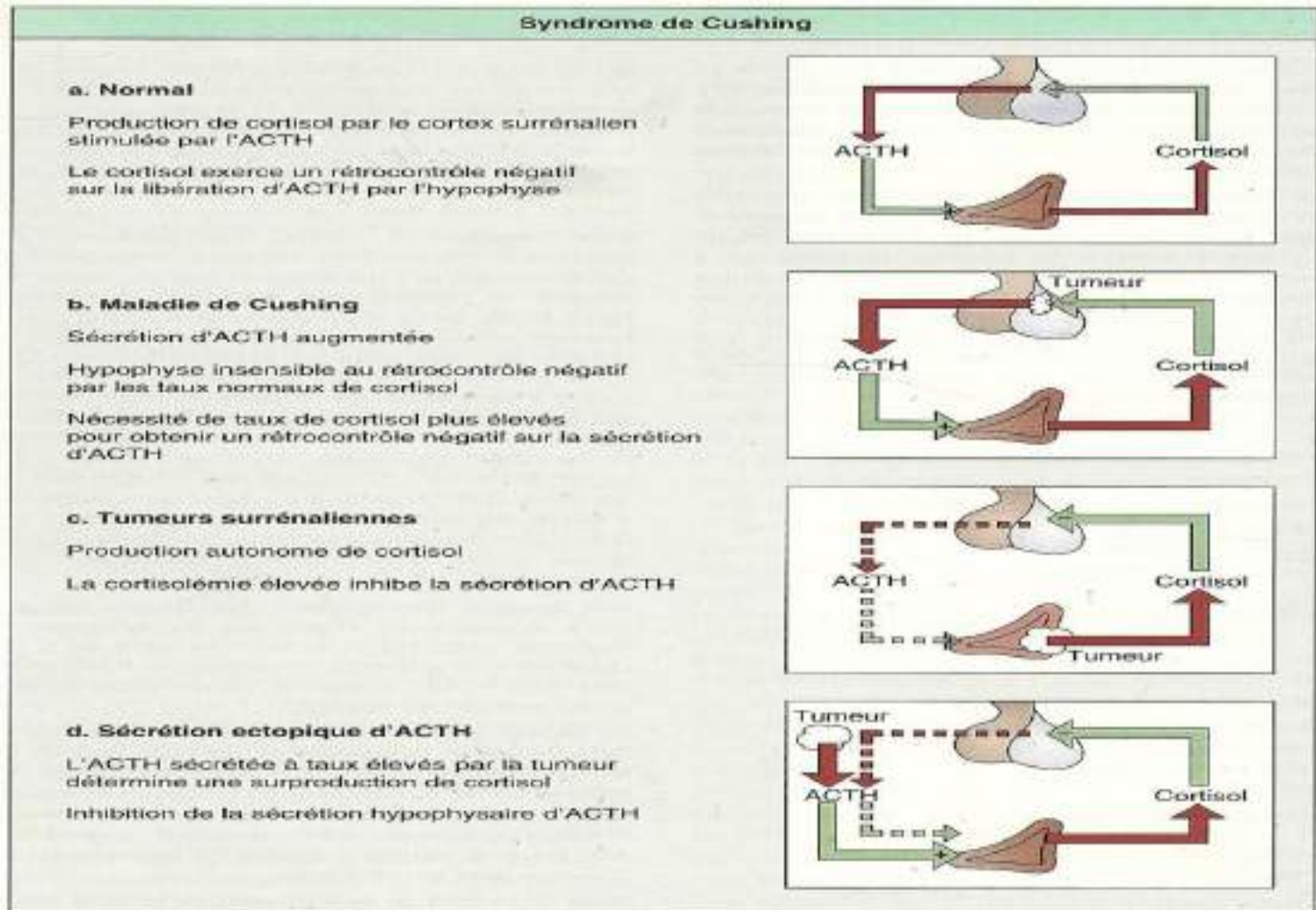
- Variétés hypercorticismes rattachées:
  - ✓ Perturbation commande centrale de sécrétion ACTH → rétrocontrôle négatif exercé / cortisol au niveau neurones à corticolibérine partiellement conservé, ne s'exerçant que pour [C°] de cortisol anormalement ↑ée (hypertonie hypothalamique)
  - ✓ Existence adénome hypophysaire primitif.
  - ✓ Adénome ou carcinome surrénaliens
  - ✓ Sécrétions ectopiques ACTH / tumeurs bronchique, thymique ou pancréatique.

# V. LES GLUCOCORTICOIDES

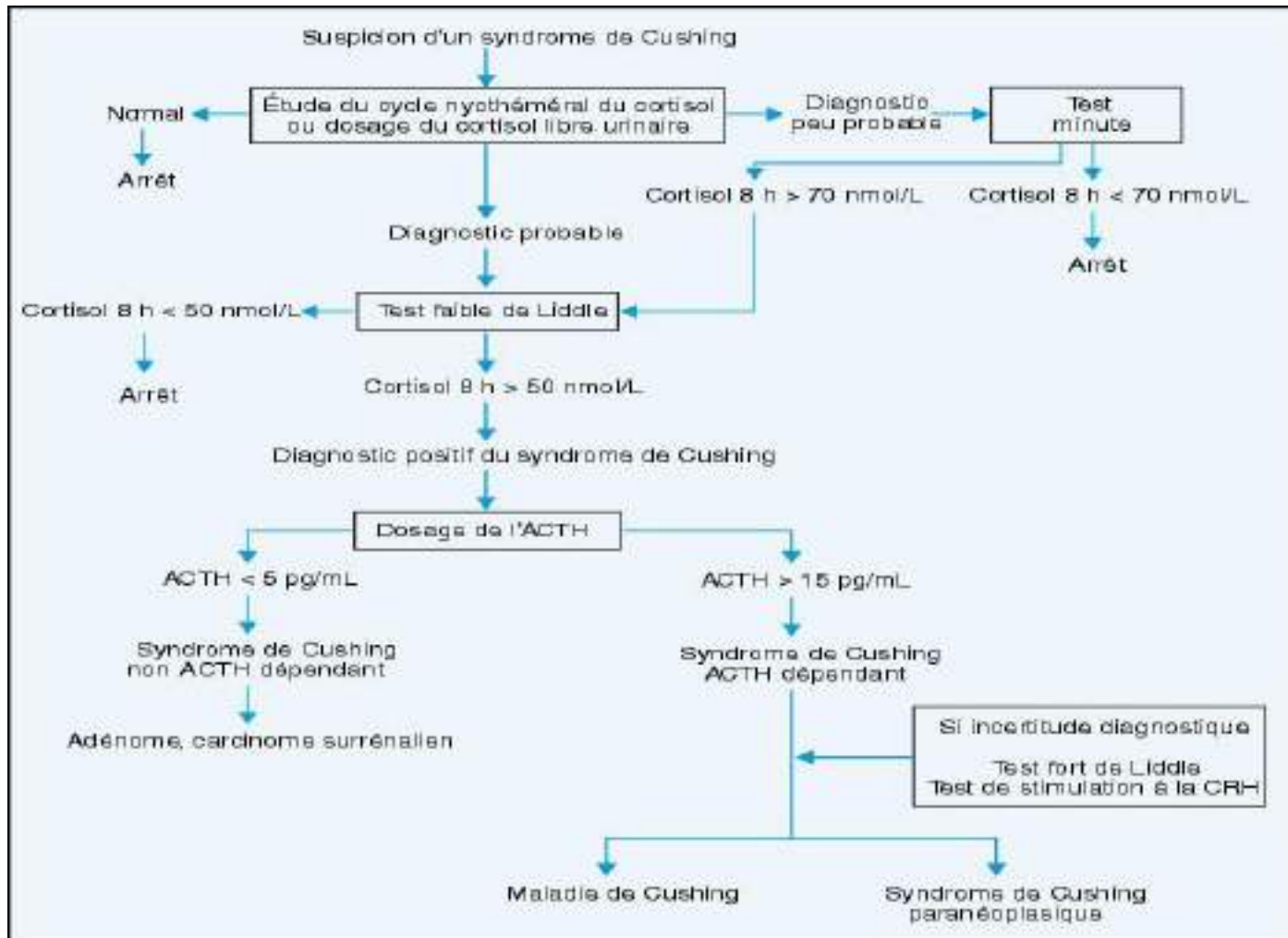
## ❑ Signes cliniques

- Obésité faciotronculaire
- Atrophie cutanée
- Hirsutisme
- Faiblesse et fatigabilité musculaires
- Vergetures pourpres
- Hypertension
- Troubles psychiatriques

# V. LES GLUCOCORTICOIDES



# V. LES GLUCOCORTICOIDES



# V. LES GLUCOCORTICOIDES

## □ Biologie

- Evolution lente de maladie → biologie peu modifiée au début :
- ✓ Hypercortisolémie d'intensité variable
- ✓ Exceptionnellement état d'alcalose hypokaliémique
- ✓ [ACTH -PI] élevé
- ✓ Epreuve de stimulation à la CRH (réponse + si maladie de cushing)
- ✓ Epreuve de stimulation métopirone (réponse explosive si maladie de cushing)
- ✓ Epreuve freination à la dexaméthasone freinage standard ( - si syndrome cushing, + si pseudo-cushing)
- ✓ Epreuve freination à la dexaméthasone forte dose (+ maladie de Cushing, - si syndrome paranéoplasique)

# CONCLUSION

- ❑ Hormones corticosurréaliennes jouent rôle central:
  - Homéostasie du glucose
  - Anabolisme des protéines
  - Régulation de rétention du  $\text{Na}^+$  et de pression artérielle,
  - Mécanismes de défense de l'hôte,
  - Réponse au stress.
- ❑ Absence de fonctionnement des glandes surrénales, constitue une cause de morbidité s/c l'hormone