

Chapitre 4: Les hormones surrénaliennes

Hormones médullo-surrénaliennes:

1) L'adrénaline:

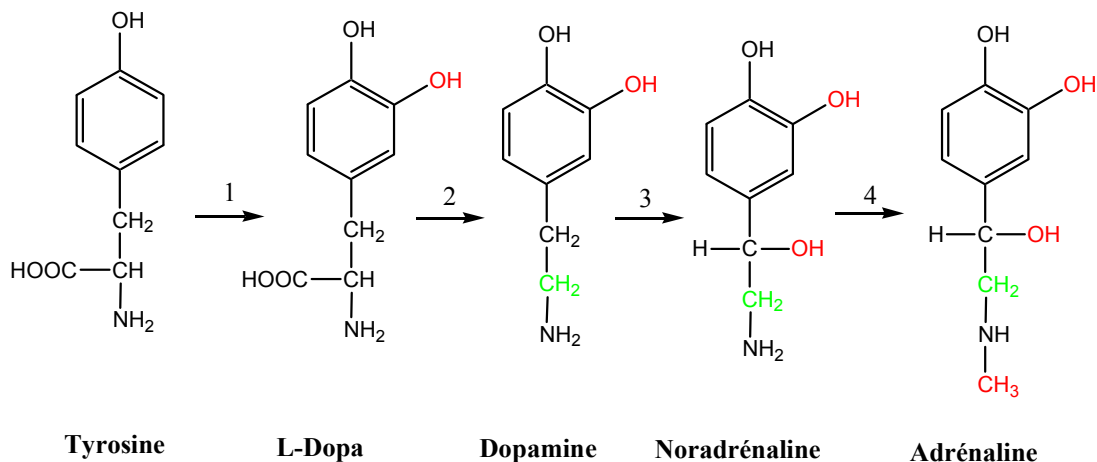
Principe général:

L'adrénaline est sécrétée par la médullo-surrénale lors de stress aigu.
=> FIGHT OR FLIGHT

Adrénaline = Épinéphrine

Biosynthèse:

La médullo-surrénale libère de l'adrénaline (80%) et de la noradrénaline (20%) et cela est contrôlé par le système orthosympathique (neurone pré-ganglionnaire à acétylcholine et récepteur nicotiques sur les cellules chromaffines).



- 1) **TYROSINE HYDROXYLASE**: Etape limitante de la synthèse, enzyme activée par l'acétylcholine. Hydroxylation de la tyrosine pour donner la L-Dihydroxyphénylalanine. Cette enzyme a besoin de tétrahydrobioptérine (H4BPT) comme donneur d'hydrogène et de NADPH/H⁺.
- 2) **L-DOPA DECARBOXYLASE**: Décarboxylation (- CO₂) de la L-DOPA pour donner la Dopamine. Enzyme relativement peu spécifique qui est également responsable de la synthèse de sérotonine et d'histamine.
Dans les neurones dopaminergiques de la substance noire (SNC - système extrapyramidal) la dopamine est le produit final (insuffisance > PARKINSON). Dans la médullo-surrénale ça continue.
- 3) **BETA-HYDROXYLASE**: Hydroxylation de la dopamine en noradrénaline (nor = pas de méthyle) avec la vitamine C comme coenzyme (ajout d'O₂). Dans les chaînes para-vertébrales on s'arrête là car la noradrénaline est le neurotransmetteur.
- 4) **N-METHYLTRANSFERASE**: Transfert d'un groupe méthyle du SAM (S-Adénosyl-Méthionine) vers la noradrénaline pour donner l'adrénaline.

Ces molécules ont toutes un noyau catéchol.

Activités physiologiques et moléculaires:

Les effets sont fonctions du récepteur et de leur répartition.
Ce sont tous des récepteurs métabotropes (couplés aux protéines G).

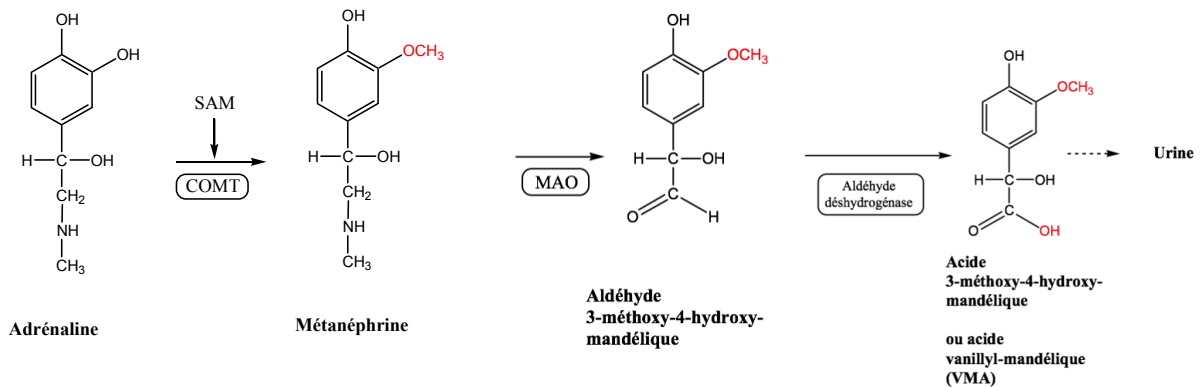
Le récepteur **alpha 1**: Couplé à une protéine G alpha q qui agit sur la PLC -> DAG + IP3 -> Ca²⁺
Les récepteur **bêta**: Couplés à une protéine G stimulante qui agit sur AC -> Augmentation d'AMPc.
Le récepteur **alpha 2**: Souvent présynaptiques et donc inhibiteur de la sécrétion de noradrénaline via une protéine G inhibitrice qui diminue l'AMPc. Parfois postsynaptiques qui activent la contraction et l'agrégation plaquettaire.

	α1	α2	β1	β2	β3
Coeur	Inotrope + Chronotrope + Augmente le risque d'arythmies	Présynaptiques diminuent la libération de noradrénaline	Chronotrope + Bathmotrope + Inotrope + Dromotrope + Lusitrope +	Chronotrope + Présynaptiques augmentent la libération de noradrénaline	
Vaisseaux	Vasoconstriction	Vasoconstriction (effet plus lent). Présynaptiques diminuent la libération de noradrénaline		Vasodilatation vaisseaux (coronaires ++) et dans les muscles striés.	
Bronches	Bronchoconstriction en pathologie!	Présynaptiques diminue la libération de noradrénaline		Bronchodilatation	
Tube digestif	Diminue le péristaltisme et les sécrétions	Diminue le péristaltisme et les sécrétions			
Utérus	Contractions			Relaxation	
Plaquettes	Agrégation	Agrégation			
Oeil	Mydriase				
Pancréas	Inhibition de la libération d'insuline	<i>Libération de glucagon</i>			
Tissu adipeux					Lipolyse et stimulation de la respiration mitochondriale avec production de chaleur
Foie - Muscles	Contraction ML			Augmentation de la glycémie, dégradation du glycogène et néoglucogenèse Synthèse d'ATP et libération de NADPH	

En cas de crise d'asthme (stress aigu,...) on donne des bêta2-mimétiques.

La médullo-surrénale secrète aussi 10-20% de noradrénaline: Pas d'effet sur les récepteurs β2 (pas d'effet sur le métabolisme) mais elle peut inhiber la sécrétion d'insuline car les α2 sont activés par la noradrénaline. Elle n'a pas d'effet sur les bronches et donne une vasoconstriction moins marquée que l'adrénaline (α1).

Dégradation:



- 1) **COMT**: Catéchol-O-méthyl-transférase cytoplasmique catalyse le transfert d'un méthyle à partir de SAM sur l'hydroxyle en ortho du groupement catéchol. Formation de la métanéphrine.
- 2) **MAO**: Monoamino-oxydase qui se trouve sur la face externe des mitochondries catalyse la désamination oxydative du groupement amine. Il y a une MAO-A pour la sérotonine et la noradrénaline et une MAO-B pour la dopamine. On peut utiliser des inhibiteurs spécifiques en pharmacologie.
- 3) **ALDÉHYDE DÉSHYDROGÉNASE**: Oxydation de l'aldéhyde pour former le VMA qui est le produit final qui sera excrété dans les urines. Ce produit final est le meilleur témoin de l'activité de la médullo-surrénale (on le dose sur 24H).

L'adrénaline comme médicament d'urgence:

- 1) Utilisée dans le traitement du choc anaphylactique ou d'une réaction allergique grave (chute intense de la pression artérielle). Ampoules préfabriquées et seringue auto-injectable à usage intramusculaire. Attention aux effets indésirables (stimulation exagérées des récepteurs).
- 2) En cas d'arrêt cardiaque l'adrénaline peut relancer le coeur.
- 3) En association avec des anesthésiques locaux dans le but d'une vasoconstriction pour ralentir la résorption et prolonger l'effet anesthésiant (opérations dentaires).

Pathologies:

- 1) Excès d'adrénaline > Phéochromocytome:

Affection tumorale (bénigne mais parfois maligne) à partir des cellules chromaffines. Rares mais souvent chez des patients jeunes (20-50 ans). Caractère malin très rare mais redoutable avec métastases hépatiques et osseuses qui peut s'intégrer dans des NEM. Production excessive d'adrénaline => Hypertension artérielle avec des céphalées pulsatiles, des palpitations cardiaques et tachycardie et sueur (Triade inconstante).

Biologie: Élévation de l'adrénaline et de la noradrénaline sanguine. On dose les métanéphrines dans les urines, il y a une hyperglycémie, une glycosurie et on dose le VMA. On prescrit des médicaments à base d' α -bloquants (attention à l'hypotension qui peut être sévère).

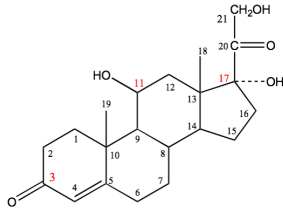
- 2) Carence > Aplasie médullo-surrénale:

Pas de symptômes cliniques (sauf en cas de sur-sollicitation du système orthosympathique). L'adrénaline ne semble donc pas indispensable dans notre mode de vie.

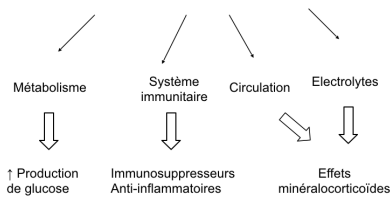
Hormones cortico-surrénaliennes:

1) Glucocorticoïdes:

Principe général:



Cortisol

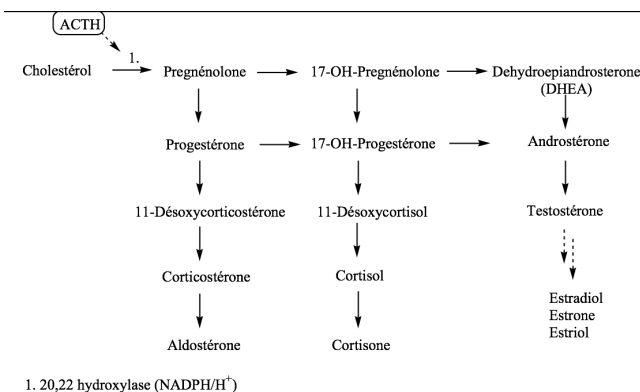


Les glucocorticoïdes sont des stéroïdes sécrétés par les glandes cortico-surrénales. Ils permettent à l'organisme de s'adapter à un stress de longue durée. Influence particulière sur le métabolisme des glucides. Ils sont très importants en thérapeutiques anti-inflammatoire et en tant qu'immunosuppresseurs.

Le cortisol est un stéroïde à 21 carbones basé sur un noyau stérane (provient du cholestérol) avec une fonction cétone en C3 et une deuxième en C20 et trois fonctions alcool en C11, C17 et C21.

Biosynthèse:

Sa synthèse à lieu dans la fasciculée de la cortico-surrénale à partir de cholestérol et sous dépendance de l'ACTH.



1) **20,22-HYDROXYLASE/DESMOLASE:**

Enzyme mitochondriale qui catalyse la première réaction. Cette enzyme est sous la dépendance de l'ACTH et utilise le NADPH/H⁺ comme cofacteur.

2) **17-α-HYDROXYLASE**

3) **3-β-DÉSHYDROGÉNASE**

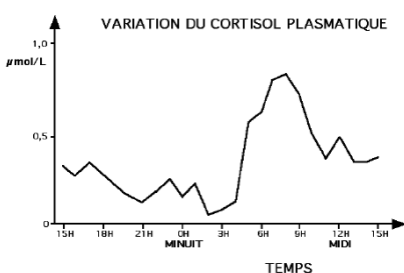
4) **21-β-HYDROXYLASE**

5) **11-β-HYDROXYLASE**

6) **11-β-OH-STÉROÏDE DÉSHYDROGÉNASE**

Le glucocorticoïde principal est le CORTISOL (= hydrocortisone).

La cortisone (Alcool en C11 > Cétone) est le dérivé oxydé du cortisol, cette hormone est mineure (7 fois moins sécrétée et seulement 5% d'activité biologique contre 95% pour le cortisol).



La production suit un rythme circadien indépendant des horaires du sommeil (pour CRH, ACTH et Cortisol) avec un pic d'acrophase vers 6-8 heures du matin (80% (30mg) entre 4 et 8h).

On dosera le cortisol plasmatique vers 8 heures.

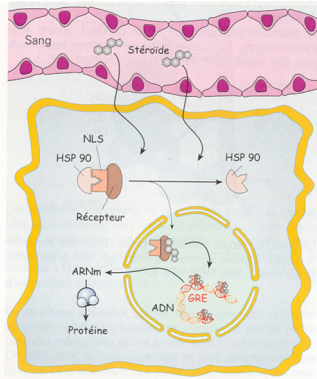
Cela permet de libérer de l'énergie pour l'organisme.

Matin: néoglucogénèse et donc apport de glucose pour le cerveau même si repas manquant, permet de démarrer la journée.

Après-midi: Taux de cortisol baisse, fatigue, irritabilité, hypoglycémie, trouble de la vigilance, moment opportun pour faire une sieste.

Activités physiologiques et moléculaires:

Régulation de plus de 100 gènes (hormones lipophiles).



Action via des récepteurs cytoplasmiques:

Transport dans le sang via la transcortine (+90%) et via l'albumine.

Liaison de l'hormone au récepteur ce qui libère HSP90 via un changement de conformation, cela découvre une séquence de localisation nucléaire NLS.

Le complexe hormone-récepteur pénètre dans le noyau et se fixe à une séquence régulatrice de gène, GRE.

Cela entraîne soit une transcription ou une inhibition de certains ARNm.

Les effets varient selon le type de corticoïde envisagé (naturel ou synthétique).

Effets sur le métabolisme:

- **Métabolisme glucidique:** Induction des enzymes clés de la néoglucogénèse hépatique (PEPCK et G-6-Phosphatase), induction des enzymes de la médullo-surrénale responsable de la production d'adrénaline. => **Élévation de la glycémie et effet « diabétogène ».**
- **Métabolisme protéique:** Protéolyse activée (AA substrat de la néoglucogénèse) et inhibition de la synthèse protéique dans les tissus périphériques. => **Stimulation du catabolisme protéique et « fonte musculaire ».** Dans le foie, les AA sont convertis en urée => **Augmentation de l'urée plasmatique et urinaire et bilan azoté négatif** (excrétion > Ingestion).
- **Métabolisme lipidique:** Induction des enzymes-cibles, facilitation de l'effet lipolytique des catécholamines dans les tissus adipeux. => **Augmentation de la lipolyse, élévation de la concentration en AGL** (avec dépôts > CUSHING), **catabolisme des AG par le foie (β -oxydation) pour fournir de l'énergie de du NADPH/H⁺ nécessaires à la néoglucogénèse et formation de corps cétoniques.**

Effets sur le système immunitaire:

- **Anti-inflammatoire:** Induction de la **lipocortine** qui inhibe la phospholipase A2 et donc inhibition de la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes (via COX-2 et LOX) qui sont des médiateurs de l'inflammation. Il y a aussi l'**inhibition du facteur NF- κ B** (protéine activée par des cytokines pro-inflammatoires comme IL-1, se détache de son facteur inhibiteur I- κ B et migre dans le noyau pour activer la formation de médiateurs de l'inflammation (COX-2, LOX,...). Donc l'inhibition de NF- κ B renforce l'effet sur la phospholipase A2.
- **Immunosuppresseur:** Les glucocorticoïdes associés à leur récepteur **induisent l'expression du gène I- κ B**. De plus, les complexes **se lient à NF- κ B et empêchent son action** (stimulation de la production de cytokines inhibée). => Blocage de la synthèse de cytokines indispensables pour la prolifération et la différenciation des cellules du système immunitaire => **Mise au repos du système immunitaire.**

Les cytokines (TNF- α , IL-1 et IL-2) stimulent la biosynthèse des glucocorticoïdes (Hypothalamus, hypophyse et cortico-surrénale) => RÉTROCONTRÔLE NÉGATIF (stimulation induit l'inhibition).

Effets minéralocorticoïdes:

Certains glucocorticoïdes possèdent une action minéralocorticoïde et se fixant sur le récepteur de l'aldostérone, à HAUTES DOSES.

> Rétention de sodium > Élévation du volume sanguin > **Oedème et hypertension.**

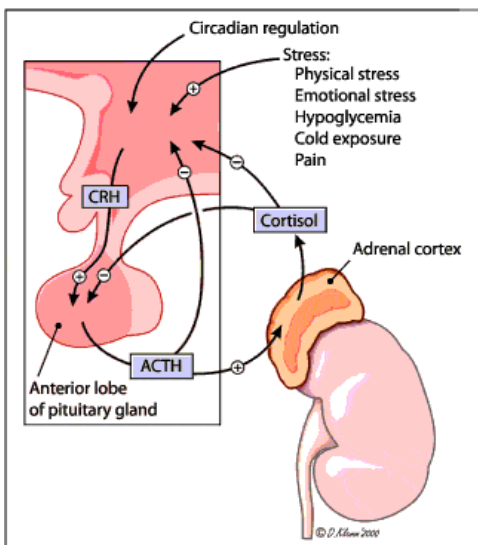
Cela peut être dangereux, mais la 11- β -OH-Stéroïde déshydrogénase transforme le cortisol en cortisone (moins actif) au niveau des cellules épithéliales tubulaires rénales.

Les différents substances n'ont pas le même effet minéralocorticoïde! Prednisone (MEDROL) a très peu d'effet minéralocorticoïde alors que pour la Fludrocortisone c'est l'effet prévalant.

Dégradation:

Comme tous les stéroïdes, les glucocorticoïdes sont conjugués dans le foie par un acide glucuronique ou un sulfate pour être éliminés par les reins ou excrétés par la bile.

Cycle de régulation:



Contrôle par le système hypothalamo-hypophysaire:

1. En cas de stimulation, l'hypothalamus sécrète la corticolibérine (peptide).
2. La CRH stimule la synthèse de corticotrophine (hormone peptidique) par les cellules basales de l'antéhypophyse (via une augmentation de l'AMPc).
3. L'ACTH rejoint les cortico-surrénales via la circulation sanguine et elle stimule ses récepteurs membranaires couplés à une protéine G > Stimulation de l'AC > Augmentation de l'AMPc > Activation PKA > Stimulation de la lipolyse > Formation d'acétyl-coA > Synthèse de cholestérol > Activation de la 20,22-Hydroxylase > Synthèse de cortisol.

Il y a un **rétrocontrôle négatif** par les concentrations élevées de glucocorticoïdes sur la sécrétion de CRH et d'ACTH.

Corticothérapie:

Utilisation des glucocorticoïdes comme médicaments pour:

- Insuffisance surrénalienne primaire (lésion des glandes) ou secondaire (lésion hypothalamus ou hypophyse). *L'hydrocortisone est le traitement de choix, on y associe souvent un minéralocorticoïde dans l'insuffisance primaire (fludrocortisone).*
- Affections immunitaires ou inflammatoires: rhumatisme articulaire, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé,... ou dans certains cas d'agranulocytose, lymphome, anémie hémolytique, pemphigus,...
- Immunosuppression après une transplantation.

Effets secondaires: Syndrome de Cushing.

Prise de glucocorticoïdes pendant une longue période.

- > Elévation de la glycémie avec diabète « stéroïdien »
- > Protéolyse: faiblesse musculaire et ostéoporose (mobilisation du calcium)
- > Lipolyse avec dépôts lipidiques: visage lunaire/bouffi, nuque de taureau, obésité facio-tronculaire.
- > Déficit immunitaires avec risques d'affections et de plaies.
- > Troubles électrolytiques rares.
- > Ulcères gastro-duodénaux via la perturbation de synthèse des prostaglandines.

La **maladie de Cushing** est un micro-adénome de l'hypophyse avec hypersécrétion d'ACTH et hypercortisolisme secondaire.

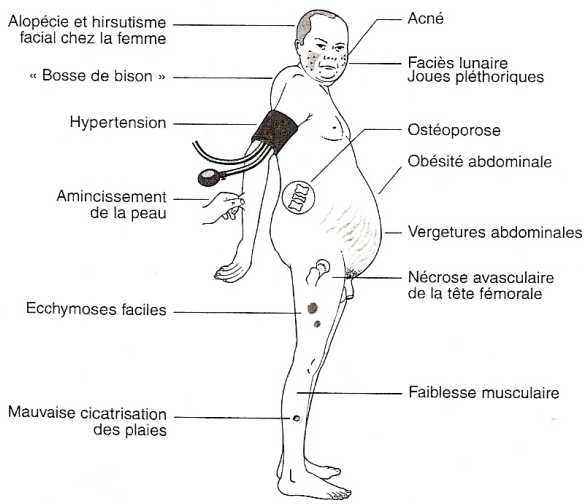


Fig. 1. Principales caractéristiques cliniques du syndrome de Cushing.



Vergetures dues à la protéolyse du collagène.

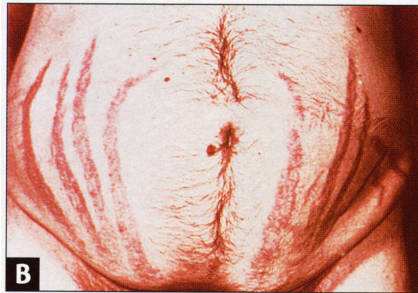
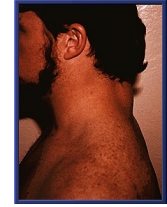


Figure 4-18B, Page 4.10



Après un traitement chronique, le cortisol synthétique a bloqué l'axe hypothalamo-hypophysaire par rétrocontrôle, les cortico-surrénales ont été mises au repos (risque d'atrophie), en cas d'arrêt brusque du traitement il y a un **risque d'insuffisance cortico-surrénalienne** (il faut leur laisser le temps de reprendre leur fonction).

Cela peut causer la mort, il faut donc diminuer progressivement le traitement!

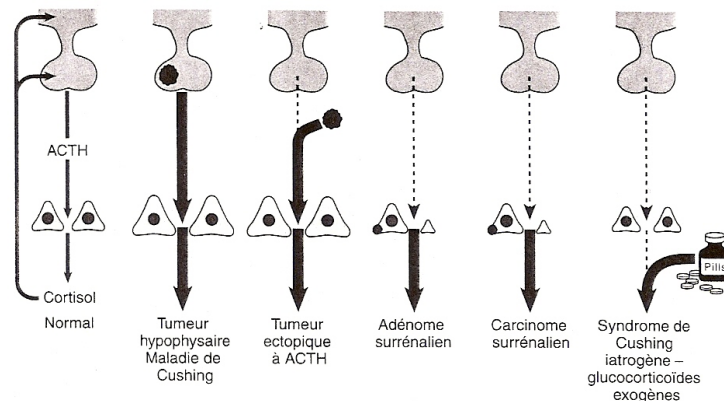


Fig. 2. Causes possibles du syndrome de Cushing.

Insuffisance surrénalienne:

- **Aiguë:** Hypoglycémie, douleurs abdominales, perte d'eau et de sels, hyponatrémie, hypokaliémie, déshydratation et hypotension.
- **Chronique:** Asthénie, faiblesses, anorexie, amaigrissement, hyperpigmentation mélanique*, hypotension, hypoglycémie spontanée, raréfaction pilosité pubo-axillaire, calcification surrénaliennes, vomissements, constipation, douleurs abdominales, diarrhées, troubles ioniques, douleurs musculaires, vertiges. Association: Diabète de type 1, hypothyroïdie, ménopause précoce, maladie de Biermer,...

La **maladie d'Addison** (insuffisance surrénalienne chronique primaire) donne un aspect bronzé au teint (Président Kennedy).

*Hyperpigmentation mélanique: Augmentation de l'ACTH, son précurseur est la pro-opio-mélanocortine coupée en ACTH, Endorphines et MSH, la MSH va stimuler les mélanocytes. Il y a une hyperpigmentation des zones exposées, des plis et des gencives.

