



**HAL**  
open science

# Étude in vivo des interactions entre le système endocannabinoïde et l'axe corticotrope chez l'homme

Florent Verdier

► **To cite this version:**

Florent Verdier. Étude in vivo des interactions entre le système endocannabinoïde et l'axe corticotrope chez l'homme. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01628433

**HAL Id: dumas-01628433**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01628433>**

Submitted on 3 Nov 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
U.F.R. des Sciences Médicales

Année 2017

Thèse n°3184

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE  
Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 2017

Par Florent VERDIER  
Né le 8 juin 1988 à Agen

**ÉTUDE *IN VIVO* DES INTERACTIONS  
ENTRE LE SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE  
ET L'AXE CORTICOTROPE CHEZ L'HOMME**

**Directeur de thèse**  
Antoine TABARIN, *professeur*

**Jury**

Christian COMBE, <i>professeur</i>	Président
Pierre GOURDY, <i>professeur</i>	Rapporteur
Vincent RIGALLEAU, <i>professeur</i>	Juge
Daniela COTA, <i>docteur</i>	Juge
Antoine TABARIN, <i>professeur</i>	Directeur



On a dû te dire qu'il fallait réussir dans la vie ;  
moi je te dis qu'il faut vivre, c'est la plus grande réussite du monde.

Jean Giono, *Les vraies Richesses* (1936)



## Remerciements

L'écriture d'une telle page n'est pas tâche aisée. Les 4 années d'internat qui viennent de s'écouler – et les quelques années qui les ont précédées – ont été source de rencontres riches et variées. Associées à une bonne dose de travail, ces rencontres ont permis de transformer un projet de lycéen en réalité de (presque) trentenaire.

Pour n'oublier personne (*syndrome de Dory oblige*), je vais éviter de me lancer dans une liste de noms : mes pensées et ma reconnaissance se portent vers toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont rendu cette entreprise possible.

Je remercie les membres du jury pour le temps et l'attention qu'ils ont consacrés à l'égard de mon travail.

*Christian Combe, pour son exigence et sa bienveillance, qui s'est rendu disponible pour présider ce jury.  
Pierre Gourdy, pour la qualité de son enseignement, qui a accepté de rapporter ce travail avec diligence.  
Vincent Rigalleau, pour sa rigueur et ses encouragements, qui a accepté de juger ce travail.  
Daniela Cota, pour son expertise et son aide, qui s'est rendue disponible pour juger ce travail.  
Antoine Tabarin, pour son encadrement, ses conseils et sa confiance – précieux tout au long de ce travail.*

L'étude VISECA, qui constitue mon sujet de thèse, est le fruit d'un travail collectif. Outre celle des investigateurs (A. Tabarin, B. Gatta-Cherifi et M.-L. Nunès), je tiens à saluer l'implication de l'équipe « Balance énergétique & obésité » de l'Inserm (D. Cota et I. Matias) et de l'unité de soutien méthodologique à la recherche (USMR) du CHU de Bordeaux (P. Perez et R. Sitta).

*Qu'ils en soient ici remerciés. Je n'oublie pas l'aide de Sarah pour le recueil des données, celle d'Amandine pour la rédaction et de Tiffany pour la relecture.*

Je remercie les équipes médicales et paramédicales des services que j'ai côtoyées durant mon externat et mon internat. Cette multiplicité d'expériences constitue, je le sais, la richesse de notre formation.

*Une pensée particulière pour mes co-internes et co-externes, notamment ceux qui finissent leur parcours cette année. Bon courage à ceux qui vont se lancer dans l'aventure de la thèse très prochainement !*

Je remercie tous les amis qui m'ont apporté leur soutien et m'ont aéré l'esprit lorsque j'en avais besoin.

*Une pensée particulière pour les p'tits « héritiers » qui agrandissent le groupe – merveilleux symboles de l'avenir à qui je dédie ce travail.*

Je remercie ma famille et mes proches qui m'ont apporté leur confiance et leur soutien.

*Une pensée affectueuse pour ceux qui, là où ils sont, accompagnent toujours mon parcours.*

Mes plus profonds remerciements vont à mes parents. Tout au long de mon cursus, ils m'ont toujours soutenu, encouragé et aidé. Ils ont su me donner toutes les chances pour réussir. Qu'ils trouvent, dans la réalisation de ce travail, l'aboutissement de leurs efforts ainsi que l'expression de ma plus affectueuse gratitude.

Notre métier n'aurait de sens sans la confiance que nous accordent les malades, *merci à eux*.



# Table des matières

Tables des figures.....	9
Tables des tableaux.....	12
Tables des abréviations.....	14
1. Rappels bibliographiques .....	15
1.1. Système endocannabinoïde et métabolisme .....	17
1.1.1. Généralités.....	17
1.1.2. Récepteurs des cannabinoïdes .....	17
1.1.3. Les endocannabinoïdes.....	19
1.1.4. Rôle du SEC dans l'homéostasie énergétique.....	22
1.2. Cortisol et métabolisme .....	43
1.2.1. Axe corticotrope normal.....	43
1.2.2. Syndrome de Cushing .....	49
1.2.3. Insuffisance surrénalienne.....	55
1.3. Interactions entre le système endocannabinoïde et l'axe corticotrope .....	58
1.3.1. Actions du SEC sur l'axe corticotrope .....	58
1.3.2. Actions de l'axe corticotrope sur le SEC .....	66
1.4. Objectifs du travail .....	75
2. Méthodes .....	77
2.1. Déroulement de l'étude .....	79
2.2. Recrutement des patients .....	80
2.2.1. Critères d'inclusion .....	80
2.2.2. Critères de non inclusion .....	81
2.3. Critères de jugement .....	82
2.3.1. Critère d'évaluation principal .....	84
2.3.2. Critères d'évaluation secondaires.....	85
2.3.3. Autres variables recueillies .....	85
2.4. Analyse statistique.....	87
2.4.1. Calcul de la taille d'étude.....	87
2.4.2. Méthodes statistiques employées.....	87
2.5. Aspects éthiques et réglementaires .....	90
3. Résultats.....	91
3.1. Description de la population .....	93
3.1.1. Caractéristiques de la population .....	93
3.1.2. Évaluation métabolique de la population.....	97
3.2. Étude de l'axe corticotrope .....	102
3.3. Étude des EC circulants dans les groupes « hypercortisolisme », « obèses » et « témoins » .....	106



3.3.1.	2-AG .....	106
3.3.2.	AEA.....	110
3.3.3.	OEA .....	114
3.3.4.	PEA.....	118
3.4.	Analyse du rythme nyctéméral des EC circulants.....	122
3.4.1.	2-AG .....	122
3.4.2.	AEA.....	126
3.4.3.	OEA .....	130
3.4.4.	PEA.....	134
3.5.	Étude des EC circulants au sein du groupe « traitement hydrocortisone » .....	138
3.6.	En synthèse.....	142
4.	Discussion .....	143
5.	Conclusion .....	153
6.	Références bibliographiques.....	157
7.	Annexes .....	171
7.1.	Focus sur le groupe « traitement hydrocortisone » .....	173
7.2.	Focus sur l'hétérogénéité des valeurs de 2-AG au sein des groupes .....	174
	Serment médical d'Hippocrate .....	175

## Tables des figures

Figure 1 – Récepteurs CB1 et CB2, structure moléculaire .....	17
Figure 2 – Distribution des récepteurs CB1 et CB2 .....	18
Figure 3 – Représentation schématique des effets intracellulaires de CB1.....	19
Figure 4 – Anandamide, structure chimique.....	20
Figure 5 – 2-AG, structure chimique .....	20
Figure 6 – Effet de l'injection intrahypothalamique d'AEA (50 ng, 150 ng), de sérum salé, de SR141716A (30 mg), et de SR141716A (30mg) avant AEA 50 ng sur la prise alimentaire chez le rat .....	23
Figure 7 – Augmentation de l'apport alimentaire après injection de 2-AG (noyau accumbens).....	23
Figure 8 – Niveaux d'EC dans le cortex limbique, l'hypothalamus et le cervelet de rats en relation avec le jeûne, l'alimentation et la satiété .....	24
Figure 9 – Poids (A) et apport énergétique absolu (B) et relatif (C) pendant un traitement de 5 semaines par SR 141716A chez des souris DIO.....	25
Figure 10 – Poids corporel (a), composition corporelle (c) chez les souris CB1-/-.....	26
Figure 11 – Prise alimentaire (a, b) et études d'alimentation par paires (c, d) chez les souris CB1-/-.....	27
Figure 12 – Effets du SR141716A sur les concentrations de dopamine et de DOPAC au niveau du noyau accumbens .....	28
Figure 13 – Effets du Rimonabant et de la Naloxone sur la prise alimentaire.....	28
Figure 14 – Effets de différentes doses d'un agoniste CB1 (WIN-55,212) et d'un antagoniste CB1 (SR141716A) sur l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL).....	29
Figure 15 – Effet d'un traitement chronique de SR141716A sur l'expression d'Arcp30 chez le rat Zucker (fa/fa).....	30
Figure 16 – Effet de SR141716A sur l'expression d'Arcp30 dans une lignée cellulaire murine d'adipocytes (3T3 F442A).....	30
Figure 17 – Analyse en RT-PCR de l'expression d'ARNm du récepteur CB1 au sein du tissu adipeux du rat Zucker (fa/fa) et de lignées cellulaires murines adipocytaires (3T3 F442A).....	31
Figure 18 – Effet de la stimulation de CB1 sur l'expression de PPAR $\gamma$ et d'adiponectine au sein d'adipocytes ...	31
Figure 19 – Effet de l'AEA, à concentration croissante, sur la différenciation adipocytaire .....	32
Figure 20 – Expression hépatique des ARNm de SREBP1, ACC1 et FAS chez des souris CB1+/+ .....	33
Figure 21 – Résistance des souris LCB1-/- à la stéatose induite par l'alimentation .....	33
Figure 22 – Modèle d'alimentation simulée chez le rat : effet sur 2-AG (A) et AEA (B).....	34
Figure 23 – EC jéjunaux et prise alimentaire.....	34
Figure 24 – Sécrétion d'insuline induite par l'activation de CB1.....	35
Figure 25 – Effet du rimonabant sur la sécrétion d'insuline (îlots isolés) : lignée cellulaire C57BL/6 (A) et CB1-/- (B).....	35
Figure 26 – Absorption de glucose basale (a) et médiée par l'insuline (b) : effet d'un antagoniste CB1 (SR141716A).....	36
Figure 27 – Cycle de l'AEA : sommeil normal (A) et privation de sommeil (B).....	40
Figure 28 – Concentrations plasmatiques des 24 h du 2-AG (A) et du 2-OG (B).....	41
Figure 29 – Représentation schématique de l'axe corticotrope .....	44
Figure 30 – ACTH et corticostérone (CS) 45 minutes après injection intra-péritonéale de $\Delta$ 9-THC chez des rats normaux (N) et avec désafférentation hypothalamique (CHD) .....	59
Figure 31 – Effets sur la sécrétion d'ACTH et de corticostérone (CS) 90 minutes après l'injection de doses croissantes de $\Delta$ 9-THC et d'Anandamide .....	59
Figure 32 – Effet t de l'injection intracérébroventriculaire de 50 $\mu$ g de $\Delta$ 9-THC sur la sécrétion d'ACTH (A) et de corticostérone (B) chez le rat.....	60
Figure 33 – Effet du $\Delta$ 9-THC sur la sécrétion d'ACTH et de corticostérone chez des rats prétraités par SR141716A ou placebo .....	60
Figure 34 – Effet sur l'ACTH (E) et la corticostérone (F) 60 minutes après injection de HU-210 (cannabinoïde de synthèse).....	60
Figure 35 – Cortisol plasmatique après injection d'agoniste CB1 chez le bœuf .....	61
Figure 36 – Effets du SR141716A sur la concentration plasmatique de corticostérone chez la souris .....	61

Figure 37 – Effets de SR141716A sur la sécrétion de corticostérone, sans et avec stress, chez la souris .....	62
Figure 38 – Effets d'URB597 sur la sécrétion de corticostérone induite par le stress chez la souris.....	62
Figure 39 – Concentrations plasmatiques de corticostérone et d'ACTH chez des souris CB1-/- et CB1+/+ .....	63
Figure 40 – Sécrétion d'ACTH des cultures cellulaires d'hypophyses de souris CB1-/- et CB1+/+ après stimulation CRH et Forskolin .....	63
Figure 41 – Variations de la concentration plasmatique de cortisol après injection intraveineuse de $\Delta$ 9-THC, chez des sujets sains et des utilisateurs fréquents de cannabis .....	64
Figure 42 – Effets de l'administration intraveineuse de $\Delta$ 9-THC sur la concentration plasmatique de cortisol chez des volontaires sains .....	65
Figure 43 – Effets de l'administration intraveineuse de $\Delta$ 9-THC sur la concentration plasmatique de cortisol chez des sujets schizophrènes.....	65
Figure 44 – Effets d'un traitement chronique par corticostérone sur le taux de 2-AG au niveau de l'amygdale. 66	
Figure 45 – Effets d'un traitement d'un jour (a) ou de 21 jours (b) par corticostérone sur l'expression hippocampique de récepteurs CB1.....	66
Figure 46 – Effets de la corticostérone sur le taux d'AEA au sein des structures limbiques.....	67
Figure 47 – Anomalies métaboliques induites par les glucocorticoïdes sont médiées par CB1 .....	68
Figure 48 – Blocage pharmacologique de CB1 modulant les effets d'un traitement chronique par glucocorticoïdes .....	69
Figure 49 – Rôle du CB1 hépatique chez les souris traitées par glucocorticoïdes .....	70
Figure 50 – Activités hypothalamique et hépatique de l'AMPK.....	71
Figure 51 – Activités adipocytaires sous-cutanée et viscérale de l'AMPK .....	72
Figure 52 – Concentrations plasmatiques de cortisol, d'AEA, de PEA et d'OEA pendant l'exercice et la récupération .....	73
Figure 53 – Concentrations plasmatiques des 24h du 2-AG (A), du 2-OG (B), du cortisol (C), de la leptine (D) et de la ghréline (E) .....	74
Figure 54 – Exemple d'étiquette de tube.....	84
Figure 55 – Glycémie au sein de la population d'étude.....	97
Figure 56 – Insulinémie dans la population d'étude.....	97
Figure 57 – Insulinorésistance (HOMA-IR) au sein de la population d'étude – diagramme .....	98
Figure 58 – Concentrations plasmatiques de LDL dans la population d'étude .....	98
Figure 59 – Insulinorésistance (HOMA-IR) au sein des groupes "hypercortisolisme" avant et après intervention – diagramme .....	99
Figure 60 – Médianes des mesures de cortisol.....	102
Figure 61 – Médianes des concentrations du 2-AG lors du nycthémère.....	106
Figure 62 – Médianes de l'ensemble des valeurs du 2-AG prélevées au cours du nycthémère.....	106
Figure 63 – Médianes des concentrations d'AEA lors du nycthémère .....	110
Figure 64 – Médianes de l'ensemble des valeurs d'AEA prélevées au cours du nycthémère .....	110
Figure 65 – Médianes des concentrations d'OEA lors du nycthémère .....	114
Figure 66 – Médianes de l'ensemble des valeurs d'OEA prélevées au cours du nycthémère .....	114
Figure 67 – Médianes des concentrations de PEA lors du nycthémère.....	118
Figure 68 – Médianes de l'ensemble des valeurs de PEA prélevées lors du nycthémère .....	118
Figure 69 – Médianes des mesures 2-AG exprimées en % de la valeur moyenne individuelle et Figure 70 – Médianes des mesures de cortisol lors du nycthémère .....	122
Figure 71 – Médianes des mesures de cortisol lors du nycthémère et Figure 72 – Médianes des concentrations d'AEA lors du nycthémère.....	126
Figure 73 – Médianes des mesures de cortisol lors du nycthémère et Figure 74 – Médianes des concentrations d'OEA lors du nycthémère .....	130
Figure 75 – Médianes des mesures de cortisol lors du nycthémère et Figure 76 – Médianes des concentrations de PEA lors du nycthémère .....	134
Figure 77 – Mesures individuelles 2-AG pour le groupe Traitement Hydrocortisone .....	173
Figure 78 – Mesures individuelles AEA pour le groupe Traitement Hydrocortisone.....	173
Figure 79 – Mesures individuelles OEA pour le groupe Traitement Hydrocortisone .....	173
Figure 80 – Mesures individuelles PEA pour le groupe Traitement Hydrocortisone .....	173

Figure 81 – Mesures individuelles 2-AG pour le groupe hypercortisolisme avant intervention .....	174
Figure 82 – Mesures individuelles 2-AG pour le groupe hypercortisolisme après intervention.....	174
Figure 83 – Mesures individuelles 2-AG pour le groupe Obèses .....	174
Figure 84 – Mesures individuelles 2-AG pour le groupe Témoins .....	174

## Tables des tableaux

Tableau 1 – EC chez l'Homme .....	39
Tableau 2 – Principaux effets métaboliques des glucocorticoïdes au niveau des tissus périphériques .....	48
Tableau 3 – Table de validation de la méthode .....	83
Tableau 4 – Caractéristiques cliniques de la population.....	95
Tableau 5 – Evaluation métabolique de la population .....	96
Tableau 6 – Evaluation métabolique : comparaison avec test statistiques entre les populations recrutées.....	100
Tableau 7 – Evaluation métabolique : comparaison avec test statistiques AVANT/APRES pour le groupe hypercortisolisme .....	101
Tableau 8 – Description des mesures de cortisol pour le groupe hypercortisolisme avant intervention .....	104
Tableau 9 – Description des mesures de cortisol pour le groupe hypercortisolisme après intervention .....	104
Tableau 10 – Description des mesures de cortisol pour le groupe Obèses .....	104
Tableau 11 – Description des mesures de cortisol pour le groupe Témoins .....	105
Tableau 12 – Description des mesures de cortisol pour le groupe Traitement Hydrocortisone .....	105
Tableau 13 – Test 2-AG moyenne – groupe hypercortisolisme avant/après intervention .....	107
Tableau 14 – Test 2-AG moyenne – groupe hypercortisolisme avant intervention vs groupe obèse .....	107
Tableau 15 – Test 2-AG moyenne – groupe hypercortisolisme avant intervention vs groupe témoin .....	107
Tableau 16 – Test 2-AG moyenne – groupe obèses vs groupe témoin.....	107
Tableau 17 – Description des mesures 2-AG pour le groupe hypercortisolisme avant intervention .....	108
Tableau 18 – Description des mesures 2-AG pour le groupe hypercortisolisme après intervention .....	108
Tableau 19 – Description des mesures 2-AG pour le groupe Obèses .....	109
Tableau 20 – Description des mesures 2-AG pour le groupe Témoins .....	109
Tableau 21 – Test AEA moyenne – groupe hypercortisolisme avant vs après intervention.....	111
Tableau 22 – Test AEA moyenne – groupe hypercortisolisme avant intervention vs groupe témoin .....	111
Tableau 23 – Test AEA moyenne – groupe obèses vs groupe témoin .....	111
Tableau 24 – Description des mesures d’AEA pour le groupe hypercortisolisme avant intervention.....	112
Tableau 25 – Description des mesures d’AEA pour le groupe hypercortisolisme après intervention.....	112
Tableau 26 – Description des mesures d’AEA pour le groupe Obèses .....	113
Tableau 27 – Description des mesures d’AEA pour le groupe Témoins.....	113
Tableau 28 – Test OEA moyenne – groupe hypercortisolisme avant vs après intervention .....	115
Tableau 29 – Test OEA moyenne – groupe hypercortisolisme avant intervention vs groupe témoin .....	115
Tableau 30 – Test OEA moyenne – groupe obèses vs groupe témoin.....	115
Tableau 31 – Description des mesures d’OEA pour le groupe hypercortisolisme avant intervention .....	116
Tableau 32 – Description des mesures d’OEA pour le groupe hypercortisolisme après intervention .....	116
Tableau 33 – Description des mesures d’OEA pour le groupe Obèses .....	117
Tableau 34 – Description des mesures d’OEA pour le groupe Témoins .....	117
Tableau 35 – Test PEA moyenne – groupe hypercortisolisme avant vs après intervention .....	119
Tableau 36 – Test PEA moyenne – groupe hypercortisolisme avant intervention vs groupe témoin .....	119
Tableau 37 – Test PEA moyenne – groupe obèses vs groupe témoin .....	119
Tableau 38 – Description des mesures de PEA pour le groupe hypercortisolisme avant intervention .....	120
Tableau 39 – Description des mesures de PEA pour le groupe hypercortisolisme après intervention .....	120
Tableau 40 – Description des mesures de PEA pour le groupe Obèses.....	121
Tableau 41 – Description des mesures de PEA pour le groupe Témoins.....	121
Tableau 42 – Caractéristiques des courbes de mesures individuelles 2-AG .....	124
Tableau 43 – Caractéristiques des courbes de mesures individuelles 2-AG exprimées en % de la moyenne individuelle.....	125
Tableau 44 – Caractéristiques des courbes de mesures individuelles AEA.....	128
Tableau 45 – Caractéristiques des courbes de mesures individuelles AEA exprimées en % de la moyenne individuelle.....	129
Tableau 46 – Caractéristiques des courbes de mesures individuelles OEA .....	132

Tableau 47 – Caractéristiques des courbes de mesures individuelles OEA exprimées en % de la moyenne individuelle.....	133
Tableau 48 – Caractéristiques des courbes de mesures individuelles PEA.....	136
Tableau 49 – Caractéristiques des courbes de mesures individuelles PEA exprimées en % de la moyenne individuelle.....	137
Tableau 50 – Médianes des concentrations plasmatiques d'EC à 8h des groupes "traitement hydrocortisone" et "témoins" .....	138
Tableau 51 – Description des mesures 2-AG pour le groupe Traitement Hydrocortisone.....	139
Tableau 52 – Description des mesures d' AEA pour le groupe Traitement Hydrocortisone.....	139
Tableau 53 – Description des mesures d'OEA pour le groupe Traitement Hydrocortisone .....	140
Tableau 54 – Description des mesures de PEA pour le groupe Traitement Hydrocortisone.....	140
Tableau 55 – Caractéristiques des courbes des mesures individuelles d'EC pour le groupe "traitement hydrocortisone" .....	141

## Tables des abréviations

2-AG	2-arachidonoylglycérol
ACTH	<i>Adrenocorticotrophin hormone</i>
AEA	Arachidonoyl-éthanolamide ou anandamide
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
AUC	<i>Area under curve</i> ou aire sous la courbe
CB-1	Récepteur aux cannabinoïdes de type 1
CB-2	Récepteur aux cannabinoïdes de type 2
CRH	<i>Corticotropin-releasing hormone</i>
DAG lipase	Diacylglycérol lipase
EC	Endocannabinoïde
FAAH	<i>Fatty acid amide hydrolase</i>
GAJ	Glycémie à jeun
GPR55	<i>G-protein coupled receptor 55</i>
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HOMA-IR	<i>Homeostatic model assessment of insulin resistance</i>
HTA	Hypertension artérielle
IMC	Indice de masse corporelle
LC-MSMS	<i>Liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MAGL	Monoacylglycérol lipase
MAP	<i>Mitogen-activated protein</i>
OEA	Oléoyl-éthanolamine
PEA	Palmitoyl-éthanolamide
PPAR	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor</i>
SEC	Système endocannabinoïde
TG	Triglycérides
$\Delta$ 9-THC	$\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol

## **1. Rappels bibliographiques**





## 1.1. Système endocannabinoïde et métabolisme

### 1.1.1. Généralités

Le *Cannabis sativa* est une plante utilisée depuis l'Antiquité pour ses effets thérapeutiques et psychotropes. L'identification en 1964 de son composé psychoactif, le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) par Gaoni et Mechoulam (1), a permis de mieux comprendre le système endocannabinoïde (SEC) et son rôle modulateur dans la physiologie animale et humaine (2,3).

Au début des années 90, ont été successivement découverts le récepteur des cannabinoïdes de type 1 (CB1), identifié dans le cerveau par Matsuda et coll. (1990) (4) et le récepteur des cannabinoïdes de type 2 (CB2), identifié dans la rate et le système immunitaire par Munro et coll. (1993) (5).

En 1992, la mise en évidence par Devane de l'arachidonoyl-éthanolamide ou anandamide (du Sanskrit « ânanda » signifiant béatitude) a été suivie de l'identification d'autres ligands endogènes des récepteurs des cannabinoïdes, tous dérivés de l'acide arachidonique (6).

Sont regroupés sous le nom de SEC : les récepteurs des cannabinoïdes, leurs ligands endogènes et les enzymes impliqués dans la synthèse et la dégradation des endocannabinoïdes (EC).

### 1.1.2. Récepteurs des cannabinoïdes

Les effets biologiques des cannabinoïdes sont principalement relayés par deux récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G : les récepteurs CB1 et CB2. Chez l'Homme, le gène *Cnr1*, codant pour le récepteur CB1, est situé sur le chromosome 6 ; quant au gène *Cnr2*, codant pour le récepteur CB2, il est situé sur le chromosome 1. L'homologie entre le récepteur CB1 et CB2 est de 44 % (3,7).

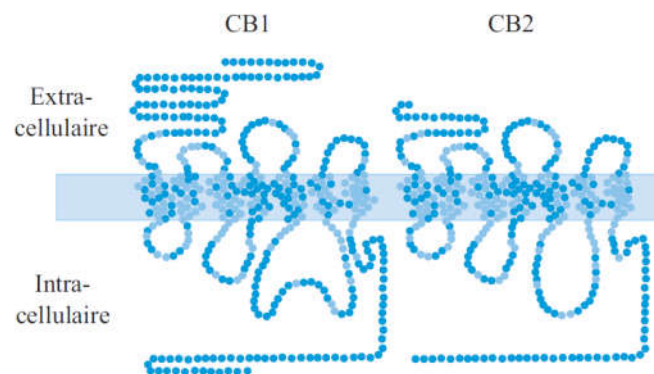


Figure 1 – Récepteurs CB1 et CB2, structure moléculaire  
D'après Bricaire (2)

Initialement identifiés dans le cerveau et le système immunitaire, les récepteurs CB1 et CB2 – et leurs ligands, les endocannabinoïdes – ont par la suite été identifiés dans un grand nombre de tissus.

Le récepteur CB1 est exprimé au sein du système nerveux central dans les cellules nerveuses (bulbe olfactif, néocortex, cortex piriforme, hippocampe et amygdale, thalamus et hypothalamus, cortex cérébelleux, noyaux gris centraux) et les cellules gliales (8). Il a également été décrit dans l'intestin, le tissu adipeux, le foie, le pancréas, le testicule, la rétine, l'endothélium vasculaire, le muscle squelettique et plus récemment, dans la corticosurrénale (9).

En physiologie, au niveau hypophysaire, CB1 est majoritairement retrouvé **dans les cellules corticotropes** et somatotropes de l'antéhypophyse. En pathologie, CB1 est également retrouvé dans les adénomes hypophysaires sécrétant de l'ACTH, de la GH et de la prolactine (10).

Le récepteur CB2 est exprimé dans les cellules du système immunitaire et les tissus du système lymphoïde (rate, thymus, moelle osseuse, amygdales) mais également dans le pancréas, le tronc cérébral et la microglie.

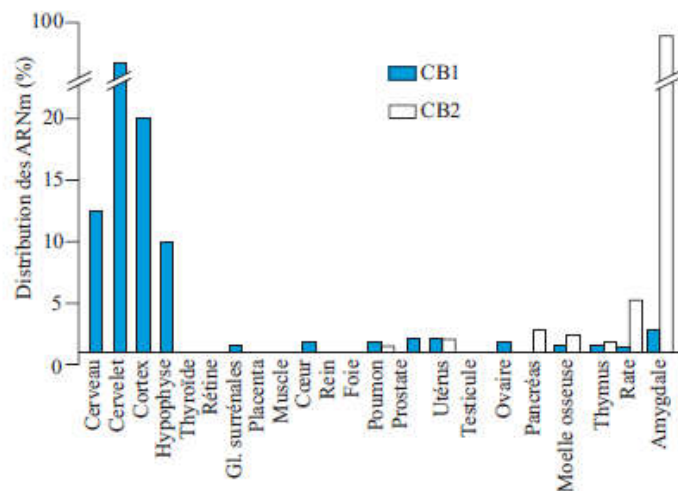


Figure 2 – Distribution des récepteurs CB1 et CB2  
D'après Bricaire (2)

Les récepteurs CB1 et CB2 agissent principalement sur 3 voies de signalisation intracellulaire : l'adénylate cyclase, la voie des MAP (*mitogen activated protein*)-kinases et certains canaux ioniques (action spécifique *via* CB1). L'activation des récepteurs CB1 et CB2 conduit à la diminution de la production d'AMPc par inhibition de l'activité cyclasique, *via* une protéine G de type Gi/o (3).

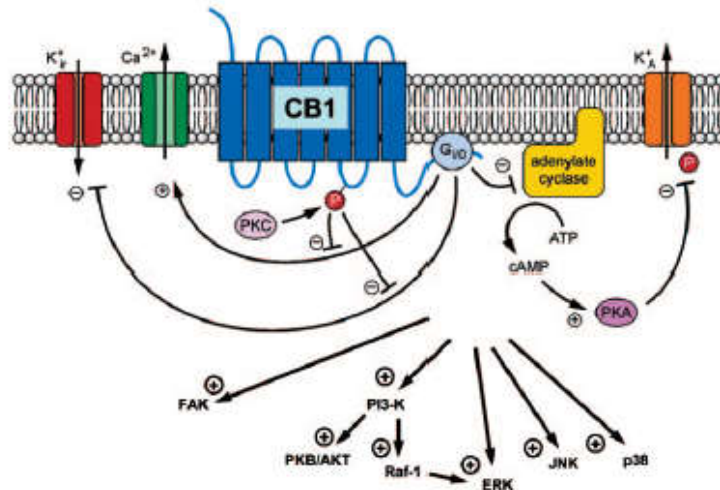


Figure 3 – Représentation schématique des effets intracellulaires de CB1. D'après Pagotto (11) : l'activation de CB1 inhibe l'activité de l'adénylate cyclase, et donc la production d'AMPc, via son action sur une protéine Gi/o. L'activation de CB1 conduit également à une activation des canaux potassiques de type A (KA), via l'AMPc et l'activité de phosphorylation de la protéine kinase A (PKA) activée. Enfin l'activation de CB1 peut inhiber des canaux calciques voltage dépendant de type N ou P/Q (via une protéine Gi/o) et stimule les canaux potassiques de la rectification entrante (K<sub>IR</sub>). Ces 2 effets sont contrôlés par la protéine kinase C (PKC).

L'activation de CB1 peut également stimuler plusieurs kinases intracellulaires : adhésion focale kinase (FAK), phosphatidyl-inositol-3-kinase (PI3-K) et protéine kinase B (PKB) / AKT, ERKs, c-Jun N-terminale kinase (c-JNK) et P38 MAPK (p38).

### 1.1.3. Les endocannabinoïdes

Les ligands endogènes spécifiques des récepteurs des cannabinoïdes sont appelés endocannabinoïdes (EC). Ce sont des acides gras, synthétisés à partir des phospholipides des membranes cellulaires, dérivés de l'acide arachidonique.

Les deux EC les mieux caractérisés sont l'anandamide (AEA), découvert en 1992 (6) et le 2-arachidonoylglycerol (2-AG), découvert en 1995 (12).

#### 1.1.3.1. Anandamide

L'anandamide, ou arachidonoyl-éthanolamide (AEA), est constitué d'une molécule d'acide arachidonique liée à une molécule d'éthanolamine par une liaison amide. Sa synthèse nécessite deux étapes (13,14) :

- D'abord, le N-arachidonoyl-phosphatidyléthanolamine, précurseur de l'anandamide, est synthétisé par la N-acyltransférase qui catalyse le transfert intermoléculaire d'un acide

arachidonique sur l'éthanolamine de la phosphatidyl-éthanolamine. Cette enzyme est régulée par le calcium et l'AMPc ;

- Ensuite, le N-arachidonoyl-phosphatidyléthanolamine est clivé par une phospholipase D spécifique : ainsi sont libérés *via* un mécanisme calcium-dépendant l'anandamide et un acide phosphorique.

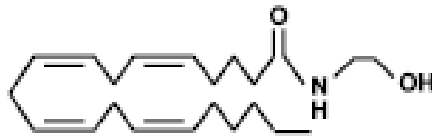


Figure 4 – Anandamide, structure chimique  
D'après Freund (13)

Les concentrations d'anandamide (AEA) dans le cerveau sont comparables à celles d'autres neurotransmetteurs comme la dopamine ou la sérotonine. Les concentrations les plus fortes sont retrouvées dans les zones où l'expression du récepteur CB1 est la plus importante : hippocampe, striatum, cervelet, cortex. L'AEA possède une plus forte affinité pour le récepteur CB1 que pour le récepteur CB2. L'AEA peut aussi interagir avec d'autres récepteurs non cannabinoïdes (récepteur vanilloïde de type 1, le GPR55 et les *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPARs)  $\alpha$  et  $\gamma$ ).

#### 1.1.3.2. 2-arachidonoylglycérol

Le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) est constitué d'une molécule d'acide arachidonique liée au carbone 2 d'un glycérol par une liaison ester. Deux voies de synthèse sont décrites (13,14) :

- Dans la première, le phosphatidylinositol est clivé en 1,2-diacylglycérol (DAG) par la phospholipase C. Le DAG est ensuite hydrolysé par la DAG lipase et libère le 2-AG ;
- Dans la seconde, le phosphatidylinositol est clivé en 2-arachidonoyl-lysophospholipide par la phospholipase A1. Le 2-arachidonoyl-lysophospholipide est ensuite hydrolysé par la lysophospholipase C et libère le 2-AG.



Figure 5 – 2-AG, structure chimique  
D'après Freund (13)

La formation du 2-AG est déclenchée par la stimulation de l'activité neuronale ou en réponse à l'activation de certains récepteurs (ceux de l'acétylcholine notamment). Le 2-AG se lie avec une affinité comparable aux récepteurs CB1 et CB2.

#### 1.1.3.3. Dégradation de l'AEA et du 2-AG

La dégradation de l'AEA et du 2-AG implique une étape de recapture des EC dans le cytosol du neurone présynaptique et une hydrolyse par des sérines hydrolases spécifiques (13,14) :

- la *fatty acid amide hydroxylase* (FAAH) hydrolyse l'AEA en une éthanolamine et un acide arachidonique ;
- la *monoacylglycérol lipase* (MAGL) hydrolyse, quant à elle, le 2-AG en un glycérol et un acide arachidonique.

#### 1.1.3.4. Autres N-acyléthanolamines

D'autres molécules sont décrites au sein de la famille des EC, sans pour autant se lier aux récepteurs CB1 ou CB2. Citons en deux parmi celles-ci, proche de l'AEA au niveau structural (15) :

- l'oléoyléthanolamide (OEA) est une molécule d'acide oléique liée à une molécule d'éthanolamine par une liaison amide. Il agit comme un agoniste du PPAR  $\alpha$ , stimulant la lipolyse et réduisant la prise alimentaire ;
- le palmitoyléthanolamide (PEA) est une molécule d'acide palmitique liée à une molécule d'éthanolamine par une liaison amide. Il agit également comme un agoniste du PPAR  $\alpha$  : il possède des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques et de réduction de la prise alimentaire.

#### 1.1.4. Rôle du SEC dans l'homéostasie énergétique

En Inde, dès l'Antiquité, le cannabis a été utilisé pour traiter l'anorexie. Les premières études, datant des années 1970, ont montré que la consommation de faibles doses de cannabis chez l'Homme entraînait une augmentation de la prise alimentaire (notamment d'aliments glucido-lipidiques) et du poids (16). À l'inverse, les fortes doses de cannabis inhibent la prise alimentaire (17). Cet effet orexigène du cannabis a également été observé chez des sujets atteints de SIDA et traités par THC (sous le nom de dronabinol) à visée antiémétique (18).

Des preuves solides illustrent maintenant clairement les rôles pléiotropes des EC dans le contrôle de la balance énergétique. Le SEC participe à tous les aspects liés à la recherche, à l'administration et à la gestion métabolique des calories. Par conséquent, le SEC a été identifié comme une cible pour le traitement de l'obésité et du diabète de type 2 (19).

##### 1.1.4.1. Action centrale du SEC : contrôle de la prise alimentaire

Au niveau du système nerveux central, les EC agissent comme des neurotransmetteurs : ils sont libérés au niveau post-synaptique et transitent vers les récepteurs CB1 présynaptiques pour les activer (action rétrograde). Leur rôle est d'inhiber la libération de neurotransmetteurs, excitateurs (glutamate) ou inhibiteurs (acide  $\gamma$ -aminobutyrique, GABA).

Par l'activation des récepteurs CB1 des neurones hypothalamiques impliqués dans l'homéostasie énergétique, les EC modulent la libération de neuropeptides orexigènes et anorexigènes. Par l'activation des récepteurs CB1 des neurones du système limbique et du tronc cérébral, les EC modulent l'intégration des informations d'entrée en provenance de la périphérie (tube digestif notamment). Comme nous allons le voir ci-dessous, les EC participent à la régulation des composantes homéostatique (valeur énergétique) et hédonique (valeur incitative) de la prise alimentaire (20).

## SEC et composante homéostatique de la prise alimentaire

### *L'administration intracérébrale d'EC augmente la prise alimentaire :*

En 2001, Jamshidi et *coll.* montrent que chez le rat, l'administration intrahypothalamique d'anandamide (noyaux ventromédians) conduit à une augmentation de la prise alimentaire (3h post-injection). Cet effet est médié par le récepteur CB1 puisque l'administration préalable d'un antagoniste spécifique du CB1 (rimonabant ou SR141716A) réduit significativement l'hyperphagie induite par l'AEA chez le rat ( $p < 0,001$ ) (21).

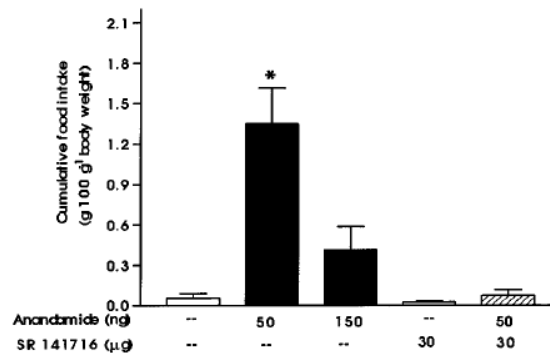


Figure 6 – Effet de l'injection intrahypothalamique d'AEA (50 ng, 150 ng), de sérum salé, de SR141716A (30 mg), et de SR141716A (30mg) avant AEA 50 ng sur la prise alimentaire chez le rat  
D'après Jamshidi (21) (\*  $p < 0,001$ )

En 2002, Kirkham et *coll.* montrent que l'administration de 2-AG au niveau du noyau accumbens (structure cérébrale impliquée dans la récompense, *reward*) conduit à une hyperphagie chez le rat : la quantité d'aliments consommée la 1<sup>re</sup> heure suivant l'injection de 2-AG augmente tout particulièrement lorsque les doses étaient de 0,5 et 2,0 mg ( $p < 0,05$ ). La co-administration de SR141716A atténue nettement l'augmentation de la prise alimentaire induite par le 2-AG (22).

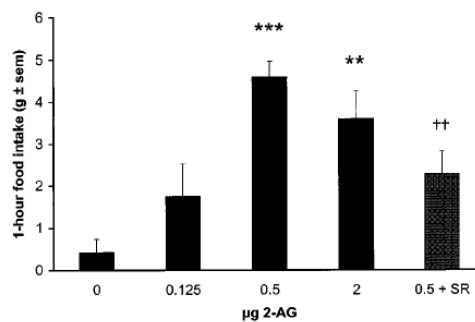


Figure 7 – Augmentation de l'apport alimentaire après injection de 2-AG (noyau accumbens)  
D'après Kirkham (22) (\*  $p < 0,01$  ; \*\*  $p < 0,0001$ , ++  $p < 0,01$ )



Dans ce même travail, les auteurs montrent chez le rat que les taux d'EC augmentent significativement en réponse à une prise alimentaire au niveau de l'hypothalamus et du noyau accumbens et diminuent à distance de la prise alimentaire – sans que cet effet ne soit retrouvé dans les régions non impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire (22).

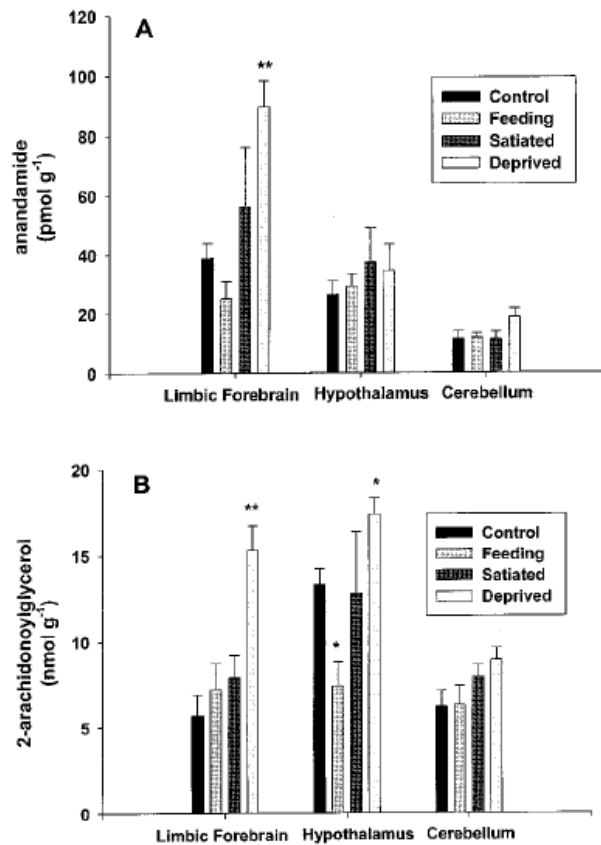


Figure 8 – Niveaux d'EC dans le cortex limbique, l'hypothalamus et le cervelet de rats en relation avec le jeûne, l'alimentation et la satiété D'après Kirkham (22) (\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ )

#### L'administration périphérique d'EC augmente la prise alimentaire :

Bellochio et coll. montrent que, chez le rat :

- de faibles doses intrapéritonéales de  $\Delta 9$ -THC (1 mg/kg) entraînent la suppression de la transmission de glutamate, augmentant ainsi l'appétit ;
- de fortes doses intrapéritonéales de  $\Delta 9$ -THC (2,5 mg/kg) entraînent la suppression de la transmission GABAergique (notamment au niveau du striatum ventral) entraînant alors une diminution de la prise alimentaire.

Le contrôle de l'apport alimentaire par les EC administrés par voie périphérique est donc de type bimodal et dépend de la localisation des récepteurs CB1 (terminaux glutaminergiques ou GABAergiques) (23).

En 2003, Ravinet-Trillou et coll. montrent qu'un traitement chronique (5 semaines) par un antagoniste du CB1 administré par voie orale, le rimonabant (SR141716A) à la dose de 10 mg/kg/jour, induit une réduction de la prise alimentaire (- 48 % la 1<sup>re</sup> semaine), une perte pondérale (- 20 % à la 5<sup>e</sup> semaine) et une perte de masse grasse (- 50 % à la 5<sup>e</sup> semaine) chez des souris rendues obèses par une alimentation hypercalorique (souris DIO, *diet-induced obesity*) (24).

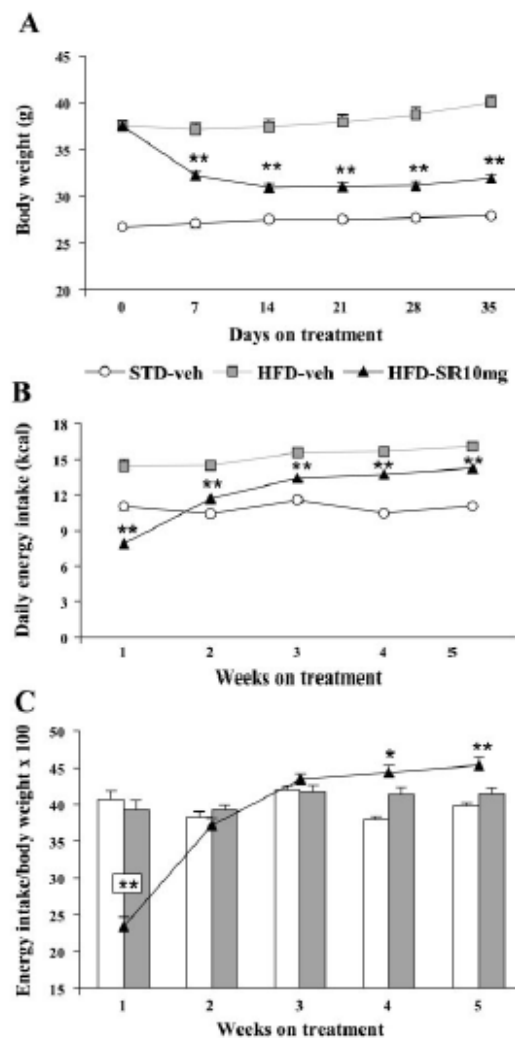


Figure 9 – Poids (A) et apport énergétique absolu (B) et relatif (C) pendant un traitement de 5 semaines par SR 141716A chez des souris DIO  
D'après Ravinet-Trillou (24). SR : SR141716A 10 mg/kg/jour ; HFD : alimentation riche en matière grasse ; STD : alimentation standard.  
(\*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$ )

Les souris invalidées pour CB1 ont une prise alimentaire réduite par rapport aux souris sauvages :

Toujours en 2003, Cota et coll. montrent que des souris invalidées pour le gène du récepteur CB1 (CB1<sup>-/-</sup>) sont hypophages et maigres par rapport aux souris sauvages. Alors que leur dépense énergétique est inchangée, leur prise alimentaire est réduite ce qui conduit à une perte pondérale et de masse grasse (25).

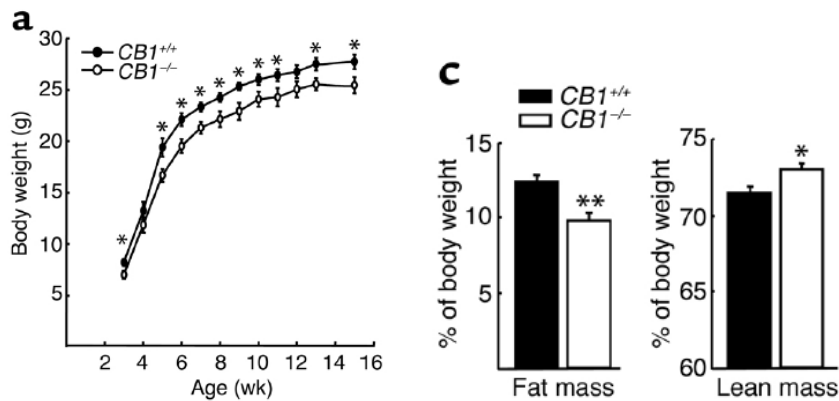


Figure 10 – Poids corporel (a), composition corporelle (c) chez les souris CB1<sup>-/-</sup>. D'après Cota (25) (\* p < 0,05 ; \*\* p < 0,005)

Lorsque les souris sauvages reçoivent la même quantité d'aliments que les souris CB1<sup>-/-</sup>, on observe que :

- chez les souris sauvages jeunes (< 6 semaines), la réduction de la prise alimentaire (correspondant à celle des souris CB1<sup>-/-</sup>) conduit au même phénotype mince que les souris CB1<sup>-/-</sup> jeunes (< 6 semaines) : le phénotype mince des souris CB1<sup>-/-</sup> est donc principalement lié à un moindre apport énergétique ;
- chez les souris adultes sauvages, la réduction de la prise alimentaire (correspondant à celle des souris CB1<sup>-/-</sup>) ne conduit pas à un phénotype mince suggérant que d'autres facteurs métaboliques sont probablement impliqués dans le phénotype mince des souris adultes CB1<sup>-/-</sup>, peut-être par accréation calorique (25).

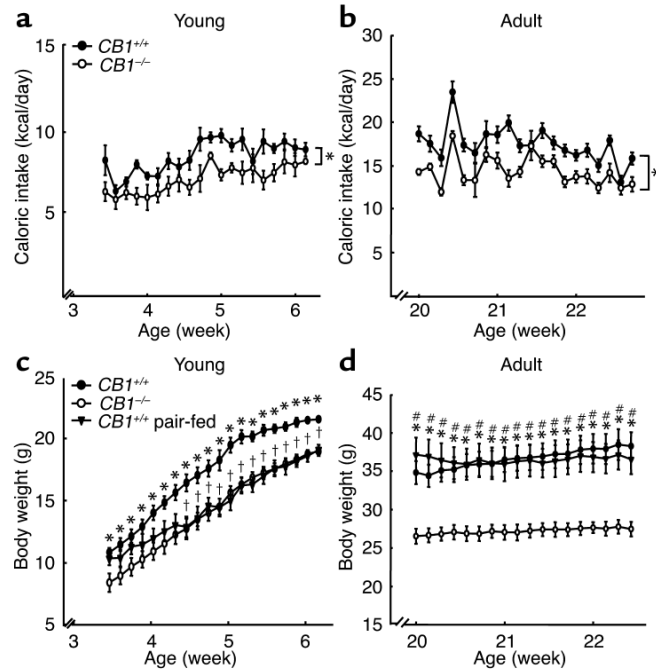


Figure 11 – Prise alimentaire (a, b) et études d'alimentation par paires (c, d) chez les souris CB1<sup>-/-</sup>  
 D'après Cota (25). (a) et (b) : \*  $p < 0,05$  (AUC apport calorique souris CB1<sup>-/-</sup> vs souris CB1<sup>+/+</sup>). (c) : \*  $p < 0,05$  (poids corporel souris CB1<sup>-/-</sup> vs souris CB1<sup>+/+</sup> contrôles) ; †  $p < 0,05$  (poids corporel souris CB1<sup>+/+</sup> alimenté par paire vs souris CB1<sup>+/+</sup> contrôles). (d) : \*  $p < 0,005$  (poids corporel souris CB1<sup>-/-</sup> vs souris CB1<sup>+/+</sup> contrôles) ; #  $p < 0,005$  (poids corporel souris CB1<sup>-/-</sup> vs souris CB1<sup>+/+</sup> alimenté par paire)

### SEC et composante hédonique de la prise alimentaire

L'activation du SEC affecte les circuits de récompense et de renforcement dans le système mésolimbique, en particulier le noyau accumbens, où le SEC est fortement exprimé et interagit avec les voies dopaminergiques et opioïdiques, ce qui se traduit par une préférence pour les aliments hautement appréciables, « palatables » (26,27).

Par exemple, le  $\Delta 9$ -THC administré par voie intrapéritonéale augmente l'activité hédonique induite par le saccharose et la libération de dopamine dans le noyau accumbens chez le rat (28), alors que l'antagonisme CB1 réduit l'augmentation de la libération de dopamine extracellulaire induite dans ce noyau par un nouveau produit hautement appréciable (26).

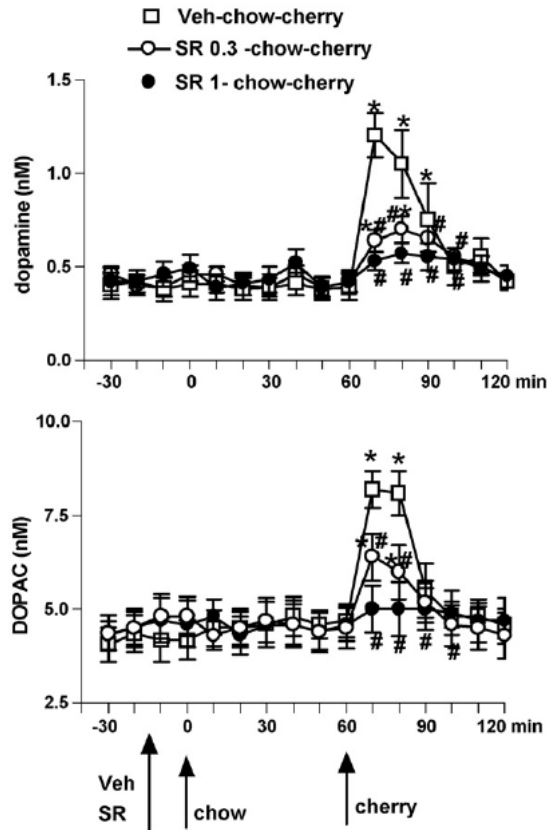


Figure 12 – Effets du SR141716A sur les concentrations de dopamine et de DOPAC au niveau du noyau accumbens  
 D'après Melis (26). SR : SR141716A à la dose de 0,3 mg/kg et 1 mg/kg ; DOPAC : acide dihydroxy-phénylacétique (métabolite de la dopamine) ; chow : alimentation normale (50 mg) ; cherry : alimentation palatable (50 mg). \*  $p < 0,01$  ; #  $p < 0,01$

En outre, les blocages de CB1 et opioïde agissent en synergie pour réduire la consommation alimentaire et le poids corporel chez les rongeurs (29,30).

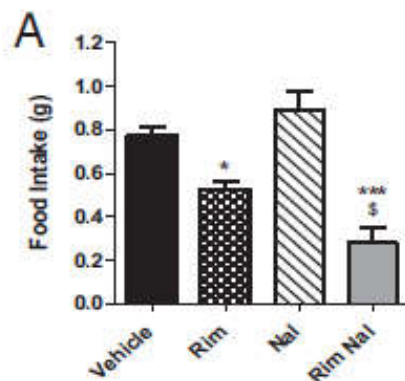


Figure 13 – Effets du Rimonabant et de la Naloxone sur la prise alimentaire  
 D'après Lockie (29). Rim : rimonabant (antagoniste CB1) ; Nal : naloxone (antagoniste opioïde) ; \*  $p < 0,05$

Ainsi, la mise en évidence du rôle du SEC comme système favorisant la prise alimentaire par son action au niveau du système nerveux central conduit à explorer les fonctions de ce même SEC aux niveaux des tissus périphériques.

#### 1.1.4.2. Actions périphériques du SEC : stockage des calories

En 2003, la mise en évidence, par 2 équipes indépendantes, de la présence de récepteurs CB1 fonctionnels au niveau des adipocytes (25,31) ouvre la voie à l'exploration du SEC au sein des tissus périphériques (tissu adipeux, foie, intestin, pancréas, muscles) et son rôle dans la régulation de la balance énergétique. (11)

##### SEC et tissu adipeux

Après avoir mis en évidence que d'autres facteurs que la seule diminution de prise alimentaire étaient impliqués dans le phénotype maigre des souris CB1<sup>-/-</sup> adultes, Cota et coll. montrent que (25) :

- des récepteurs CB1 fonctionnels (*via* la détection d'ARNm) sont présents au sein des adipocytes des souris CB1<sup>+/+</sup>, alors qu'ils sont absents au sein des adipocytes des souris CB1<sup>-/-</sup> ;
- que l'activité de la lipoprotéine lipase est médiée par le récepteur CB1 : l'administration d'un agoniste du CB1 (WIN-55,212) augmente l'activité de la lipoprotéine lipase et l'administration d'un antagoniste du CB1 (SR141716A) la diminue.

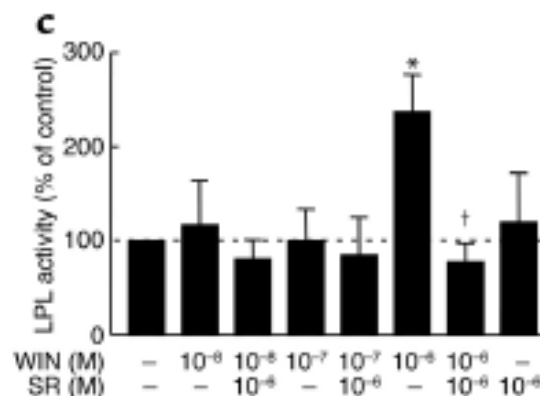


Figure 14 – Effets de différentes doses d'un agoniste CB1 (WIN-55,212) et d'un antagoniste CB1 (SR141716A) sur l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL)  
D'après Cota (25) (\* p < 0,05 ; † p < 0,05)

Bensaid et coll. en 2003 (31) montrent que 4 jours de traitement intrapéritonéal par un antagoniste CB1 (SR141716A à la dose de 10 mg/kg/jour) chez le rat Zucker (rat doublement récessif pour le gène de la leptine, *fa/fa*) entraînent une augmentation de l'expression d'adiponectine (Acrp30) au sein du tissu adipeux ainsi qu'au sein de cultures cellulaires adipocytaires murines (lignée cellulaire 3T3 F442A).

Chez ces rats Zucker, l'administration de SR141716A induit une perte pondérale (-20 %).

Ainsi, l'inactivation de CB1 induit une surexpression d'adiponectine dans le tissu adipeux témoignant de l'implication de CB1 périphériques dans le contrôle de la balance énergétique.

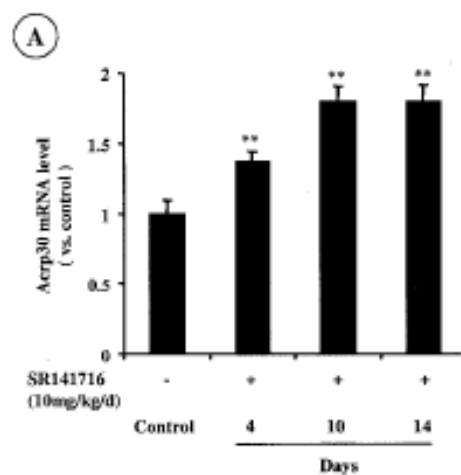


Figure 15 – Effet d'un traitement chronique de SR141716A sur l'expression d'Acrp30 chez le rat Zucker (*fa/fa*)  
D'après Bensaid (31) (\*\*  $p < 0,01$ )

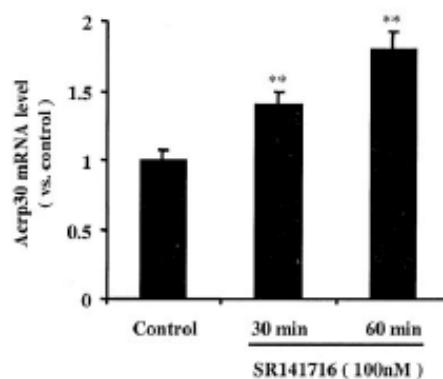


Figure 16 – Effet de SR141716A sur l'expression d'Acrp30 dans une lignée cellulaire murine d'adipocytes (3T3 F442A)  
D'après Bensaid (31) (\*\*  $p < 0,01$ )

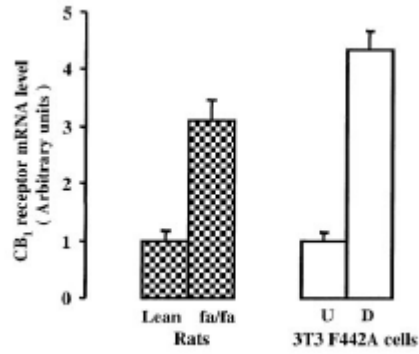


Figure 17 – Analyse en RT-PCR de l'expression d'ARNm du récepteur CB<sub>1</sub> au sein du tissu adipeux du rat Zucker (*fa/fa*) et de lignées cellulaires murines adipocytaires (3T3 F442A)  
D'après Bensaid (31)

De plus, au sein de cultures cellulaires d'adipocytes, la stimulation du récepteur CB<sub>1</sub> par un agoniste sélectif (HU 210) favorise le stockage des lipides (lipogénèse) au niveau de l'adipocyte par l'activation d'enzymes de la lipogénèse (notamment la lipoprotéine lipase qui hydrolyse les triglycérides en acides gras non estérifiés favorisant ainsi leur absorption) et l'inhibition de l'AMPK (*AMP-activated protein kinase*, enzyme clé de la régulation de l'homéostasie énergétique cellulaire et systémique) (32). Le récepteur CB<sub>1</sub> régule aussi l'adipogénèse en augmentant l'expression de PPAR $\gamma$ , ce dernier favorisant la différenciation adipocytaire (32,33). L'AEA peut également agir comme un agoniste du PPAR $\gamma$  et amplifier de la sorte l'adipogénèse induite par le SEC (34,35).

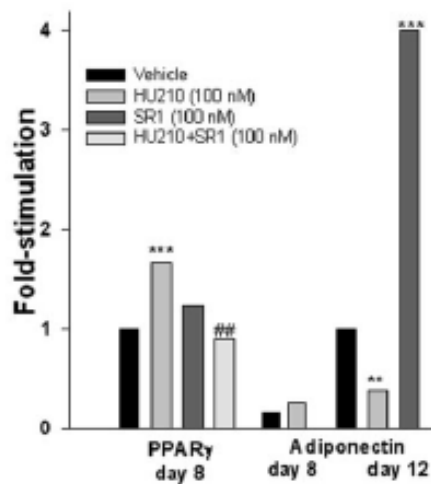


Figure 18 – Effet de la stimulation de CB<sub>1</sub> sur l'expression de PPAR $\gamma$  et d'adiponectine au sein d'adipocytes  
D'après Matias (32). SR1 : antagoniste CB<sub>1</sub> ; HU 210 : agoniste CB<sub>1</sub>. (\*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,005$  ; ##  $p < 0,01$ )



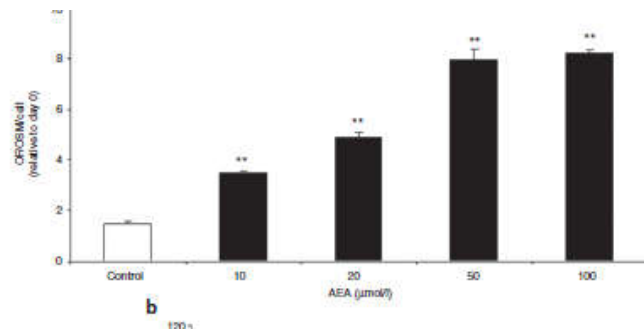


Figure 19 – Effet de l'AEA, à concentration croissante, sur la différenciation adipocytaire  
D'après Karaliota (35). Analyse par cytométrie en flux (\*\*  $p < 0,01$ )

Ainsi, l'activation adipocytaire de CB1 entraîne l'accumulation de tissu adipeux en favorisant la différenciation et la maturation des adipocytes blancs.

### SEC et foie

Après les premiers travaux sur les effets adipocytaires du SEC, le rôle de ce dernier a été étudié au niveau du foie, organe à la fois impliqué dans les métabolismes glucidiques et lipidiques.

Liu et coll. montrent chez la souris que l'augmentation des taux d'AEA observée lors d'une alimentation hypercalorique est induite par une diminution de l'activité hépatique de l'enzyme FAAH. Cette dernière est en fait inhibée par la production hépatique d'acides gras monoinsaturés induite par l'alimentation hypercalorique (36).

L'activation hépatique de CB1 augmente l'expression des gènes des enzymes de la lipogenèse : la SREBPF1 (*sterol regulatory element binding transcription factor 1*), la FAS (*fatty acid synthase*) et l'ACC1 (*acetyl coenzyme-A carboxylase-1*). Il en résulte une augmentation de la synthèse des acides gras, pouvant conduire à une stéatose hépatique (37).

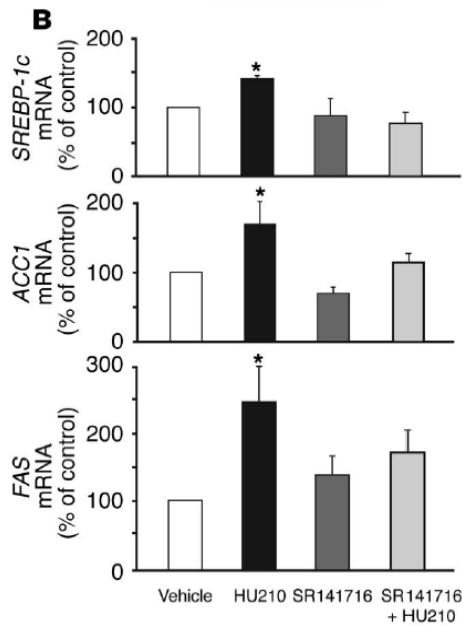


Figure 20 – Expression hépatique des ARNm de SREBP1, ACC1 et FAS chez des souris CB1+/+  
D'après Osei-Hyiaman (37). (HU210 : agoniste CB1 ; SR141716A : antagoniste CB1 ; \* p < 0,05)

En outre, les souris invalidées pour le CB1 hépatocytaire (*liver-specific CB1 knockout* : LCB1-/-) sont protégées de la stéatose hépatique, de l'hyperglycémie, de la dyslipidémie et de l'insulinorésistance, malgré la prise de poids induite par une alimentation hypercalorique (38).

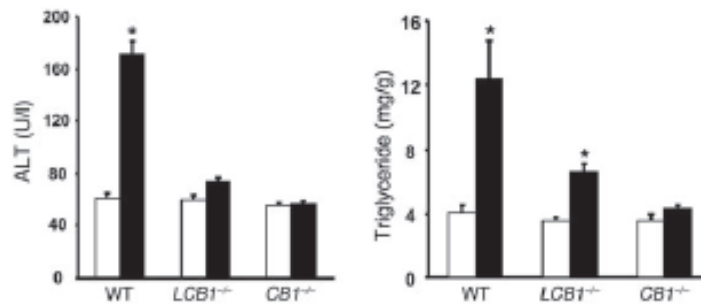


Figure 21 – Résistance des souris LCB1-/- à la stéatose induite par l'alimentation  
D'après Osei-Hyiaman (38). Évaluation de la stéatose hépatique par dosage des triglycérides et des lésions hépatocytaires par dosage des ALAT. (Barres blanches : alimentation standard ; barres noires : alimentation hypercalorique. \* p < 0,05)

L'activation hépatocytaire de CB1 augmente l'expression des gènes des enzymes de la lipogenèse, favorisant ainsi la synthèse des acides gras, la stéatose hépatique et l'insulinorésistance.

## SEC et tractus digestif

Le tractus gastro-intestinal contient tous les éléments du SEC. La réponse céphalique à la prise alimentaire (présente au début du repas, dès la mise en bouche des aliments) a pour but de préparer la digestion future. Ce phénomène peut être étudié à l'aide d'un modèle d'alimentation simulée (*sham-feeding*) : la mise en place d'une canule gastrique permet aux animaux de manger et d'avaler l'ingesta sans le digérer (les nutriments traversent la bouche et l'œsophage puis s'écoulent de l'estomac par la canule gastrique, excluant ainsi l'intestin).

Utilisant ce modèle d'étude, Di Patrizio *et coll.* montrent que l'apport en lipides augmente les niveaux d'EC au niveau du jéjunum chez le rat. L'apport en protéines ou en glucides, lui, n'affecte pas le taux d'EC. Cet effet est inhibé par la vagotomie ou l'administration d'un antagoniste de CB1 (39,40).

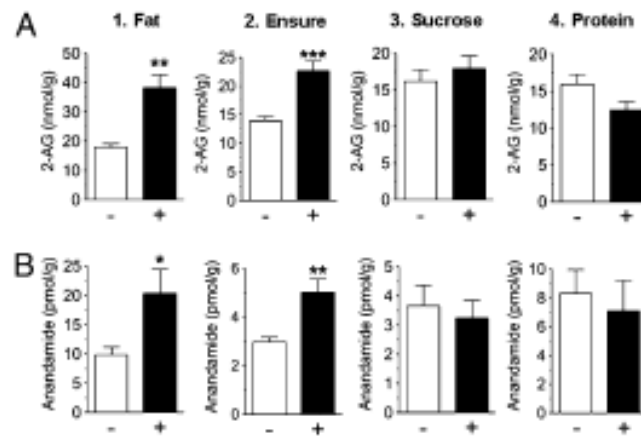


Figure 22 – Modèle d'alimentation simulée chez le rat : effet sur 2-AG (A) et AEA (B)

D'après Di Patrizio (39). (-) pas d'alimentation ; (+) alimentation ; \*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$

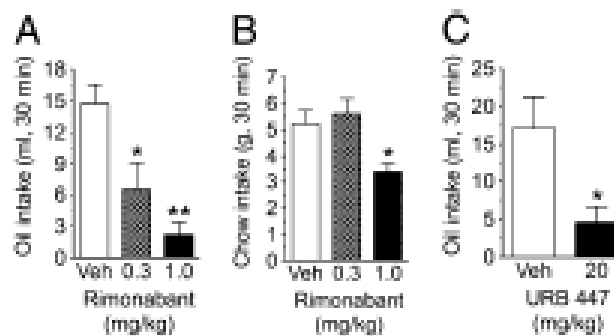


Figure 23 – EC jéjunaux et prise alimentaire

Effet d'antagoniste CB1 (A et B : rimonabant ; C : URB 447, antagoniste CB1 périphérique). D'après Di Patrizio (39). \*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,001$

Ainsi la consommation d'aliments lipidiques favorise l'activation gastro-intestinale du SEC.

## SEC et pancréas endocrine

Les EC sont impliqués dans la prolifération cellulaire pancréatique et la formation des îlots pancréatiques, ce qui impacte les sécrétions d'insuline et de glucagon. Les travaux de Malenczyk et coll. montrent que l'activation du CB1 au niveau pancréatique conduit à l'exocytose des vésicules d'insuline (41,42).

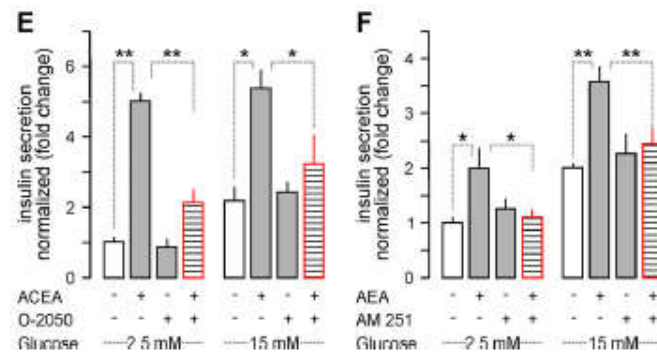


Figure 24 – Sécrétion d'insuline induite par l'activation de CB1  
D'après Malenczyk (41). Utilisation de cellules INS-1 (provenant d'insulinome de rats, utilisées comme substituts de cellules bêta pancréatiques). ACEA : arachidonyl-2'-chloroéthylamide, agoniste CB1 ; O-2050 : antagoniste CB1. AEA : anandamide ; AM 251 : antagoniste CB1 (\*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,001$ )

L'utilisation d'un antagoniste de CB1 (rimonabant) dans les îlots pancréatiques isolés de souris inhibe la libération d'insuline médiée par le glucose. Cet effet mettrait en jeu la voie des mTOR (*mammalian target of rapamycin*) (43).

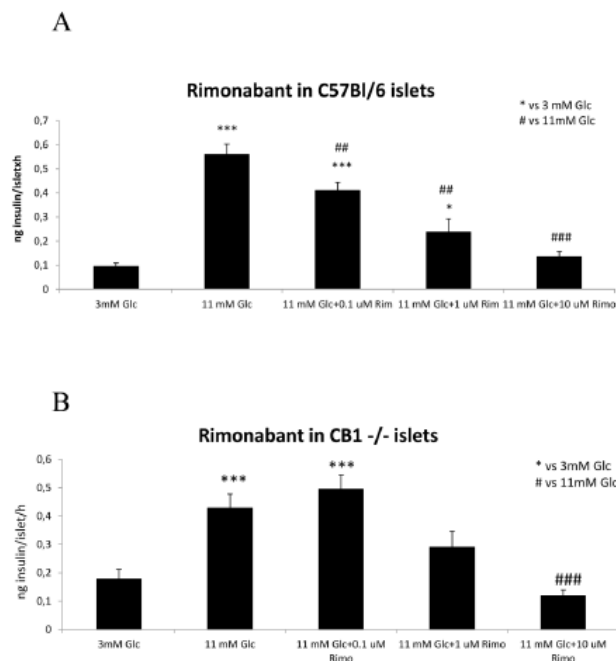


Figure 25 – Effet du rimonabant sur la sécrétion d'insuline (îlots isolés) : lignée cellulaire C57BL/6 (A) et CB1-/- (B)  
D'après Bermudez (43). (\*\*\*)  $p < 0,001$  ; ###  $p < 0,001$ )

Jourdan et *coll.* montrent que l'activation de CB1 au niveau des macrophages pancréatiques chez le rat diabétique ZDF (*Zucker diabetic fatty*) augmente l'expression de IRF5 (*interferon regulatory factor 5*), marqueur de l'activation macrophagique de type M1. Cette activation macrophagique M1 est à l'origine d'une réponse inflammatoire et de la mort cellulaire bêta pancréatique dans le diabète de type 2 (44,45).

*L'activation pancréatique du CB1 stimule la sécrétion d'insuline et semble être impliquée dans la mort cellulaire bêta pancréatique chez les sujets diabétiques.*

### SEC et muscle squelettique

Le SEC semble également agir sur le métabolisme glucidique *via* le muscle squelettique. Lindborg et *coll.* montrent chez le rat Zucker que l'activation du récepteur CB1 myocytaire diminue l'absorption de glucose (qu'elle soit basale ou médiée par l'insuline). Cet effet est inhibé par un antagoniste de CB1 (46).

Quant aux mécanismes cellulaires impliqués, Lipina et *coll.* montrent que l'activation de CB1 diminue la réactivité à l'insuline du muscle squelettique *via* les voies de la PI3-kinase et de Raf/MEK/ERK (47). De leur côté, Tedesco et *coll.* montrent que l'activation de CB1 entraîne une inhibition de l'oxydation de substrat et de la biogenèse mitochondriale (48).

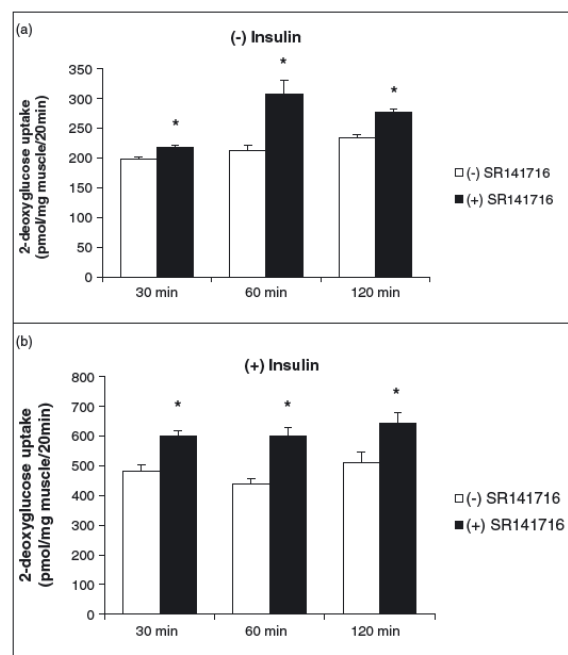


Figure 26 – Absorption de glucose basale (a) et médiée par l'insuline (b) : effet d'un antagoniste CB1 (SR141716A)  
D'après Lindborg (46). (\*  $p < 0,05$ )

Ainsi, l'activation myocytaire du CB1 semble être impliquée dans l'homéostasie glucidique.

Parallèlement aux études animales qui se sont intéressées aux actions de régulation de la prise alimentaire (action centrale) et de l'utilisation métabolique des calories ingérées (actions périphériques) du SEC, différents travaux ont exploré le rôle du SEC en physiologie et pathologie humaine.

#### 1.1.4.3. Étude du SEC chez l'Homme

Une approche de l'étude du SEC chez l'Homme est le dosage des EC dans la circulation sanguine. Cette stratégie, simple et non invasive, présente trois limites principales :

- les techniques utilisées pour le dosage des EC peuvent différer selon les laboratoires d'études ;
- il n'existe pas de normes de référence ;
- l'on ne peut déterminer si les EC dosés dans la circulation sanguine sont produits par le système nerveux central ou les tissus périphériques. La production des EC se fait « à la demande » – il n'existe pas de stockage des EC à la différence des neurotransmetteurs classiques. L'équipe de Di Marzo suggère que les EC circulants sont le reflet d'un relargage tissulaire de production d'EC se déversant dans la circulation : notion de *spillover* (49).

#### EC circulants et troubles métaboliques

Plusieurs études se sont intéressées au rôle potentiel du SEC dans le développement d'anomalies métaboliques chez l'homme à l'aide de l'outil de dosage. Tout d'abord, les concentrations plasmatiques d'EC à jeun sont élevées dans les situations d'obésité et les troubles associés (diabète de type 2, syndrome d'apnée du sommeil mais également dysfonction coronaire et stéatose hépatique) (19). Les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-après (Tableau 1 – EC chez l'Homme).

De plus, Knani et *coll.* ont retrouvé une augmentation des concentrations d'EC plasmatiques chez des personnes obèses atteintes du syndrome de Prader-Willi (50). Chez ces patients, l'administration d'un traitement par rimonabant permet une réduction pondérale (51). Le rimonabant a été commercialisé en Europe dans le traitement de l'obésité mais retiré du marché en 2008 en raison de ses effets secondaires notamment psychiatriques.

D'autres études se sont intéressées aux variations des concentrations d'EC en fonction de la prise alimentaire. Gatta-Cherifi et *coll.* retrouvent un pic plasmatique préprandial de l'AEA, chez le sujet sain comme chez le sujet obèse ; après le repas, une diminution de l'AEA est observée seulement chez les sujets normopondéraux (52). De leur côté, Monteleone et *coll.* observent une augmentation du 2-AG plasmatique, chez le sujet sain comme chez le sujet obèse, avant une prise alimentaire motivée par la faim ou la palatabilité de la nourriture(53,54). Ce pic de 2-AG n'est d'ailleurs pas retrouvé en cas d'anorexie mentale (55). Ceci suggère que les EC aient des rôles différents dans la prise alimentaire : l'AEA permettrait d'initier l'apport calorique, tandis que le 2-AG permettrait son maintien au-delà de la satiété.

Ces travaux mettent en évidence une cinétique prandiale des EC circulants et suggèrent que ces derniers ne sont pas le reflet d'un simple relargage tissulaire passif.

Enfin, les études génétiques supportent l'hypothèse d'un rôle de la suractivité du SEC dans l'obésité : des variants du gène *Cnr1* (gène codant pour le récepteur CB1 chez l'Homme) sont en effet associés au syndrome métabolique et à la dyslipidémie (56,57). Aussi, le polymorphisme de la FAAH (principale enzyme de dégradation de l'anandamide) est associé au développement d'une obésité avec des complications cardiométaboliques (58,59).

Tableau 1 – EC chez l'Homme

D'après Simon & Cota (19). AEA : anandamide ; 2-AG : 2-arachidonoylglycérol ; OEA ; oléoéthanolamide ; HGPO : hyperglycémie provoquée orale ; ↑ : augmentation ; ↓ : diminution ; ↔ : pas de changement

Mesures	AEA plasmatique	AEA salivaire	2-AG plasmatique	OEA plasmatique
Sujets sains	<p>↑ AEA après HGPO (60)</p> <p>↓ AEA après repas (52)</p>		<p>↑ 2-AG avant prise alimentaire stimulée par la faim (53)</p> <p>↓ 2-AG après prise alimentaire stimulée par la faim (53)</p> <p>↑ 2-AG à jeun (au réveil) après privation de sommeil (61)</p>	
Obèses	<p>↑ AEA à jeun par rapport aux sujets normaux (52,59,62,63)</p> <p>↔ AEA après HGPO chez les sujets obèses avec hyperinsulinisme (60)</p> <p>↔ AEA après repas chez les sujets obèses avec hyperinsulinisme (52)</p>	↑ AEA à jeun (64)	<p>↑ 2-AG à jeun par rapport aux sujets normaux (52,62)</p> <p>Concentration plasmatique du 2-AG à jeun corrélée positivement à l'IMC et à adiposité intra-abdominale (65)</p> <p>↑ 2-AG à jeun chez les femmes obèses insulino-résistantes par rapport aux sujets normaux (66)</p> <p>↑ 2-AG après prise alimentation favorite (54)</p>	
Diabète type 2	<p>↑ AEA à jeun (62)</p> <p>↔ AEA à jeun (60)</p>		<p>↑ 2-AG à jeun (62)</p> <p>↔ 2-AG à jeun (60)</p>	
Sd apnées sommeil	<p>↑ AEA à jeun chez les sujets en surpoids (67)</p> <p>↑ AEA à jeun chez les sujets obèses (68)</p>		<p>↑ 2-AG à jeun chez les sujets en surpoids (67)</p> <p>↑ 2-AG à jeun chez les sujets obèses (68)</p>	<p>↑ OEA à jeun (au réveil) chez les sujets normaux (69)</p> <p>↑ OEA à jeun (au réveil) chez les sujets obèses (68)</p>
Dysfonction coronaire	↑ AEA à jeun chez les sujets obèses (70)		↑ 2-AG à jeun chez les sujets obèses (70)	
Stéatose hépatique non alcoolique	↑ AEA à jeun chez les sujets obèses (71)		↑ 2-AG à jeun chez les sujets obèses et non obèses (71)	

Ainsi, il apparaît que la mesure plasmatique des EC chez l'Homme est un outil permanent, permettant d'appréhender le statut fonctionnel du SEC.



### EC circulants et rythme circadien

La régulation de la balance énergétique est aussi influencée par le rythme circadien (72,73). Peu de données existent quant à l'influence de rythme circadien sur le SEC. Cependant, il a été constaté que les EC plasmatiques varient en fonction du cycle sommeil-réveil des 24 heures : la privation de sommeil augmente les concentrations plasmatiques de 2-AG et s'accompagne d'une augmentation des scores de faim (61). Le syndrome d'apnée du sommeil, trouble du sommeil particulièrement fréquent en situation d'obésité, est lui, associé à une augmentation des concentrations plasmatiques d'AEA (67).

Deux publications suggèrent l'existence d'un cycle circadien pour les concentrations d'EC plasmatiques. En 2010, Vaughn et coll. réalisent une étude pilote avec 5 volontaires sains qui ont bénéficié de dosages d'EC à 22h30, 7h30 et 17h30. Les résultats montrent qu'à partir d'une concentration basale d'AEA à 22h30 (de l'ordre de 1 pmol/l), sont décrites une augmentation de la concentration d'AEA à 7h30 (de l'ordre de 5 pmol/l au réveil), puis une décroissance des concentrations d'AEA à 17h30 (de l'ordre de 2 pmol/l). Lorsque les sujets sont mis en situations de privation de sommeil, la décroissance de l'AEA à 17h30 n'est plus retrouvée. Il n'est pas noté de variations des concentrations plasmatiques de 2-AG (74).

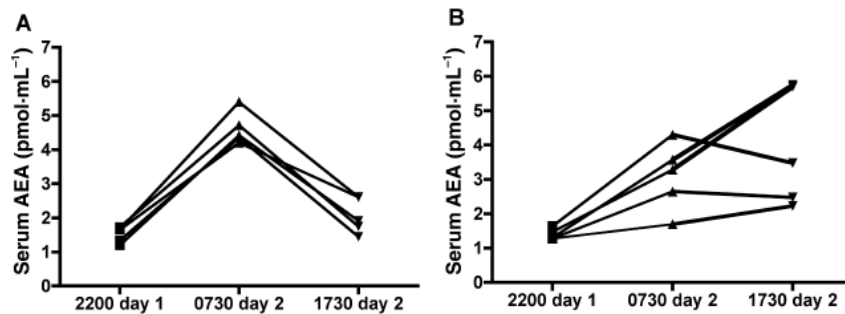


Figure 27 – Cycle de l'AEA : sommeil normal (A) et privation de sommeil (B)  
D'après Vaughn (74)

En 2015, Hanlon et *coll.* réalisent une étude de référence avec 14 volontaires sains normopondéraux en effectuant des dosages de 2-AG et de 2-OG (2-oléylglycérol) toutes les 15 à 30 minutes pendant 24 heures (75). Le 2-OG est un analogue structural du 2-AG dont l'activation stimulerait la sécrétion de GLP1 (*glucagon-like peptide-1*) via le GPR119 (*G protein-coupled receptor 119*) de cellules bêta pancréatiques ; il ne lie pas le récepteur CB1. Les concentrations plasmatiques moyennes de 2-AG et de 2-OG présentent une grande variabilité interindividuelle, raison pour laquelle chaque profil individuel est exprimé en pourcentage de la concentration moyenne individuelle des 24 heures. L'acrophase (ou zénith) et le nadir sont définis comme le maximum et le minimum de la courbe de régression. L'amplitude est définie comme la moitié de la différence entre ces deux repères.

Le profil des concentrations moyennes des 24h plasmatiques du 2-AG décrit un cycle circadien. Le nadir de 2-AG est situé vers 5h00 ; la concentration plasmatique de 2-AG augmente dès le réveil jusque 12h00 environ où il est à son zénith : sa concentration est alors près de 3 fois plus importante qu'à son nadir. Après le zénith, la concentration plasmatique de 2-AG commence à diminuer lentement dans l'après-midi.

Le profil des concentrations moyennes des 24h plasmatiques du 2-OG est parallèle à celui du 2-AG mais l'augmentation diurne de la concentration plasmatique de 2-OG est de plus courte durée et de moindre ampleur (75).

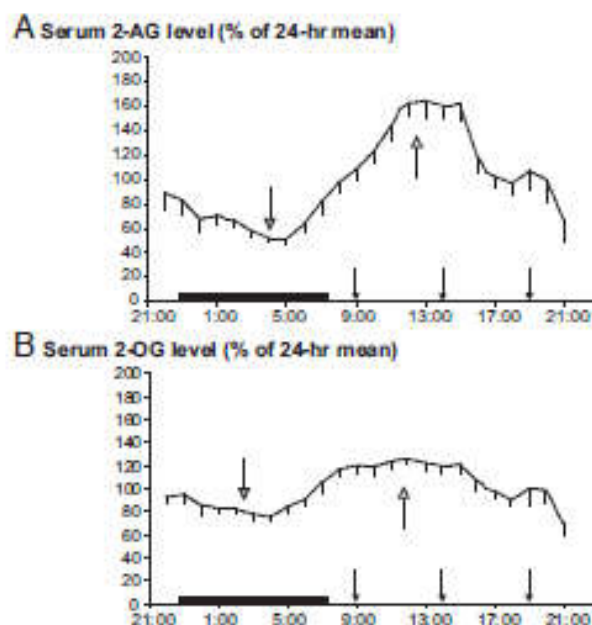


Figure 28 – Concentrations plasmatiques des 24 h du 2-AG (A) et du 2-OG (B) D'après Hanlon (75). Période de sommeil (barre noire) ; nadir (flèche grise) ; acrophase (flèche blanche) ; repas de 9h00, 14h00, 19h00 (flèches noires). Résultats exprimés en pourcentage de la concentration moyenne de 24 h (ordonnées).

*Ainsi, les actions centrales et périphériques du SEC jouent un rôle pivot dans le contrôle de la balance énergétique en favorisant la prise alimentaire – par ses actions homéostatique et hédonique – ainsi que le stockage des calories – par des actions au niveau des tissus périphériques. Chez l’Homme, la mesure plasmatique des EC permet une étude fonctionnelle du SEC en mettant en évidence un rythme circadien de leur production.*

## 1.2. Cortisol et métabolisme

### 1.2.1. Axe corticotrope normal

La « réponse au stress » représente une réaction intégrée vis-à-vis des facteurs de stress, eux-mêmes définis comme des menaces réelles ou perçues pour l'homéostasie ou le bien-être d'un sujet ou d'un organisme vivant. L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien est un système neuroendocrinien dont le produit final est le cortisol. Les glucocorticoïdes ont de multiples effets sur les tissus périphériques et constituent l'un des principaux médiateurs d'adaptation, notamment métabolique, pour surmonter le défi homéostatique posé par le stress.

#### 1.2.1.1. Composants de l'axe corticotrope

Le cortisol est une hormone appartenant à la famille des corticostéroïdes et est synthétisé à partir du cholestérol grâce à de nombreuses réactions enzymatiques, faisant intervenir les cytochromes P450 (CYP11A1, CYP21 et CYP11B) et des hydroxystéroïdes déshydrogénases ( $3\beta$ -HSD et  $11\beta$ -HSD). Le cortisol (hydrocortisone) est le principal glucocorticoïde endogène chez l'Homme – chez le rongeur, en l'absence de la  $17\alpha$ -hydroxylase, la corticostérone est le seul glucocorticoïde surrénalien (76–79).

La zone fasciculée de la corticosurrénale synthétise et sécrète les glucocorticoïdes en réponse à l'action de l'ACTH (*adrenocorticotrophin hormone*) produite par les cellules corticotropes de l'hypophyse antérieure. Peptide constitué de 39 acides aminés (dont les 24 premiers sont invariants), l'ACTH stimule la synthèse et la sécrétion de cortisol en se fixant au niveau de la corticosurrénale sur le récepteur MC2 (récepteur de la mélanocortine de type 2), récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé à une protéine G activant la protéine kinase A (PKA) *via* l'adénylate cyclase (76–79).

Les cellules corticotropes de l'antéhypophyse produisent l'ACTH par protéolyse de la POMC (pro-opiomélanocortine). Le clivage de la POMC par la PC1 (prohormone convertase 1) conduit à la production et à la sécrétion du peptide N-terminal, de l'ACTH et de la  $\beta$ -lipotropine. Les cellules corticotropes ne peuvent cependant pas produire l' $\alpha$ -MSH ( *$\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone*) à partir de l'ACTH, par absence de la PC2 (prohormone convertase 2) (76–79).

L'hypothalamus produit les principaux sécrétagogues de l'ACTH : la CRH (*corticotrophin releasing hormone*, peptide de 41 acides aminés) et la vasopressine (peptide de 9 acides aminés). Les neurones

à CRH font partie des neurones parvocellulaires des noyaux paraventriculaires. La vasopressine est quant à elle produite par 2 types de neurones : d'une part, les neurones parvocellulaires des noyaux paraventriculaires (les mêmes qui produisent la CRH) impliqués dans le contrôle de l'ACTH ; d'autre part, les neurones magnocellulaires des noyaux supra-optiques et paraventriculaires impliqués dans le métabolisme hydrique. Ces neurones reçoivent des projections neuronales de multiples régions cérébrales – notamment de l'amygdale et de l'hippocampe – et sont ainsi capables d'intégrer des stimulations internes ou externes à l'organisme (76–79).

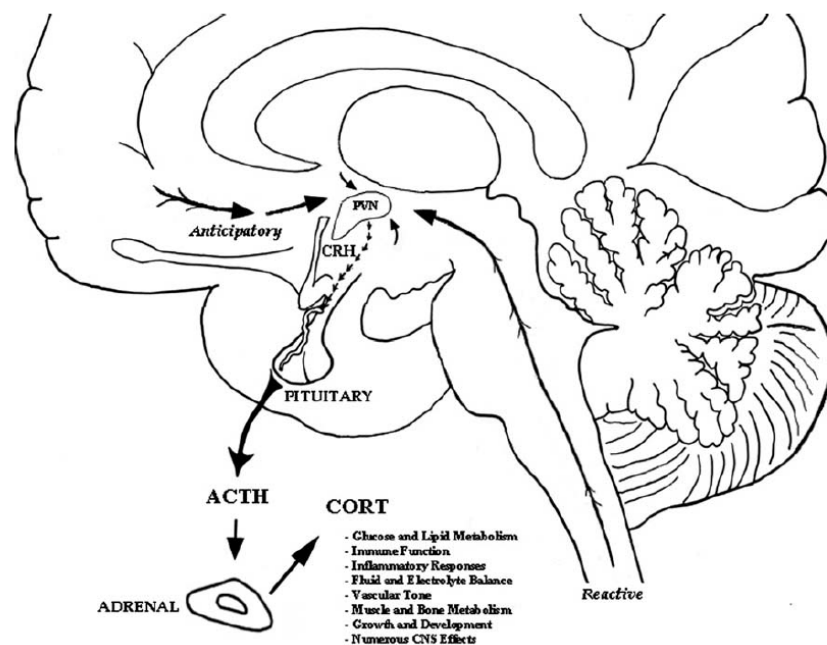


Figure 29 – Représentation schématique de l'axe corticotrope  
D'après Herman (78). ACTH : adrenocorticotrophin hormone ; CORT : cortisol ;  
CRH corticotrophin releasing hormone ; PVN : noyaux paraventriculaires de  
l'hypothalamus

#### 1.2.1.2. Régulation de l'axe corticotrope

La sécrétion d'ACTH hypophysaire est sous le contrôle de la CRH hypothalamique (principal stimulant) et soumise au rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol.

La CRH stimule l'expression du gène de la POMC et la sécrétion d'ACTH *via* des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à des protéines G et exprimées à la surface des cellules corticotropes,

récepteur de la CRH de type 1 (CRH-R1). L'activation du CRH-R1 induit la production d'AMPc et active la protéine kinase A (PKA) (76–79).

La vasopressine stimule uniquement la sécrétion d'ACTH (et non sa synthèse). Isolément, l'effet de la vasopressine est faible sur la sécrétion d'ACTH ; elle agit surtout en potentialisant l'effet de la CRH. L'action hypophysaire de la vasopressine est médiée par un récepteur spécifique (récepteur V1b, aussi nommé V3), récepteur à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G activant une phospholipase C (PLC) (76–79).

Les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'ACTH. La perte de la sécrétion de glucocorticoïdes – quelle qu'en soit la cause (surrénalectomie, processus auto-immun, autre) – stimule l'expression du gène de la POMC, la sécrétion d'ACTH, de la CRH et de la vasopressine. À l'inverse, des concentrations supra-physiologiques de glucocorticoïdes inhibent la transcription du gène de la POMC, la sécrétion d'ACTH et la production de la CRH de façon dose-dépendante.

Les glucocorticoïdes agissent par l'intermédiaire d'un récepteur ubiquitaire, le récepteur aux glucocorticoïdes (GR), qui comprend 2 isoformes principales : GR- $\alpha$  et GR- $\beta$  (toutes deux résultant de l'épissage alternatif du même messenger). GR- $\alpha$  se dimérise et peut lier l'ADN sur un élément de réponse présent dans le promoteur de la POMC. GR- $\beta$  n'est pas capable de lier les glucocorticoïdes et agit comme régulateur négatif de GR- $\alpha$  (76–79).

### Cycle nyctéméral

La sécrétion de glucocorticoïdes par la surrénale suit un rythme nyctéméral qui anticipe le réveil et l'endormissement. Chez l'Homme ayant une activité habituellement diurne, le pic survient le matin, (environ 2 heures avant le réveil) alors que le nadir est observé vers 23 heures.

La CRH et la vasopressine sont sécrétées de façon pulsatile dans le système porte hypophysaire. Les pics de sécrétion de CRH et de vasopressine sont atteints au début de la phase active du cycle circadien (le matin chez l'homme), ce qui entraîne par la suite une augmentation de sécrétion d'ACTH et de cortisol.

La rythmicité de la sécrétion de cortisol est liée à la fois à une modification de l'activité de l'axe corticotrope (le pic de cortisol étant précédé de peu par un pic d'ACTH) ainsi qu'à une différence de sensibilité du cortex surrénalien à l'ACTH, en fonction de l'heure.

Le cycle nyctéméral survient en l'absence de variation de l'exposition lumineuse et en l'absence de rétrocontrôle par les glucocorticoïdes. Il nécessite l'intégrité des noyaux supra-chiasmatiques de l'hypothalamus : le système nerveux central a en effet un rôle dans la stimulation de l'axe corticotrope lors du pic mais aussi un rôle inhibiteur au moment du nadir (76–79).

La sécrétion de cortisol présente également des variations en fonction des prises alimentaires : après les repas de midi et du soir est observée une augmentation des concentrations plasmatiques de cortisol. Du fait du pic matinal de sécrétion du cortisol, cet effet n'est pas mis en évidence après le repas du matin (80).

Chaque macronutriment (glucide, protéine et lipide) fait augmenter les concentrations plasmatiques postprandiales de cortisol dans les mêmes proportions. Cependant les mécanismes diffèrent : pour les protéines et lipides, cet effet est majoritairement lié à une augmentation de sécrétion corticosurrénalienne (ce qui représente près de 70-80 % de l'augmentation du cortisol). Pour les glucides, l'augmentation de la sécrétion de cortisol est pour moitié liée à l'augmentation de la sécrétion corticosurrénalienne ; l'autre moitié est liée à une augmentation de la régénération du cortisol par la 11 $\beta$ -HSD-1 (11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 : enzyme qui convertit la cortisone inactive en cortisol actif) (81).

#### 1.2.1.3. Réponse au stress

Le stress est perçu comme une menace pour le bien-être et l'homéostasie de l'organisme. Une combinaison d'informations transmises par des afférences se projetant sur l'hypothalamus est traduite en un signal neuroendocrine qui stimule la sécrétion d'ACTH et de cortisol, de façon proportionnelle à l'intensité et à la nature du stress (76,77).

Prenons l'exemple d'un stress métabolique que représente l'hypoglycémie. Le glucose étant le substrat énergétique principal du système nerveux central, la glycémie fait l'objet d'une régulation fine par l'intermédiaire de l'insuline, du glucagon mais également de l'adrénaline, de l'hormone de croissance (*growth hormone*, GH) et du cortisol. La diminution de la glycémie conduit à l'inhibition de la sécrétion d'insuline (dès 0,80 g/l soit 4,5 mmol/l de glycémie), puis à la stimulation de la sécrétion de glucagon, adrénaline et GH (dès 0,65 g/l soit 3,6 mmol/l) (76).

La sécrétion de cortisol est stimulée lorsque la glycémie est de l'ordre de 0,55 g/l (soit 3 mmol/l). Le noyau ventro-médian de l'hypothalamus initie la réponse à l'hypoglycémie grâce à des neurones sensibles au glucose exprimant les récepteurs GLUT (*glucose transport protein*) 2 et 3. Des connexions axonales s'établissent entre les neurones sensibles au glucose et les neurones à CRH des noyaux

paraventriculaires de l'hypothalamus. Il en résulte une stimulation des neurones à CRH et une libération synergique de CRH et de vasopressine, qui à leur tour vont stimuler la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse, puis de cortisol par les corticosurrénales (76–79).

#### 1.2.1.4. Effets du cortisol sur le métabolisme et la prise alimentaire

Les glucocorticoïdes agissent au niveau des tissus périphériques (foie, pancréas, muscle squelettique, tissu adipeux, rein) sur le métabolisme des glucides, des lipides et des protéides (Tableau 2).

Ils stimulent la néoglucogenèse (notamment lors du jeûne et dans le diabète) : ils augmentent la captation hépatique et rénale des acides aminés et l'activité des enzymes de la néoglucogenèse. Ils augmentent le stock de glycogène par activation de la glycogène synthase (82).

Les glucocorticoïdes d'une part diminuent la sensibilité à l'insuline (insulinorésistance) au niveau des tissus périphériques (foie et muscle) conduisant à l'augmentation de la sécrétion d'insuline (et par l'action anabolisante de celle-ci, ils favorisent le stockage des graisses) ; d'autre part, ils inhibent la sécrétion d'insuline à l'origine d'une dysfonction beta-cellulaire pancréatique. L'ensemble pouvant mener à l'intolérance au glucose, voire au diabète (82).

De plus, les glucocorticoïdes ont des effets anabolisants dans le système nerveux central, où ils stimulent la prise alimentaire. L'appétit est corrélé à la concentration plasmatique de cortisol : l'insuffisance surrénale s'accompagne d'une anorexie tandis que le syndrome de Cushing (endogène ou exogène) s'accompagne d'une hyperphagie (83).

Les glucocorticoïdes favorisent la consommation alimentaire par stimulation de neuropeptides hypothalamiques orexigènes comme le neuropeptide Y (NPY) et le peptide associé à l'agouti (AgRP) (84). La surrénalectomie bilatérale réduit le nombre de synapses excitatrices sur les neurones NPY / AgRP et diminue les expressions génétiques NPY et AgRP dans l'hypothalamus basal médian chez les rats. Tous ces changements ont été inversés par l'administration de glucocorticoïdes (85).

Les travaux de Dallman et coll. montrent que les glucocorticoïdes (administrés par voie sous-cutanée) favorisent la consommation d'aliments de confort (*comfort food*) puisqu'en présence d'aliments glucidiques ou lipidiques, les rats augmentent l'apport de ces aliments proportionnellement aux concentrations circulantes de glucocorticoïdes (86–88).



Tableau 2 – Principaux effets métaboliques des glucocorticoïdes au niveau des tissus périphériques

TG : triglycérides ; G6Pase : glucose 6 phosphatase ; PEPCK : phospho-énol-pyruvate-carboxy-kinase ; F1-6Pase : fructose 1-6 diphosphatase ; PC : pyruvate carboxylase ; GLUT4 : glucose transport protein 4.

	Glucides	Lipides	Protides
Foie	Néoglucogénèse - <i>Captation acides aminés</i> - <i>Synthèse, activation enzymes spécifiques (G6Pase, PEPCK, F1-6Pase, PC)</i> Glycogénogénèse - <i>Activation glycogène synthase</i>	Triglycérides - <i>Libération TG</i> - <i>Synthèse TG</i>	
Pancréas	Altération de la sécrétion d'insuline - <i>Effet toxique sur cellule <math>\beta</math></i>		
Muscle	Résistance périphérique à l'insuline - <i>Inhibition transporteur GLUT4</i>		Protéolyse - <i>Libération d'acides aminés</i>
Tissu adipeux	Résistance périphérique à l'insuline - <i>Inhibition transporteur GLUT4</i>	Lipolyse - <i>Libération acides gras libres et glycérol</i> Triglycérides - <i>Libération TG</i>	
Rein	Néoglucogénèse - <i>si jeûne prolongé</i>		

L'action des glucocorticoïdes sur le tissu adipeux est imparfaitement connue : la redistribution facio-tronculaire des graisses en est un exemple. L'adiposité viscérale est associée à une sécrétion endogène accrue de cortisol et à un moindre freinage de la production de cortisol par la dexaméthasone, suggérant l'existence d'une altération de la fonction corticotrope (89,90).

De plus, les glucocorticoïdes augmentent la sécrétion de leptine par le tissu adipeux (91) ; ils augmentent également la sécrétion par le tissu adipeux de la résistine (adipocytokine favorisant l'insulinorésistance) et diminuent celle de l'adiponectine (qui favorise la sensibilité à l'insuline) (92).

Néanmoins, la sensibilité accrue du tissu adipeux viscéral vis-à-vis du cortisol est aussi en lien avec des facteurs locaux. D'une part, l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) est plus importante dans le tissu adipeux viscéral par rapport au tissu adipeux sous-cutané (93). D'autre part, l'expression de la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11 $\beta$ -HSD-1) est également plus marquée au niveau du tissu adipeux viscéral que dans le tissu sous-cutané. Cette enzyme assure la régénération de cortisol biologiquement actif à partir de la cortisone inactive. Expérimentalement, les souris

surexprimant de façon spécifique la 11 $\beta$ -HSD-1 dans le tissu adipeux présentent un tableau mimant le syndrome métabolique (obésité viscérale, insulino-résistance, dyslipidémie, hypertension artérielle), sans que les concentrations plasmatiques de glucocorticoïdes ne soient modifiées (82).

Ces 2 paramètres (GR et 11 $\beta$ -HSD-1) agissent de concert pour favoriser la croissance du tissu adipeux viscéral et la survenue d'une insulino-résistance, en particulier par le biais d'une modulation des adipokines (adiponectine et leptine notamment) (94,95).

*Des dysfonctionnements de l'axe corticotrope – par excès ou par défaut – sont décrits et associés à des manifestations cliniques et biologiques, notamment métaboliques. Nous allons succinctement présenter de ces 2 situations dans les paragraphes suivants.*

## 1.2.2. Syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des manifestations induites par une exposition chronique à un excès de glucocorticoïdes circulants qui peut résulter soit de doses pharmacologiques exogènes de corticostéroïdes, soit d'une source endogène de cortisol.

### 1.2.2.1. Épidémiologie

L'incidence estimée du syndrome de Cushing est de 0,2 à 5,0 par million de personnes et par an ; sa prévalence est de 39 à 79 par million dans diverses populations.

L'âge médian au diagnostic est de 41 ans avec un ratio femme-homme de 3 pour 1 (96).

Le syndrome de Cushing endogène est divisé entre les causes dépendantes (environ 80 %) et indépendantes (environ 20 %) de l'ACTH (96).

Au sein des formes dépendantes de l'ACTH, l'adénome corticotrope (maladie de Cushing) est le plus fréquent (environ 70 %) ; les tumeurs ectopiques sécrétant de l'ACTH représentent environ 10 % des cas. Rarement, des tumeurs neuroendocrines (cancer médullaire thyroïdien, phéochromocytome) peuvent sécréter la CRH et être à l'origine d'une sécrétion excessive d'ACTH (96).

Au sein des formes indépendantes de l'ACTH, l'adénome cortisolique est le plus fréquent (environ 10 à 20 %) ; le carcinome corticosurrénalien représente environ 5 % des cas. Rarement, le syndrome de Cushing est causé par l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales (BMAH, *primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia*) ou l'hyperplasie micronodulaire bilatérale pigmentée des surrénales (PPNAD, *primary pigmented nodular adrenocortical disease*) et son variant non pigmenté, l'hyperplasie micronodulaire bilatérale isolée des surrénales (*isolated micronodular adrenocortical disease*) (96).

#### 1.2.2.2. De la biologie...

La sur-activation de la voie de signalisation l'AMPC-PKA (AMPC dépendante de la protéine kinase A) par un excès de production d'ACTH (et donc d'activation du récepteur MC2) ou par anomalie localisée au niveau de la corticosurrénale (par mutations somatiques ou germinales d'un des éléments de la voie AMPC-PKA) conduit à la survenue d'un hypercortisolisme (76).

Ne seront pas détaillées ici les modalités du diagnostic de syndrome de Cushing mais précisons que l'hypercortisolisme se caractérise :

- par une production excessive de cortisol (mise en évidence par le dosage du cortisol libre urinaire des 24 heures et le dosage du cortisol plasmatique ou salivaire à minuit),
- par une perte de rythme circadien du cortisol,
- par une résistance relative au rétrocontrôle exercé par les corticoïdes exogènes (mise en évidence par un test de freinage à la dexaméthasone) (76).

#### 1.2.2.3. ... à la clinique

L'excès chronique de glucocorticoïdes circulants va retentir au niveau des tissus cibles de l'organisme et ainsi être à l'origine de signes cliniques du syndrome de Cushing. Cette action des glucocorticoïdes sur les tissus cibles est médiée par l'activation des récepteurs GR et, semble-t-il, par l'activité de la 11 $\beta$ -HSD-1 qui produit le cortisol (actif) à partir de la cortisone (inactive) au niveau notamment du foie, du tissu adipeux et du muscle (97).

Certains de ces signes cliniques sont spécifiques de l'activité catabolique du cortisol (98) :

- au niveau du tissu cutané : érythrose du visage avec télangiectasie, atrophie cutanée, lenteur à la cicatrisation, ecchymoses pour des traumatismes minimes, vergetures pourpres larges horizontales (flancs, racines des membres) ou radiaires (région mammaire et péri-ombilicale) ;
- au niveau du tissu musculaire : amyotrophie proximale prédominante au niveau des ceintures, fatigabilité à l'effort ;
- au niveau du tissu osseux : baisse de la densité minérale osseuse voire ostéoporose, majoration du risque de fractures osseuses.

D'autres signes, de nature métabolique, sont non spécifiques mais fréquemment retrouvés :

- un surpoids (indice de masse corporelle (IMC) entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup>) voire une obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>). Cette obésité présente une répartition facio-tronculaire : visage arrondi et bouffi, comblement de l'espace péri-auriculaire et des creux sus-claviculaires, aspect de la nuque « en bosse de bison ». L'augmentation de la graisse abdominale est mise en évidence par l'augmentation du tour de taille d'une part et de l'adiposité abdominale par tomodensitométrie abdominale centrée sur la vertèbre lombaire L4 d'autre part (99) ;
- une hypertension artérielle (HTA), systolique ou systolo-diastolique, avec profil de pression artérielle des 24 heures de type *non dipper* (absence de baisse physiologique nocturne de la pression artérielle) ;
- une dyslipidémie représentée par une augmentation plasmatique des triglycérides, des acides gras libres et du LDL et par une baisse du HDL ;
- une insulino-résistance avec une intolérance au glucose voire un diabète de type 2 ;
- des troubles neuropsychiques : troubles de l'humeur tels que dépression et troubles anxieux, troubles du sommeil et troubles cognitifs.

#### 1.2.2.4. Complications du syndrome de Cushing

Dans sa revue publiée en 2012, Feelders décrit, parmi les patients présentant une maladie de Cushing, une prévalence marquée des complications métaboliques (98) : le surpoids est présent dans 20 à 50 % des cas et l'obésité dans 30 à 40 %. Une dyslipidémie est présente dans 30 à 70 % des cas. Les troubles du métabolisme glucidique sont également fréquents avec une intolérance au glucose dans 20 à 65 % des cas voire un authentique diabète de type 2 dans 20 à 50 %. L'HTA est présente dans 55 à 85 % des cas. S'y sont associées l'hypertrophie ventriculaire gauche et la dysfonction diastolique du ventricule

gauche. L'athérosclérose est également plus marquée avec des atteintes coronaires (infarctus du myocarde) et cérébrovasculaires (accident vasculaire cérébral).

Ce tableau clinique est proche de celui du syndrome métabolique (100,101), défini par le National Cholesterol Education Program (NCEP) : présence d'au moins 3 critères parmi une obésité abdominale (tour de taille > 102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme), une hypertriglycéridémie (> 1,5 g/l) une hypoHDLémie (< 0,40 g/l chez l'homme et < 0,50 g/l chez la femme), une HTA (systolique  $\geq$  130 mmHg et diastolique  $\geq$  85 mmHg) et une hyperglycémie à jeun (> 1,10 g/l) (102).

#### Le diabète survient dans 20 à 50 % des cas

La glycémie est déterminée principalement par l'équilibre entre la production de glucose dépendante de l'insuline et l'utilisation du glucose musculaire. Les glucocorticoïdes agissent sur le métabolisme des glucides en augmentant la production hépatique de glucose et en diminuant l'absorption de glucose par les tissus périphériques. À ces mécanismes s'ajoute l'action de la 11 $\beta$ -HSD-1 au niveau du tissu adipeux et hépatique qui majore les effets tissulaires des glucocorticoïdes. Le tout conduit à l'insulinorésistance et, possiblement au développement des troubles du métabolisme glucidique. Ces effets sont majorés en cas d'hypercortisolisme et peuvent conduire au développement d'un diabète sucré (92,103).

#### L'obésité survient dans 30 à 40 % des cas

L'AMPK (*AMP-activated protein kinase*) joue alors un rôle important. C'est une enzyme clé de la régulation de l'homéostasie énergétique cellulaire et systémique : la diminution de l'état énergétique d'une cellule active l'AMPK qui, à son tour, inhibe les voies anabolisantes (telles que la synthèse des acides gras et celle des protéines) et stimule alors les voies cataboliques (glycolyse et oxydation des acides gras) (104).

Ainsi, au cours du syndrome de Cushing, l'activité de l'AMPK est fortement diminuée (de près de 70 %) dans le tissu adipeux par rapport à celle des témoins (105). La néoglucogenèse est ainsi inhibée et l'oxydation des acides gras stimulée : ces conditions mènent à l'augmentation de l'accumulation de lipides au niveau du foie par activation hépatique de l'AMPK. Le tout contribue au développement de la stéatose hépatique et de l'obésité abdominale chez ces patients. De plus, l'activité myocardique de l'AMPK est diminuée, suggérant que les effets délétères de l'excès de glucocorticoïdes au niveau cardiaque soient en partie médiés par cette diminution de l'activité cardiaque de l'AMPK (106).

### L'hyperphagie survient dans 30 % des cas

A déjà été mentionné précédemment le rôle de stimulation de la prise alimentaire des glucocorticoïdes (83,107,108). Environ 1/3 des patients avec un syndrome de Cushing présentent une hyperphagie (109) ; lorsque l'hypercortisolisme est en rémission, la prise alimentaire est diminuée (110). Cet effet est également décrit avec des doses thérapeutiques de glucocorticoïdes (125 mg de méthyprednisolone) (108,111).

Il semble que cette augmentation de la prise alimentaire soit médiée par une modification des systèmes de récompense. À cet effet, Moeller et *coll.* ont étudié en 2016 les choix alimentaires de patients atteints d'une maladie de Cushing : durant leur procédure de choix, des images alimentaires à haute valeur calorique leur sont présentées versus des images non alimentaires agréables, désagréables ou neutres. Les patients avec une maladie de Cushing active sont moins sensibles à la visualisation d'images alimentaires que les patients ayant une maladie de Cushing en rémission, qui eux-mêmes sont moins sensibles que les témoins obèses (à IMC équivalent). Les choix alimentaires sont en effet corrélés négativement avec la cortisolurie des 24 heures, le tout suggérant une modulation du système dopaminergique par les glucocorticoïdes dans l'incitation à la prise alimentaire. (112).

### 1.2.2.5. Syndrome de Cushing et mortalité

#### Surmortalité au cours du syndrome de Cushing

Ce contexte cardio-métabolique est à l'origine d'un excès de mortalité rapporté par plusieurs publications. Mancini et *coll.* montrent en 2004, qu'après appariement sur l'âge et le sexe, les patients en hypercortisolisme présentent un risque cardiovasculaire 4 fois supérieur à celui de la population générale (113). En reprenant 7 séries de patients présentant une maladie de Cushing, Feelders et *coll.* retrouvent une surmortalité variant d'un facteur 1,7 à 4,8 par rapport à la population générale (98). De même, dans une méta-analyse de 2011, la maladie de Cushing active est associée à une augmentation de la mortalité d'un facteur 2 à 4 essentiellement de nature cardiovasculaire. Il est à noter que la majorité des décès de cette série sont survenus avant 1985, c'est-à-dire avant que la chirurgie trans-sphénoïdale ne soit utilisée comme traitement de première intention dans cette pathologie (114).

Hassan-Smith et *coll.* ont publiée en 2011 une étude rétrospective montrant que l'excès de mortalité persiste chez les patients opérés d'une maladie de Cushing, même s'ils sont guéris, avec taux standardisé de mortalité à 3,17 après chirurgie (2,47 si guérison et 4,12 si récurrence) (115).

Ces résultats sont confirmés par Graversen et *coll.* qui publient en 2012 une méta-analyse de la mortalité chez les patients atteints de maladie de Cushing. Le taux standardisé de mortalité est estimé à 1,84 (intervalle de confiance (IC) 95 % : 1,28-2,65) ; celui-ci est nettement plus élevé en cas d'hypercortisolisme après chirurgie avec un taux standardisé de mortalité de 3,73 (IC 95 % : 2,31-6,01) (116).

Dekkers et *coll.* (117) et Hassan-Smith et *coll.* (115) retrouvent comme principales causes de décès des patients atteints d'une maladie de Cushing les maladies cardiovasculaires, les cancers et les infections. L'âge médian de décès (62 ans dans la publication de Dekkers et *coll.* et 57 ans dans celle d'Hassan-Smith et *coll.*) est nettement inférieur à l'espérance de vie de la population générale (80 ans environ).

Dans une autre étude, publiée en 2013, comparant 343 patients atteints d'un syndrome de Cushing à 34 300 témoins, Dekkers et *coll.* retrouvent une mortalité 2 fois plus élevée chez les patients présentant un syndrome de Cushing (hazard ratio (HR) 2,3 ; IC 95 % : 1,8 -2,9) par rapport aux témoins. Les patients atteints d'un syndrome de Cushing présentent un risque accru d'infarctus du myocarde (HR 3,7 ; IC 95 % : 2,4-5,5), et d'accident vasculaire cérébral (HR 2,0 ; IC 95 % : 1,3-3,2). La mortalité (HR 1,6 ; IC 95 % : 1,3-2,1) et le risque d'infarctus du myocarde (HR 3,6 ; IC 95 % : 2,4-5,5) demeurent élevés pendant le suivi à long terme (118).

#### Surmortalité après guérison du syndrome de Cushing

Dans leur méta-analyse publiée en 2015, van Haalen et *coll.* retrouvent, malgré une diminution du risque après guérison, une mortalité excessive chez les patients en rémission d'une maladie de Cushing (taux standardisé de mortalité de 2,5 ; IC 95 % : 1,4-4,2) par rapport à la population témoin (119).

La persistance d'un hypercortisolisme, qu'il soit franc ou *a minima*, est une des explications de cet excès de mortalité : la durée d'exposition aux glucocorticoïdes (HR 1,007 ; IC 95 % 1,000-1,014 ; p = 0,038), la concentration plasmatique préopératoire d'ACTH (HR 1,070 ; IC 95 % 1,018-1,129 ; p = 0,007) semblent en partie y contribuer, mais également la présence d'une dépression (HR 4,99 ; IC 95 % 1,37-18,15 ; p < 0,015) comme l'indiquent Lambert et *coll.* en 2013 (120).

En 2016, Clayton et *coll.* publient une étude rétrospective multicentrique (Grande-Bretagne, Danemark, Pays-Bas et Nouvelle-Zélande) s'intéressant à la mortalité chez les patients avec une maladie de Cushing en rémission depuis plus de 10 ans. Malgré la rémission de la maladie de Cushing, il persiste une surmortalité toute cause (taux standardisé de mortalité toute cause de 1,61 ; IC 95 %

1,23-2,12 ;  $p < 0,0001$ ) en lien avec la mortalité cardiovasculaire (taux standardisé de mortalité cardiovasculaire de 2,72 ; IC 95 % 1,88-3,95 ;  $p < 0,0001$ ). De plus, la présence d'un diabète est un facteur de risque indépendant de mortalité (HR 2,82 ; IC 95 % 1,29-6,17 ;  $p = 0,0095$ ) (121).

### 1.2.3. Insuffisance surrénalienne

L'insuffisance surrénalienne se définit par un défaut de sécrétion des hormones corticosurréaliennes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et androgènes surrénaliens). Elle peut être primaire (origine périphérique) par atteinte directe des glandes surrénales ou secondaire (origine centrale) par déficit en ACTH (76).

L'atteinte directe des deux glandes surrénales (insuffisance surrénale primaire) par un processus pathologique entraîne souvent un déficit global en corticostéroïdes (cortisol, aldostérone et androgènes) et s'accompagne d'une augmentation réactionnelle du taux plasmatique d'ACTH par absence de rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'hypophyse. L'augmentation de la concentration plasmatique d'ACTH est alors responsable d'une stimulation de la production de mélanine par les mélanocytes cutanés (mélanodermie).

Le déficit en ACTH (insuffisance corticotrope) peut être d'origine fonctionnelle ou organique. Dans cette situation, la sécrétion de minéralocorticoïdes est conservée (76).

#### 1.2.3.1. Épidémiologie

La prévalence de l'insuffisance surrénale primaire (ou maladie d'Addison) est d'environ 90-140 par million et son incidence, 4,7 à 6,2 par million et par an. La principale cause est l'origine auto-immune. D'autres causes sont retrouvées : tuberculose, adrénoleucodystrophie, métastases bilatérales des surrénales, hémorragies bilatérales des surrénales, iatrogènes (médicamenteuses tels que le mitotane ou le kétoconazole ; surrénalectomie bilatérale).

La prévalence de l'insuffisance corticotrope est d'environ 150 à 280 par million. La cause la plus fréquente est iatrogène par traitements prolongés à base de glucocorticoïdes (à visée anti-inflammatoire ou immunosuppressive notamment), entraînant une inertie de l'axe corticotrope par inhibition de la sécrétion de CRH et d'ACTH. Les causes organiques, plus rares, sont consécutives à un



processus pathologique du complexe hypothalamo-hypophysaire (processus tumoral, inflammatoire ou infiltratif) (122,123).

#### 1.2.3.2. Au niveau clinique

Les manifestations cliniques sont une asthénie (physique, psychique et sexuelle) et un affaiblissement général, d'aggravation progressive, plus marqués en fin de journée ou après un effort. La mélanodermie signe l'origine périphérique : elle prédomine au niveau des régions découvertes, des zones normalement pigmentées, des zones de flexion ou de frottement et des cicatrices.

S'y associe également une hypotension artérielle notamment à l'orthostatisme. En dehors de l'anorexie, les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) sont absents dans les formes compensées ; leur présence annonce la décompensation aiguë.

L'amaigrissement est constant bien que souvent modéré. Son origine est multiple : perte hydro sodée par déficit minéralocorticoïde, réduction de l'anabolisme protidique par carence androgénique mais également diminution de l'apport calorique lié à l'anorexie (124).

#### 1.2.3.3. Hormonothérapie substitutive et ses effets

Son traitement repose sur une substitution hormonale qui permet la correction des symptômes. Cette substitution vise à corriger le déficit glucocorticoïde par la prescription d'hydrocortisone (insuffisance surrénale primaire et insuffisance corticotrope) ainsi que le déficit minéralocorticoïde par la prescription de fludrocortisone (insuffisance surrénale primaire).

Cependant, lorsque cette substitution glucocorticoïde est prescrite en excès, elle peut avoir un retentissement métabolique comparable à celui décrit pour l'hypercortisolisme endogène et notamment entraîner une augmentation du risque cardiovasculaire (125). En effet, les insuffisants corticotropes recevant plus de 20 mg d'hydrocortisone présentent un IMC plus élevé et une augmentation des taux plasmatiques de cholestérol total, de LDL et de triglycérides par rapport aux patients sans déficit corticotrope (126).

De plus, une substitution en hydrocortisone de plus de 25 mg par jour est associée à une augmentation de la mortalité chez les insuffisants corticotropes, qu'ils soient acromégales (127) ou porteur d'un adénome hypophysaire non fonctionnel (128,129).

Ces effets délétères sont en partie réversibles comme l'observent Danilowicz et *coll.* dans leur étude pilote : la baisse à 15 mg d'hydrocortisone chez des insuffisants corticotropes améliore leur composition corporelle (poids, IMC), leur profil lipidique (cholestérol total et triglycérides) et leur qualité de vie (130).

L'hydrocortisone modifiée (Plenadren®) combinant une libération immédiate et une libération prolongée permet une prise unique le matin et se rapproche de la sécrétion physiologique du cortisol (pic matinal de cortisolémie aux alentours de 600 nmol/l ; cortisolémie dans l'après-midi aux alentours de 100 nmol/l). (131) Cliniquement, cette substitution s'accompagne d'une amélioration des paramètres métaboliques : perte de poids (-0,9 kg à 24 semaines), diminution des chiffres de pression artérielle systolique (-5,5 mmHg) et diastolique (-2,3 mmHg) et diminution de l'HbA1c (-0,6 %). (132) À ce jour, Plenadren® n'est pas encore disponible en France.

## 1.3. Interactions entre le système endocannabinoïde et l'axe corticotrope

L'activation du SEC a une action anabolisante et participe à la survenue de désordres métaboliques et à une obésité. Le syndrome de Cushing conduit également à la survenue de telles anomalies métaboliques. Ceci soulève l'hypothèse d'interactions entre le SEC et l'axe corticotrope.

### 1.3.1. Actions du SEC sur l'axe corticotrope

#### 1.3.1.1. Arguments anatomiques

Les actions du SEC sur l'axe corticotrope nécessitent un support anatomique représenté par la mise en évidence de récepteurs CB1 fonctionnels au niveau :

- des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus (133) ;
- des cellules corticotropes de l'hypophyse (10) ;
- des cellules de la zone fasciculée des glandes surrénales (9,134).

#### 1.3.1.2. Arguments chez l'animal

##### SEC et stimulation de l'axe corticotrope

Plusieurs études ont montré que la consommation ou l'administration intracérébrale, intraveineuse ou intrapéritonéale de cannabinoïdes exogènes dans des modèles murins stimule la sécrétion d'ACTH et de cortisol (135).

Puder et *coll.* (136) montrent, chez le rat, une augmentation des concentrations plasmatiques d'ACTH et de corticostérone 45 minutes après l'injection aiguë intrapéritonéale de  $\Delta^9$ -THC (5 mg/kg). Cet effet n'est pas retrouvé chez les rats ayant préalablement subi une désafférentation hypothalamique ce qui suggère que la stimulation de la sécrétion d'ACTH et de corticostérone par le  $\Delta^9$ -THC trouve son mécanisme au niveau de l'hypothalamus.

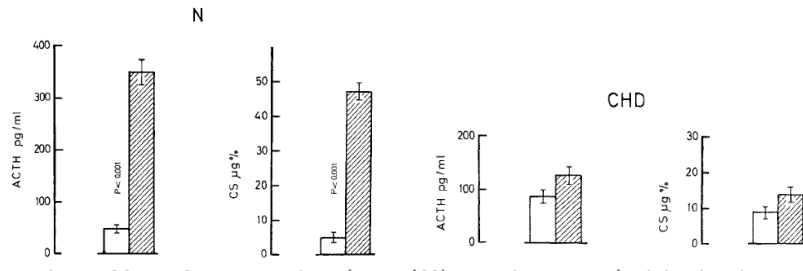


Figure 30 – ACTH et corticostérone (CS) 45 minutes après injection intrapéritonéale de  $\Delta^9$ -THC chez des rats normaux (N) et avec désafférentation hypothalamique (CHD)  
D'après Puder (136). Contrôle (barres vides) ; THC (barres grises)

Weidenfeld et coll. (137) montrent que l'administration intracérébroventriculaire aiguë de  $\Delta$ -THC (25, 50 et 150 µg) et d'Anandamide (25, 50 et 150 µg) stimule, de manière dose-dépendante, la sécrétion d'ACTH et de corticostérone 90 minutes après l'injection.

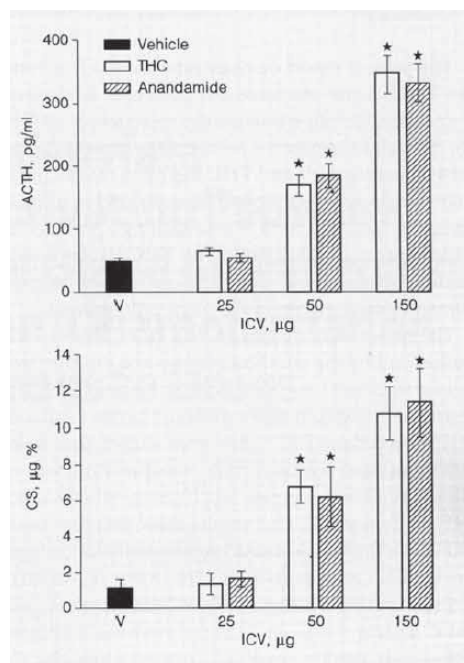


Figure 31 – Effets sur la sécrétion d'ACTH et de corticostérone (CS) 90 minutes après l'injection de doses croissantes de  $\Delta^9$ -THC et d'Anandamide  
D'après Weidenfeld (137). V : placebo ; \*  $p < 0,05$

Manzanares et coll. (138) montrent que l'administration intracérébroventriculaire aiguë de 50 µg de  $\Delta^9$ -THC est à l'origine d'un pic de sécrétion de corticostérone et d'ACTH après 60 minutes. Cet effet est atténué en cas d'administration concomitante d'un antagoniste du récepteur CB1 (SR141716A).

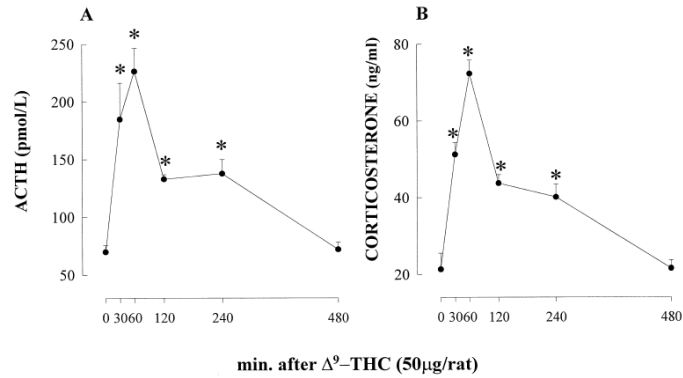


Figure 32 – Effet t de l'injection intracérébroventriculaire de 50 µg de Δ<sup>9</sup>-THC sur la sécrétion d'ACTH (A) et de corticostérone (B) chez le rat D'après Manzanares (138).  $p < 0,05$

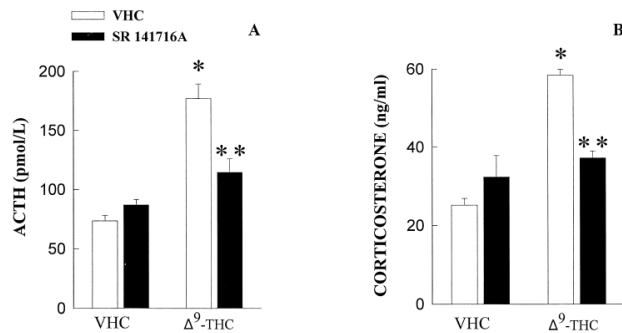


Figure 33 – Effet du Δ<sup>9</sup>-THC sur la sécrétion d'ACTH et de corticostérone chez des rats prétraités par SR141716A ou placebo D'après Manzanares (138). VHC : placebo ; SR141716A : antagoniste CB<sub>1</sub> ; \*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$

Martín-Calderón et coll. (139) montrent que l'administration intrapéritonéale aiguë d'un cannabinoïde de synthèse (HU-210 à la dose de 4, 20 et 100 µg/kg) est à l'origine d'une augmentation dose-dépendante des concentrations plasmatiques de corticostérone. Cependant, l'augmentation des concentrations plasmatiques d'ACTH est seulement retrouvée pour les doses de 4 et 20 µg/kg de HU-210.

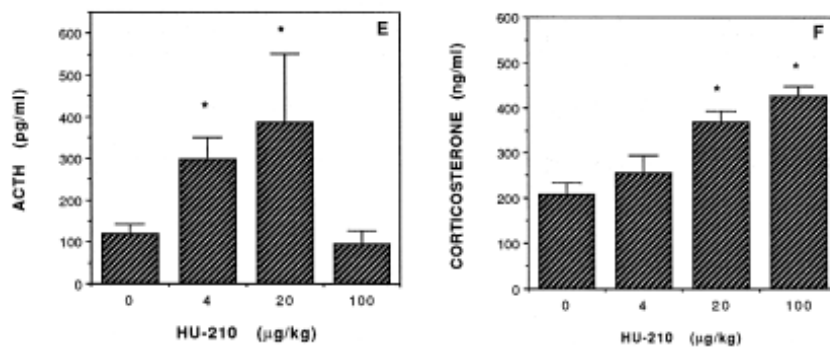


Figure 34 – Effet sur l'ACTH (E) et la corticostérone (F) 60 minutes après injection de HU-210 (cannabinoïde de synthèse) D'après Martín-Calderón (139). \*  $p < 0,05$

Zenor et coll. (140) montrent que l'administration intraveineuse aiguë d'agoniste du CB1 (Anandamide, Met-anandamide ou WIN 55212-2) est à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques de cortisol, avec un pic 20 à 40 minutes après l'injection.

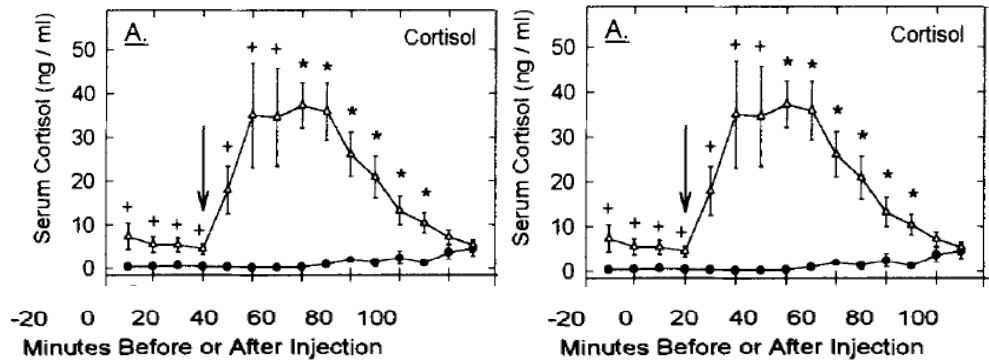


Figure 35 – Cortisol plasmatique après injection d'agoniste CB1 chez le bœuf  
D'après Zenor (140). À gauche : injection d'anandamide ; à droite : injection de  
WIN 55212-2. +  $p < 0,05$  ; \*  $p < 0,01$

### SEC et inhibition de l'axe corticotrope

Certaines études montrent à l'inverse mais de manière indirecte (en inactivant pharmacologiquement ou génétiquement le SEC) que le SEC peut inhiber l'axe corticotrope.

Chez la souris, Patel et coll. (141) montrent que l'administration aiguë à doses croissantes (0,01 à 5 mg/kg) d'un antagoniste du récepteur CB1 (SR141716A) provoque une augmentation dose-dépendante de la concentration plasmatique de corticostérone. De plus, le SR141716A potentialise la réponse corticotrope en cas de stress.

À l'inverse, l'augmentation des concentrations plasmatiques d'AEA par l'utilisation d'URB597 (inhibiteur de la FAAH, enzyme de dégradation de l'AEA) diminue l'élévation de la cortisolémie en réponse à un stress physique.

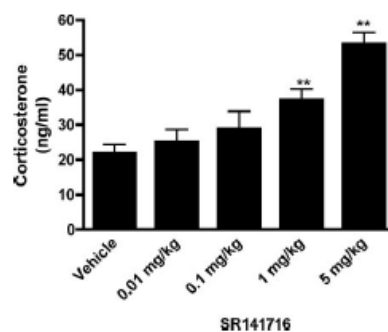


Figure 36 – Effets du SR141716A sur la concentration plasmatique de  
corticostérone chez la souris  
D'après Patel (141). \*\*  $p < 0,01$

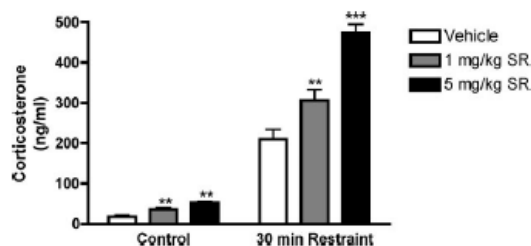


Figure 37 – Effets de SR141716A sur la sécrétion de corticostérone, sans et avec stress, chez la souris  
D'après Patel (141). SR : SR141716A ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$

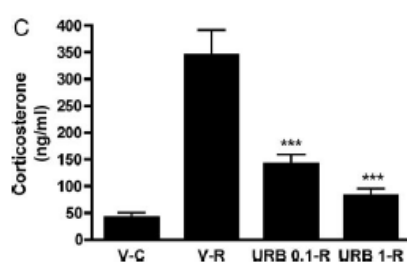


Figure 38 – Effets d'URB597 sur la sécrétion de corticostérone induite par le stress chez la souris  
D'après Patel (141). V : placebo ; C : contrôle ; R : stress ; URB : URB597 (inhibiteur de la FAAH) à la dose de 0,1 ou 1 mg/kg ; \*\*\*  $p < 0,001$

Les souris CB1<sup>-/-</sup>, invalidées pour le gène CB1, conservent un cycle nyctéméral de l'ACTH et de la corticostérone entre les phases diurnes et les phases nocturnes. Cependant l'augmentation des concentrations plasmatiques de corticostérone au moment du pic circadien (à la phase nocturne pour les souris) est plus importante chez les souris CB1<sup>-/-</sup> que chez les souris sauvages (CB1<sup>+/+</sup>) ; cette augmentation est également retrouvée pour les concentrations plasmatiques d'ACTH.

De plus, lors du freinage à la dexaméthasone à faible dose (0,02 mg/kg), les souris CB1<sup>-/-</sup> ne présentent pas de baisse de la concentration plasmatique de corticostérone ; il est même constaté une augmentation de la concentration plasmatique d'ACTH. Toutefois, les souris CB1<sup>-/-</sup>, comme les souris CB1<sup>+/+</sup>, répondent lors d'un freinage à la dexaméthasone à forte dose (0,1 mg/kg) avec une baisse significative des concentrations plasmatiques d'ACTH et de corticostérone.

Egalement, l'étude de lignées cellulaires issues des hypophyses des souris CB1<sup>-/-</sup> et CB<sup>+/+</sup> montre une augmentation plus importante de la concentration plasmatique d'ACTH après stimulation par la CRH (à la dose de  $10^{-7}$  mmol/l et  $10^{-8}$  mmol/l) et par la Forskolin® (agoniste direct de la sous-unité catalytique de l'adénylate cyclase) au sein des cultures cellulaires issues d'hypophyses de souris CB1-

/- en comparaison à celles issues d'hypophyses de souris CB1+/+.

Enfin, les souris CB1-/- présentent une expression d'ARMM de CRH au niveau des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus plus importante que les souris sauvages (142).

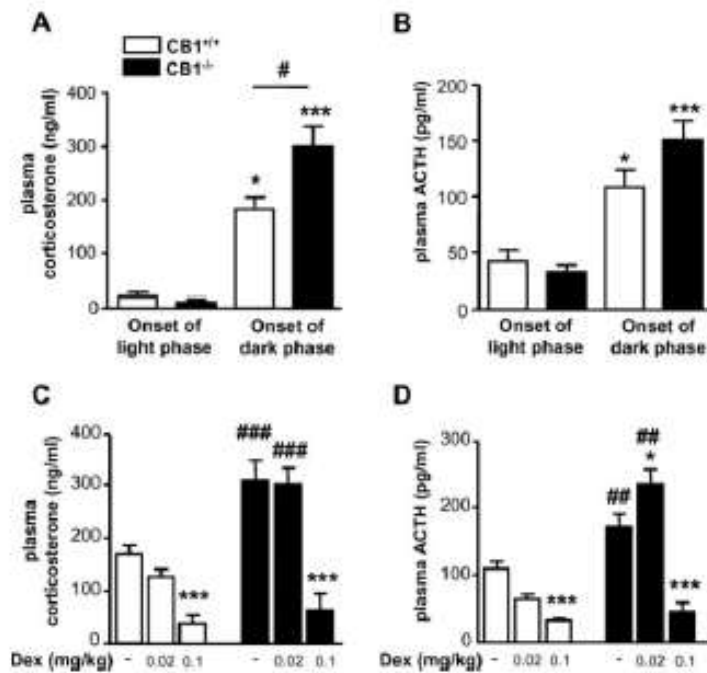


Figure 39 – Concentrations plasmatiques de corticostérone et d'ACTH chez des souris CB1-/- et CB1+/+  
D'après Cota (142). Dex : dexaméthasone ; \*  $p < 0,05$  ; \*\*\*  $p < 0,001$  ; #  $p < 0,05$  ; ##  $p < 0,01$  ; ###  $p < 0,001$

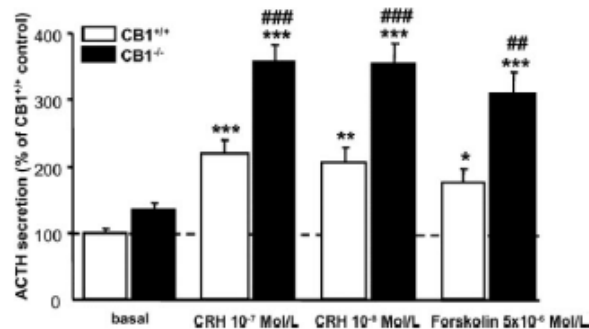


Figure 40 – Sécrétion d'ACTH des cultures cellulaires d'hypophyses de souris CB1-/- et CB1+/+ après stimulation CRH et Forskolin  
D'après Cota (142). \*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,001$  ; \*\*\*  $p < 0,0001$  ; ##  $p < 0,005$  ; ###  $p < 0,001$

Ainsi, les données chez l'animal mettent en évidence une contradiction entre l'administration aiguë de cannabinoïdes – pour laquelle un effet stimulant du SEC sur l'axe corticotrope est retrouvé, et l'inactivation génétique ou le blocage pharmacologique de CB1 – pour lesquels un effet inhibiteur du SEC sur l'axe corticotrope est mis en évidence



### 1.3.1.3. Arguments chez l'Homme

Il est démontré que la consommation ou l'administration de cannabinoïdes exogènes chez l'Homme stimule la sécrétion d'ACTH et de cortisol (135).

Ranganathan et coll. (143) ont étudié l'effet de l'administration intraveineuse de différentes doses de  $\Delta 9$ -THC chez des sujets sains et des utilisateurs de cannabis. Ils ont réalisé deux études. Dans la première étude, les sujets ont reçu du  $\Delta 9$ -THC à la dose de 0,0357 mg/kg ou 0,0714 mg/kg ou un placebo lors d'une infusion unique durant 2 minutes. Dans la seconde étude, les sujets ont reçu successivement le placebo puis le  $\Delta 9$ -THC à 0,0286 mg/kg lors d'une infusion, chacune durant 20 minutes. Ainsi, l'administration intraveineuse de  $\Delta 9$ -THC (à la dose de 0,0714 mg/kg) chez des sujets sains provoque une augmentation de la cortisolémie ( $F_{4,78} = 17,4$ ,  $p < 0,0001$ ). Cette stimulation existe également, mais de manière moins importante, chez les sujets utilisateurs fréquents de cannabis ( $F_{1,78} = 3,954$ ,  $p = 0,05$ ).

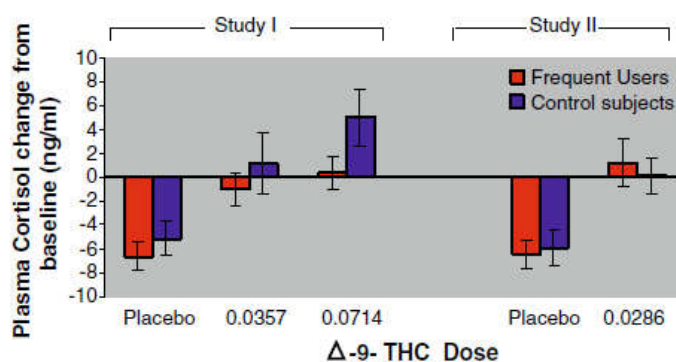


Figure 41 – Variations de la concentration plasmatique de cortisol après injection intraveineuse de  $\Delta 9$ -THC, chez des sujets sains et des utilisateurs fréquents de cannabis  
D'après Ranganathan (143).

D'Souza et coll. montrent que l'administration intraveineuse pendant 3 jours de  $\Delta 9$ -THC (2,5 ou 5 mg) est à l'origine d'une augmentation de la concentration plasmatique de cortisol chez les volontaires sains (144) et chez des sujets schizophrènes (145).

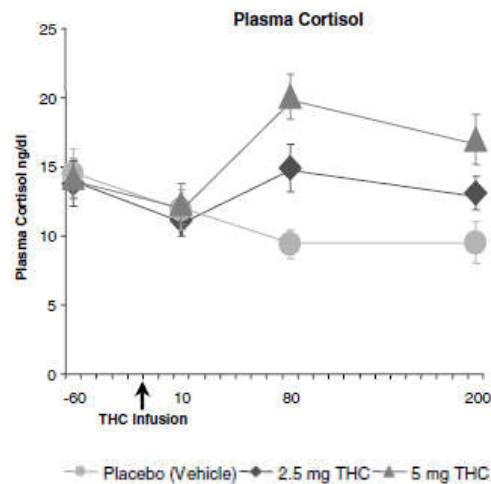


Figure 42 – Effets de l'administration intraveineuse de  $\Delta 9$ -THC sur la concentration plasmatique de cortisol chez des volontaires sains D'après D'Souza (144).

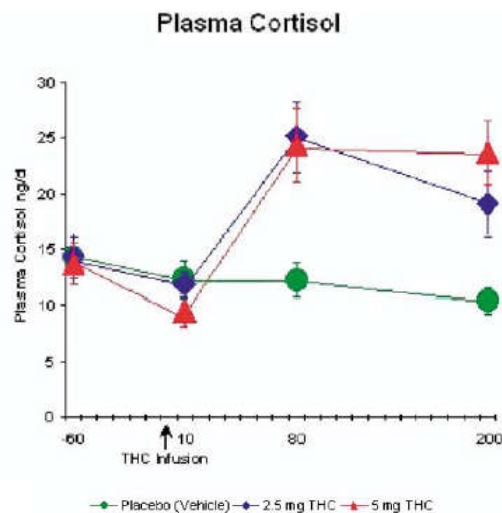


Figure 43 – Effets de l'administration intraveineuse de  $\Delta 9$ -THC sur la concentration plasmatique de cortisol chez des sujets schizophrènes D'après D'Souza (145).

Bien que toutes les études ne soient pas convergentes, il semble exister une interaction entre le SEC et l'axe corticotrope.

### 1.3.2. Actions de l'axe corticotrope sur le SEC

#### 1.3.2.1. Arguments chez l'animal

L'influence de l'axe corticotrope sur l'activité du SEC est moins étudiée. Des études réalisées montrent qu'une corticothérapie au long cours modifie le fonctionnement du SEC.

Dans un premier travail, Hill et coll. en 2005 (146) montrent chez le rat que l'administration de corticostérone (20 mg/kg) pendant 3 semaines augmente le taux de 2-AG au niveau de l'amygdale.

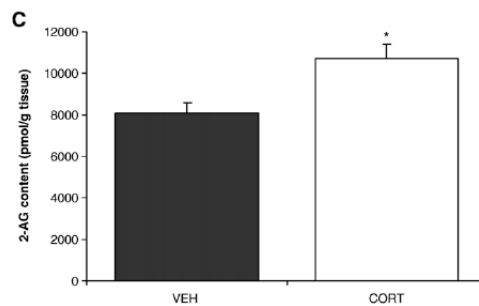


Figure 44 – Effets d'un traitement chronique par corticostérone sur le taux de 2-AG au niveau de l'amygdale  
D'après Hill (146). CORT : traitement par corticostérone (20 mg/kg pendant 3 semaines) ; VEH : placebo ; \*  $p < 0,05$

Dans un deuxième travail, ces mêmes auteurs en 2008 (147) montrent chez le rat, que la même administration de corticostérone (20 mg/kg pendant 3 semaines) est responsable d'une diminution de 45 % de la densité des récepteurs CB1 au niveau de l'hippocampe.

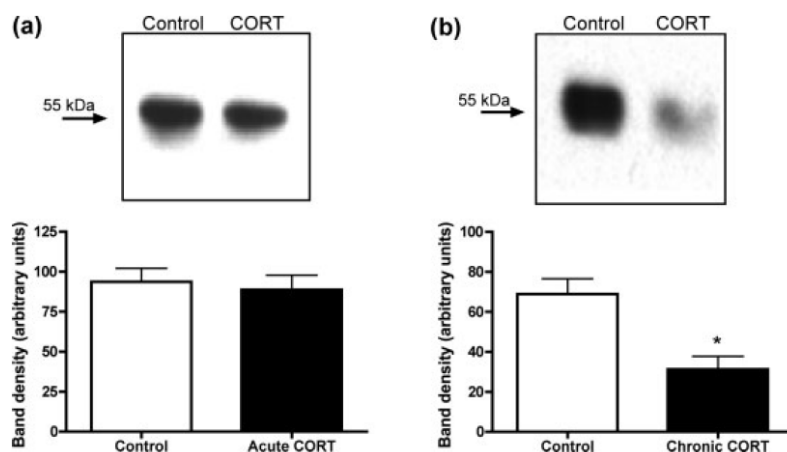


Figure 45 – Effets d'un traitement d'un jour (a) ou de 21 jours (b) par corticostérone sur l'expression hippocampique de récepteurs CB1  
D'après Hill (147). CORT ; traitement par corticostérone (20 mg/kg) ; \*  $p < 0,01$

En 2010, dans un troisième travail, Hill et coll. montrent chez le rat, une augmentation de l'AEA au niveau de l'amygdale, de l'hippocampe et de l'hypothalamus 10 minutes après l'administration sous-cutanée de corticostérone (3 ou 10 mg/kg). La rapidité de la stimulation sur la production d'AEA suggère une action des glucocorticoïdes à travers une voie non-génomique (148).

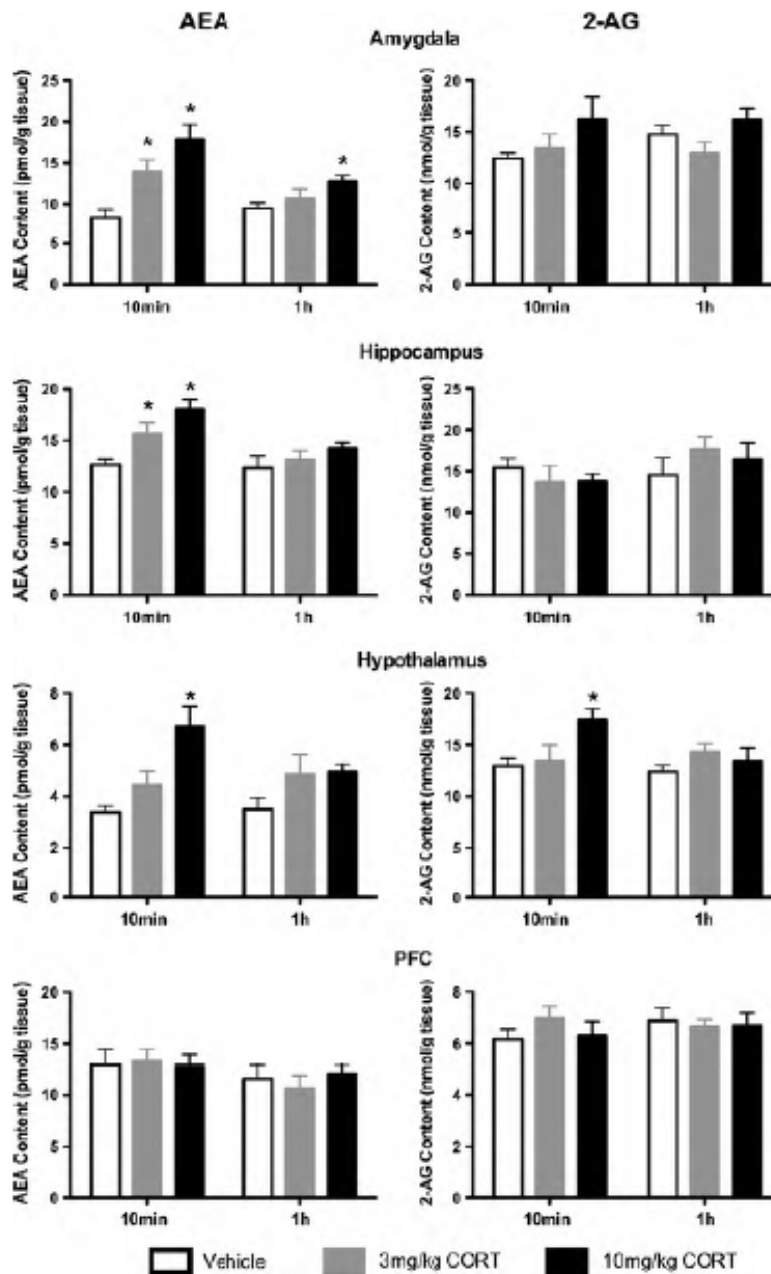


Figure 46 – Effets de la corticostérone sur le taux d'AEA au sein des structures limbiques  
D'après Hill (148). \*  $p < 0,05$

Dans les travaux de Bowles et *coll.* (149) des souris invalidées pour le gène CB1 et des souris sauvages (CB1<sup>-/-</sup> et CB1<sup>+/+</sup>) sont nourries par une boisson contenant de fortes doses de corticostérone (100 µg/ml) pendant 4 semaines. Comme attendu, elles développent toutes rapidement un syndrome métabolique. Toutefois, les souris CB1<sup>-/-</sup> ont une augmentation et une prise pondérale moins importante que les souris CB1<sup>+/+</sup>. Biologiquement, les concentrations plasmatiques d'insuline et de leptine mais également de cholestérol total, de triglycérides et d'alanine aminotransférase (ALAT) sont moins élevées chez ces souris CB1<sup>-/-</sup>.

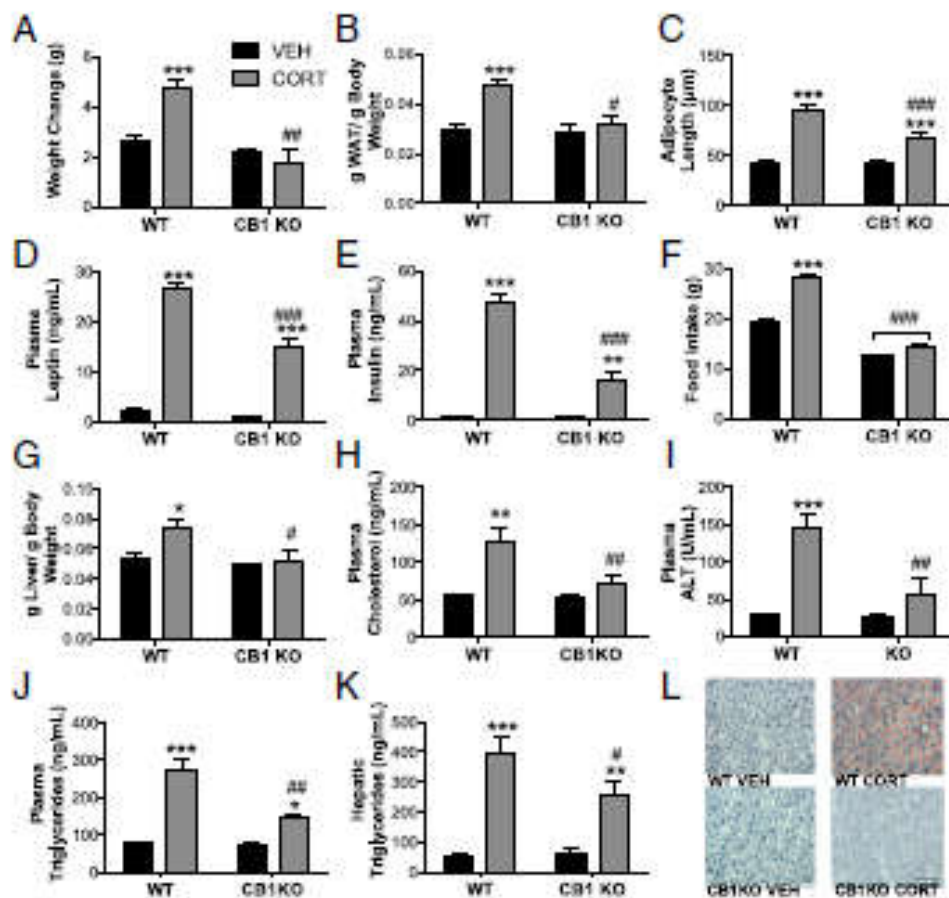


Figure 47 – Anomalies métaboliques induites par les glucocorticoïdes sont médiées par CB1

D'après Bowles (149). CORT : traitement par corticostérone (100 µg/ml) ; VEH : placebo ; poids (A) ; adiposité (B) ; taille adipocytaire (C) ; leptine (D) ; insuline (E) ; prise alimentaire (F) ; poids hépatique (G) ; cholestérol (H) ; ALAT (I) ; triglycérides plasmatiques (J) et hépatiques (K). \* p < 0,05 ; \*\* p < 0,01 ; \*\*\* p < 0,001 ; # p < 0,05 ; ## p < 0,01 ; ### p < 0,001

Avec le blocage pharmacologique de CB1, Bowles et *coll.* observent des effets semblables à ceux de l'inactivation génétique de CB1 (149). Chez la souris sauvage C57, l'administration orale d'un antagoniste central et périphérique de CB1, l'AM 251, induit une perte de poids, d'adiposité et une diminution des concentrations plasmatiques de leptine et d'insuline. L'utilisation d'un antagoniste

périphérique de CB1, l'AM6545, permet d'obtenir les mêmes résultats. À noter que la triglycéridémie est diminuée lors de l'utilisation d'AM6545, et non lors de l'utilisation d'AM251, bien que les 2 antagonistes limitent le développement de la stéatose hépatique.

Ceci suggère que l'activation périphérique de CB1 est nécessaire au développement des effets métaboliques des glucocorticoïdes et que le blocage périphérique de CB1 prévient la survenue de tels effets.

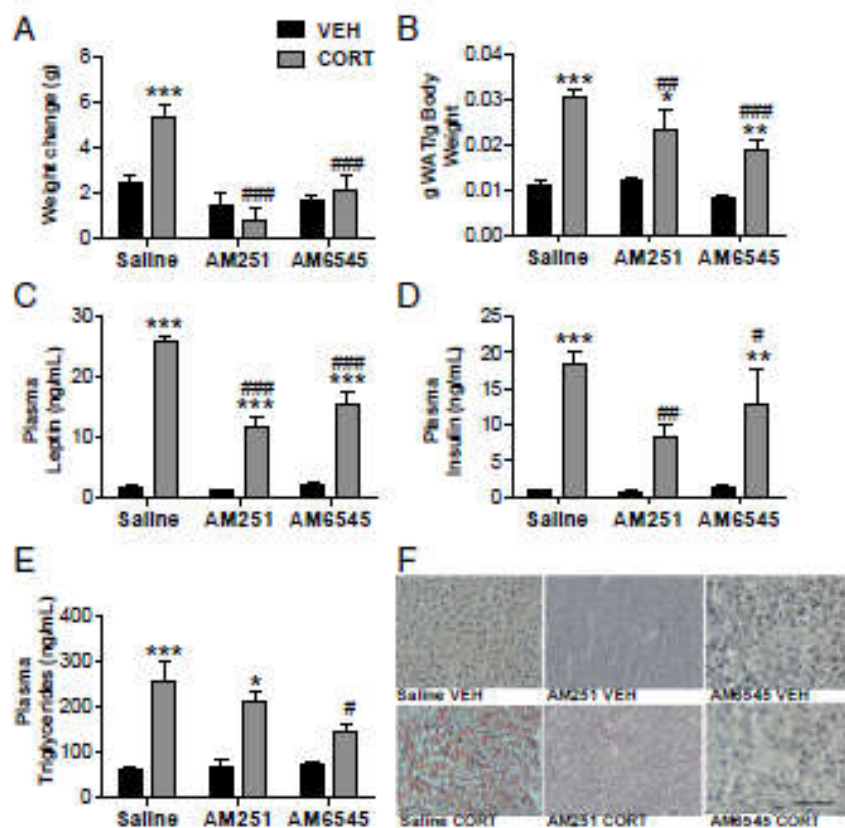


Figure 48 – Blocage pharmacologique de CB1 modulant les effets d'un traitement chronique par glucocorticoïdes  
D'après Bowles (149). CORT : traitement par corticostérone (100 µg/ml) ; VEH : placebo ; AM251 : antagoniste global CB1 ; AM6545 : antagoniste périphérique CB1. \*  $p < 0,005$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$  ; #  $p < 0,05$  ; ##  $p < 0,01$  ; ###  $p < 0,001$

Enfin, Bowles et coll. utilisent un modèle de souris dont le récepteur CB1 est inactivé au niveau hépatique uniquement (LCB1<sup>-/-</sup>) (149). Traitées par de fortes doses de corticostérone, les souris LCB1<sup>-/-</sup> présentent par rapport aux souris sauvages des concentrations plasmatiques de triglycérides et d'ALAT moins élevées et développent moins de stéatose hépatique.

Ceci indique que l'inactivation de CB1 hépatocytaire prévient la composante dyslipidémique et la stéatohépatite des complications métaboliques liées à l'excès de glucocorticoïdes.

On peut supposer que les effets des glucocorticoïdes sur l'adiposité, l'hyperleptinémie et l'hyperinsulinémie sont médiés par d'autres signalisations CB1 périphériques (tels que le tissu adipeux, les muscles, le pancréas).

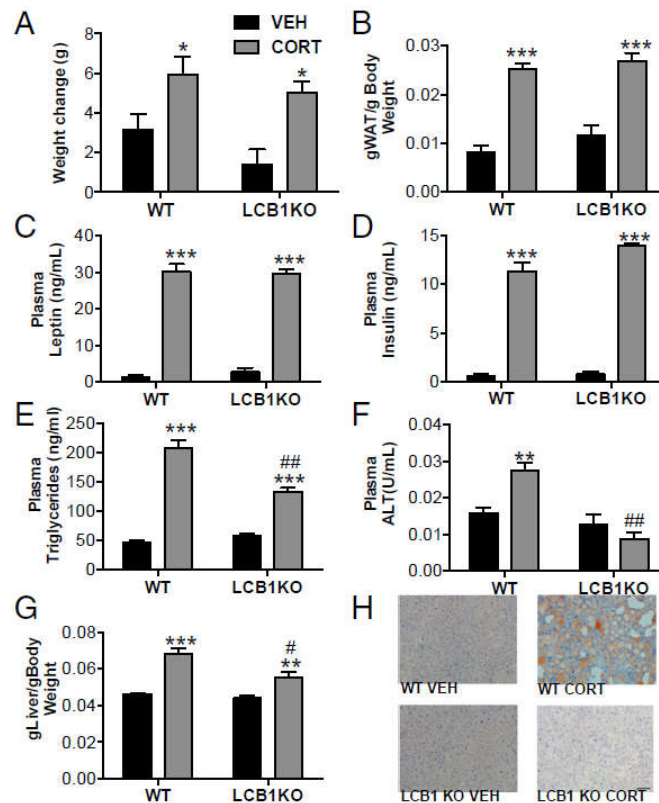


Figure 49 – Rôle du CB1 hépatocytaire chez les souris traitées par glucocorticoïdes D'après Bowles (149). CORT : traitement par corticostérone (100 µg/ml) ; VEH : placebo ; poids (A) ; adiposité (B) ; leptine (C) ; insuline (D) ; triglycérides plasmatiques (E) et hépatiques (G) ; ALAT (F). \*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$  ; #  $p < 0,05$  ; ##  $p < 0,01$

Un autre argument suggérant une action de l'axe corticotrope sur le SEC repose sur l'étude de l'activité de l'AMPK dans différents tissus. Comme précédemment décrit, les glucocorticoïdes diminuent l'activité de l'AMPK au niveau du tissu adipeux et l'augmentent au niveau du foie mais également au niveau de l'hypothalamus.

Scerif et coll. montrent en 2013 que la modulation de l'activité de l'AMPK induite par les glucocorticoïdes implique CB1. Ils comparent l'activité de l'AMPK au niveau de l'hypothalamus, du tissu adipeux et du foie chez des souris inactivées pour le récepteur CB1 (CB1<sup>-/-</sup>) et des souris sauvages. Au niveau du tissu adipeux tant sous-cutané que viscéral, avant et après traitement par 5 mg de corticostérone administré par voie sous-cutanée, l'augmentation de l'activité de l'AMPK est plus importante chez les souris CB1<sup>-/-</sup> que chez les souris sauvages. Après traitement par 5 mg de corticostérone sous-cutané, est observée une diminution chez les 2 groupes de souris de l'activité de l'AMPK adipocytaire (150).

Après un traitement par 5 mg de corticostérone sous-cutané, les souris CB1<sup>-/-</sup> ne présentent pas de prise pondérale ni d'augmentation des activités hypothalamique et hépatique de l'AMPK alors que les souris sauvages présentent une prise de poids ( $p = 0,0356$ ) et une augmentation des activités de l'AMPK hypothalamique ( $p = 0,0008$ ) et hépatique (0,004) (150).

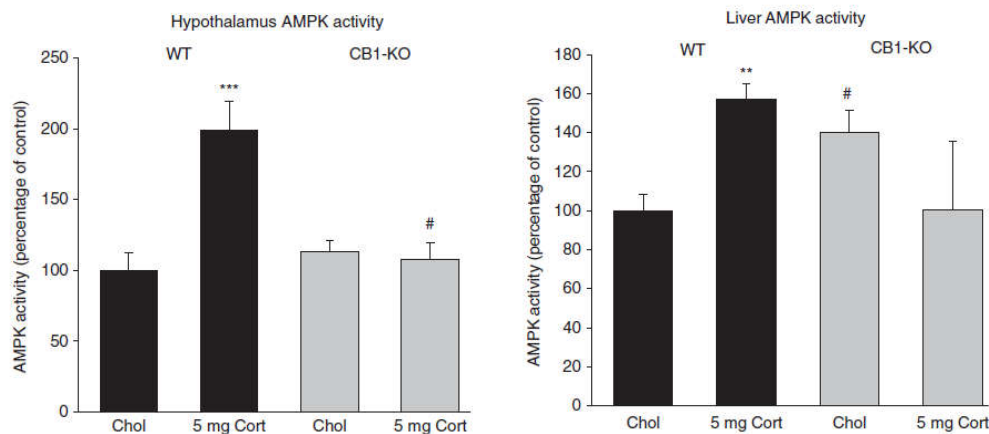


Figure 50 – Activités hypothalamique et hépatique de l'AMPK

D'après Scerif (150). CB1KO : souris CB1<sup>-/-</sup> ; WT : souris sauvages ; Chol : placebo ; Cort : traitement par corticostérone (5 mg) ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*  $p < 0,001$  ; #  $p < 0,05$



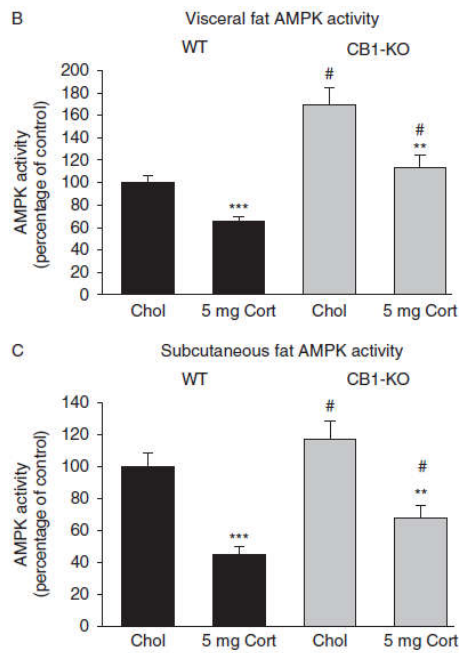


Figure 51 – Activités adipocytaires sous-cutanée et viscérale de l'AMPK  
 D'après Scerif (150). CB1KO : souris CB1<sup>-/-</sup> ; WT : souris sauvages ; Chol : placebo ; Cort : traitement par corticostérone (5 mg) ; \*\*\*  $p < 0,001$  ; #  $p < 0,05$

Ainsi, le travail de Scerif et coll. suggère que le SEC est nécessaire au développement d'une partie des effets métaboliques de l'excès en glucocorticoïdes.

Notamment, l'activité hypothalamique de l'AMPK liée à l'excès de glucocorticoïdes requiert un SEC fonctionnel (CB1). À l'inverse, les effets au niveau du tissu adipeux semblent indépendants du récepteur CB1.

### 1.3.2.2. Arguments chez l'Homme

Peu de travaux existent chez l'Homme quant à un rôle stimulant de l'axe corticotrope sur le SEC.

Heyman et coll. en 2012 étudient les modifications des concentrations d'EC circulants lors d'un effort physique intense (65 % Wmax et 75 % Vmax) et lors de la phase de récupération chez des sportifs (cyclistes). Les concentrations plasmatiques d'AEA, de PEA et d'OEA augmentent durant l'exercice et la phase de récupération. La concentration plasmatique de cortisol augmente également durant l'exercice et la récupération est corrélée à celle d'AEA ( $r = 0,60$  ;  $p < 0,05$ ) (151).

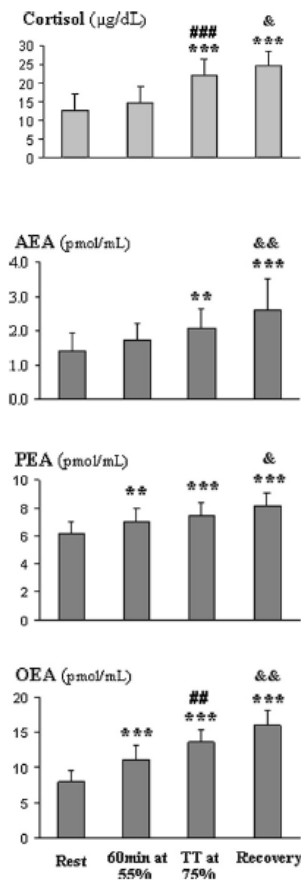


Figure 52 – Concentrations plasmatiques de cortisol, d’AEA, de PEA et d’OEA pendant l’exercice et la récupération  
D’après Heyman (151). \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ; &  $p < 0,05$ ; &&  $p < 0,01$ ; ##  $p < 0,01$ ; ###  $p < 0,001$

De plus, l’étude de Hanlon précédemment citée (75) met en évidence un rythme circadien des concentrations plasmatiques du 2-AG. Ce type de rythme biologique est unique, avec une acrophase à la mi-journée (13h00) et un nadir vers 5h00.

On peut rapprocher le rythme circadien du 2-AG de celui du cortisol (même s’ils ne sont pas strictement superposables) puisque le rythme du cortisol présente une acrophase le matin (9h00) et un nadir vers 1h00.

Le rythme de la leptine (hormone adipocytaire anorexigène) est l’inverse de celui du cortisol avec une acrophase vers 1h00 et un nadir vers 9h00. Celui de la ghréline (hormone digestive orexigène) présente une acrophase vers 1h00 et un nadir vers 22h00 ; elle a également la particularité de présenter des pics préprandiaux stimulant l’appétit et diminuant à mesure de la prise alimentaire.

*On pourrait envisager que les variations circadiennes du cortisol contribuent, au moins en partie, à celles constatées pour le 2-AG.*

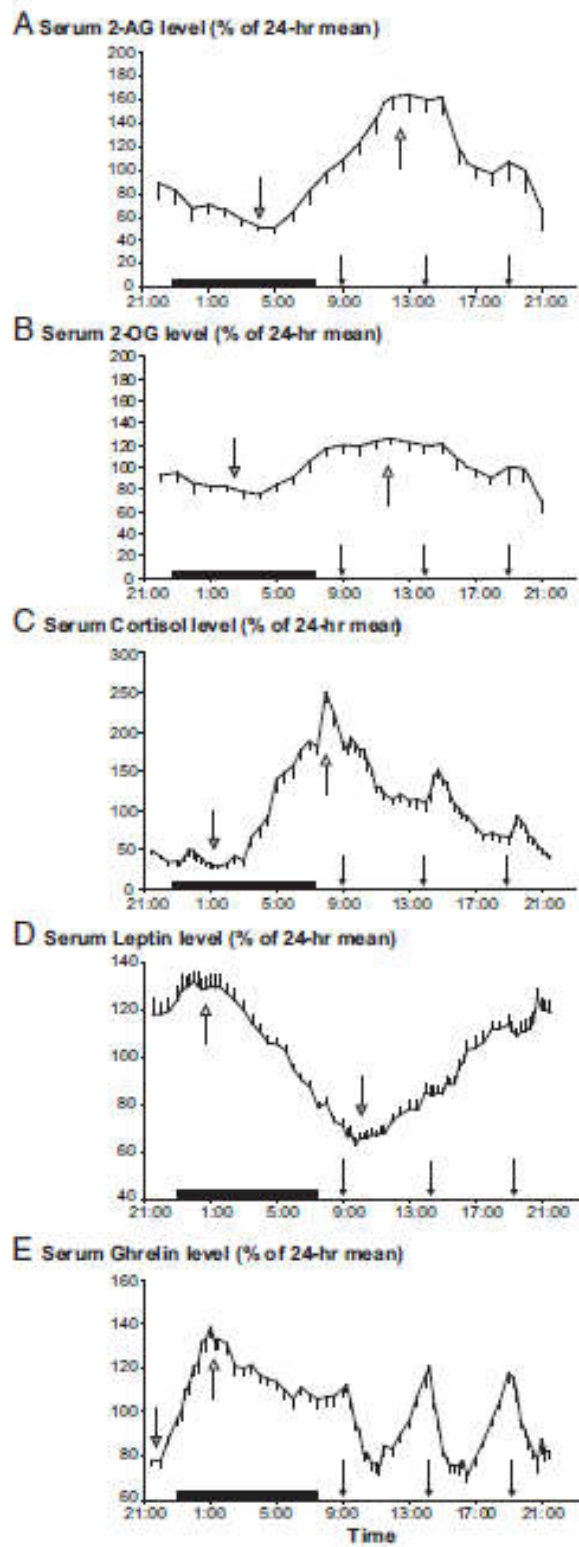


Figure 53 – Concentrations plasmatiques des 24h du 2-AG (A), du 2-OG (B), du cortisol (C), de la leptine (D) et de la ghréline (E)  
 D'après Hanlon (75). Période de sommeil (barre noire) ; nadir (flèche grise) ; acrophase (flèche blanche) ; repas de 9h00, 14h00, 19h00 (flèche noires)

## 1.4.Objectifs du travail

Compte tenu de l'effet stimulant du cortisol sur le SEC d'une part et de la responsabilité du SEC dans le développement du syndrome métabolique d'autre part, notre hypothèse est que la stimulation du SEC par le cortisol intervient dans la genèse des manifestations anthropomorphiques et métaboliques observées dans le syndrome de Cushing.

Aucune étude étayant cette hypothèse n'a à ce jour été menée chez l'Homme. L'objectif général de l'étude est de déterminer s'il existe des modifications de l'activité du SEC en fonction du statut de l'axe corticotrope d'un sujet.

Nous nous proposons d'aborder cette question par l'étude des concentrations plasmatiques d'EC (AEA, 2-AG, OEA et PEA) chez l'homme dans différentes situations pathologiques telles que le syndrome de Cushing ou l'insuffisance surrénalienne.

Nous recherchons :

- si les variations aiguës ou chroniques des concentrations plasmatiques de cortisol provoquent des fluctuations des concentrations plasmatiques d'EC en supposant qu'elles sont le reflet de l'activité du système endocannabinoïde ;
- s'il existe un cycle nyctéméral du taux circulant des EC semblable à celui du cortisol à la fois en situation physiologique et lorsqu'il existe une rupture du rythme circadien de la cortisolémie.

Une de nos approches est de déterminer si l'hypercortisolisme **chronique** du syndrome de Cushing modifie les concentrations plasmatiques d'EC. Pour ce faire, des prélèvements plasmatiques multiples seront réalisés chez des patients ayant une maladie active, après guérison, et chez des témoins obèses et non-obèses indemnes de syndrome de Cushing.

Une deuxième approche est de déterminer si des modifications aiguës de la cortisolémie modifient les concentrations plasmatiques du SEC chez l'Homme. Pour ce faire nous réaliserons des prélèvements plasmatiques multiples chez des sujets présentant une insuffisance surrénale ou corticotrope avant et après la prise d'hydrocortisone.



## **2. Méthodes**



## 2.1. Déroulement de l'étude

Il s'agit d'une étude exploratoire physiopathologique, monocentrique, qui s'est déroulée au sein du service d'endocrinologie du CHU de Bordeaux, suite à un financement de l'appel d'offres interne du CHU de Bordeaux.

Nous avons étudié les interactions entre le SEC et l'axe corticotrope dans 4 groupes de patients (« hypercortisolisme », « obèses », « témoins » et « traitement hydrocortisone ») :

1. Afin de mettre en évidence une influence de l'axe corticotrope sur le SEC, nous avons étudié des patients en hypercortisolisme ou pour lesquels les concentrations de cortisol varient dans des valeurs supra-physiologiques : ces patients ont constitué le groupe « hypercortisolisme » avant intervention.
2. Étant donné que l'obésité a une action stimulante sur le SEC et que le syndrome de Cushing entraîne une prise pondérale, nous avons constitué un groupe de sujets « obèses ».
3. Nous avons réévalué les patients en post-opératoire immédiat afin de juger de l'impact de la réduction brutale de l'hypercortisolisme (152) alors que l'excès de masse grasse engendré par l'hypercortisolisme n'est pas encore résolu (groupe « hypercortisolisme » après intervention).
4. Également, l'activité du SEC a été déterminée chez des patients hospitalisés pour un adénome hypophysaire pour lesquels les explorations usuelles n'ont pas retrouvé d'anomalie de l'axe corticotrope. Ces patients ont constitué un groupe « témoins ».
5. Enfin, nous avons effectué des mesures de l'activité du SEC au cours de variations aiguës de la cortisolémie chez des patients insuffisants surrénaliens (ou corticotropes) avant et après 20 mg d'hydrocortisone : ces patients ont constitué un groupe « traitement hydrocortisone ».



## 2.2.Recrutement des patients

Les sujets répondant aux critères d'éligibilités (inclusion et non inclusion, détaillés ci-dessous) ont été recrutés à partir des venues en consultation ou en hospitalisation au sein du service d'endocrinologie du CHU de Bordeaux.

### 2.2.1. Critères d'inclusion

Pour l'ensemble des groupes de patients :

- âge  $\geq$  18 ans,
- sujet affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

#### 2.2.1.1. Groupe « hypercortisolisme »

- Patients dont l'IMC est compris entre 18 et 40 kg/m<sup>2</sup>,
- Présentant un hypercortisolisme patent défini par (153) :
  - un freinage minute pathologique (cortisol à 8 heures supérieur à 50 nmol/l le lendemain de la prise de 1 mg de dexaméthasone à minuit),
  - une rupture qualitative et quantitative du cycle nyctéméral d'ACTH/cortisol, les valeurs de cortisol restant constamment élevées,
  - un cortisol libre urinaire supérieur à la normale (90 µg/24 heures),
- Présentant une cause chirurgicalement curable d'hypercortisolisme (adénome cortisolique traité par surrénalectomie ou maladie de Cushing traitée par chirurgie trans-sphénoïdale).

#### 2.2.1.2. Groupe « obèses »

- Patients obèses : IMC compris entre 30 et 40 kg/m<sup>2</sup>,
- Indemnes d'altérations de l'axe corticotrope, c'est-à-dire :
  - cortisol à 8 heures  $>$  250 nmol/l,
  - cortisol libre urinaire des 24 heures et freinage minute à la dexaméthasone normaux, éliminant un hypercortisolisme.

#### 2.2.1.3. Groupe « témoins »

- Patients non obèses (IMC entre 18 et 30 kg/m<sup>2</sup>),
- Présentant une tumeur hypophysaire n'altérant pas la production de cortisol,
- Pour lesquels un bilan corticotrope est usuellement prescrit.

#### 2.2.1.4. Groupe « traitement hydrocortisone »

- Patients non obèses (IMC entre 18 et 30 kg/m<sup>2</sup>),
- Présentant une insuffisance surrénalienne primitive ou corticotrope : cortisol effondré sur le nycthémère,
- Pour lesquels une thérapie substitutive par hydrocortisone est obligatoire.

#### 2.2.2. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion dans l'étude menée pour cette thèse sont les suivants :

- patients ayant des troubles du comportement alimentaire, des troubles dépressifs majeurs ou des affections psychiatriques en dehors de ceux s'intégrant dans le syndrome de Cushing,
- consommation de cannabis, alcoolisme ou toxicomanie,
- tabagisme actif,
- patients traités par corticothérapie en dehors de l'hydrocortisone,
- grossesse ou allaitement,
- patient opéré pour obésité,
- patients dans l'incapacité de s'assumer et ne bénéficiant pas d'un soutien social ou familial suffisant,
- pathologie engageant le pronostic vital à court terme,
- les situations qui selon l'investigateur pourraient interférer avec la participation optimale à l'étude ou constituer un risque particulier pour le sujet.

### 2.3.Critères de jugement

L'évaluation de l'activité périphérique du SEC chez l'Homme repose sur la mesure des concentrations plasmatiques des endocannabinoïdes. Les concentrations de quatre ligands du SEC – AEA, 2-AG, OEA et PEA – sont déterminées par spectrométrie de masse. L'unité Inserm Avenir « Régulation de la balance énergétique et obésité » (Neurocentre Magendie, Bordeaux) a réalisé ces dosages.

Cette méthode de dosage des EC nécessite certaines étapes (154,155) :

- tout d'abord, l'extraction des EC demande une homogénéisation du plasma d'intérêts dans du chloroforme/méthanol/Tris-HCl 50 mM pH 7,5 (2 :1 :1, V/V) contenant les standards internes deutérés (AEA-d8, 2-AG-d5, PEA-d4 et OEA-d2) ;
- ensuite, l'extrait lipidique obtenu est purifié par chromatographie en phase liquide en colonne ouverte de silice éluées avec des concentrations croissantes de méthanol dans le chloroforme. Les fractions contenant AEA, 2-AG, OEA et PEA sont obtenues en éluant la colonne de silice avec du chloroforme/méthanol (9 :1, V/V) et concentrés à l'aide d'un évaporateur de flux d'azote afin d'éviter l'oxydation des endocannabinoïdes ;
- enfin, les échantillons sont analysés et quantifiés par une spectrométrie de masse triple quadropôle couplé à une chromatographie liquide (LC-MSMS). L'appareil utilisé est un TSQ Quantum (Thermo-Finnigan) équipé avec une source APCI (ionisation chimique à pression atmosphérique) et fonctionnant en mode positif. Les quantités d'EC sont exprimées en pmol/ml de sang après dilution isotopique à l'aide d'une courbe de calibration.

Cette méthode est suffisamment sensible, linéaire et reproductible pour permettre le dosage des EC dans le plasma humain (Tableau 3).

Tableau 3 – Table de validation de la méthode

LD : limite de détection ; LQ : limite de quantification ; linéarité (n = 6) et concentration exprimées en pmol. La précision est exprimée par le pourcentage du coefficient de variation des mesures tandis que l'exactitude correspond à la différence entre la valeur mesurée et la valeur réelle en pourcentage (n = 3).

Composé	LD (n=6)	LQ (n=6)	Linéarité (n=6)	r <sup>2</sup> (n=6 ± SEM)	Récupération		Intraessai			Interessai		
					Niveaux	Recuperation (n=2 ± SEM)	Niveaux	Précision (n=3)	Exactitude (n=3 ± SD)	Niveaux	Précision (n=3)	Exactitude (n=3 ± SD)
2AG	0,1	0,3	1,5-30000	0,9995 ± 0,0002	15	100,6 ± 19,2	1,5	8,87	106,22 ± 9,42	1,5	15,87	110,17 ± 17,48
					150	94,0 ± 2,5	7,5	4,19	99,66 ± 4,18	7,5	4,1	120,97 ± 4,96
					1500	92,8 ± 3,9	37,5	0,76	96,00 ± 0,73	37,5	2,62	121,39 ± 3,18
AEA	0,03	0,03	0,06-750	0,9989 ± 0,0001	0,3	68,6 ± 18,2	0,06	10,35	106,86 ± 11,06	0,06	23,78	91,80 ± 21,83
					3	79,6 ± 14,3	0,3	17,73	101,44 ± 17,98	0,3	4,56	108,55 ± 4,95
					30	93,2 ± 3,9	1,5	2,48	99,90 ± 2,47	1,5	3,05	107,43 ± 3,28
OEA	0,03	0,03	0,6-300	0,9992 ± 0,0002	0,3	115,9 ± 18,9	0,6	16,59	132,85 ± 22,03	0,6	8,78	126,04 ± 11,06
					3	137,4 ± 3,2	3	9,26	98,70 ± 9,14	3	3,47	121,88 ± 4,22
					30	114,9 ± 4,3	15	4,03	104,46 ± 4,21	15	5,63	110,40 ± 6,21
PEA	0	0	0,6-3000	0,9986 ± 0,0006	0,3	83,5 ± 20,7	0,6	42,79	90,65 ± 38,79	0,6	35,51	71,20 ± 25,28
					3	109,6 ± 10,4	3	18,29	97,92 ± 17,91	3	4,66	86,74 ± 4,04
					30	102,3 ± 3,8	15	1,88	90,27 ± 1,70	15	1,82	96,56 ± 1,77
							75	0,84	98,25 ± 0,82	75	1,72	101,91 ± 1,75

### 2.3.1. Critère d'évaluation principal

Le critère de jugement principal déclaré de cette étude exploratoire était la concentration de 2-AG dans le sang.

Les prélèvements en vue du dosage du 2-AG ont été réalisés sur tube EDTA de 5 ml puis les tubes ont été centrifugés. Après centrifugation, le plasma a été conservé à -80 °C avant transfert dans l'unité INSERM Avenir « Régulation de l'équilibre énergétique et obésité » pour dosage centralisé de tous les prélèvements en un temps.

Les dosages d'endocannabinoïdes ont été réalisés en insu sans que le laboratoire ne connaisse le groupe auquel appartient le prélèvement ni la période de prélèvement (avant ou après intervention ou traitement).

Les tubes ont été anonymisés selon le système ci-dessous et transmis pour le dosage des endocannabinoïdes.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
T0	C	J	Q	Y	Z	H	V	S	U	W
T1	Q	N	B	G	V	K	P	U	X	H
T2	V	G	S	M	L	C	Z	D	B	Q
T3	K	H	L	R	I	Y	W	Q	S	J
T4	E	D	C	Z	K	B	U	M	W	R
T5	C	L	M	A	D	T	G	I	Y	O
T6	A	K	J	F	S	Z	T	C	E	D

Figure 54 – Exemple d'étiquette de tube  
Pour le patient 01, prélèvement T1 : tube noté QN.

Pour les groupes « hypercortisolisme » (avant et J5 post-chirurgie), « obèses » et « témoins », le dosage du 2-AG a été effectué par prélèvements sanguins à jeun à 8 heures ± 1 heure, 12 heures ± 1 heure, 16 heures ± 1 heure, 20 heures ± 1 heure, minuit ± 1 heure et 4 heures ± 1 heure.

Pour le groupe « traitement hydrocortisone », le dosage du 2-AG a été effectué par prélèvements sanguins à jeun à 7 heures 30 ± 1 heure, 8 heures ± 1 heure, 9 heures ± 1 heure, 10 heures ± 1 heure, 16 heures ± 1 heure.

### 2.3.2. Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires déclarés étaient la concentration d'AEA, d'OEA et de PEA. Mais il convient de préciser que, dans le cadre de cette étude exploratoire, les quatre EC sont d'importance égale.

Les méthodes de prélèvement et de dosage ont été identiques à celles décrites pour le 2-AG. Leur concentration s'exprime en pmol/ml de sang après dilution isotopique. Le dosage des endocannabinoïdes plasmatiques a été réalisé en insu par rapport à la période (avant ou après l'intervention) ainsi qu'en insu par rapport au groupe d'inclusion.

### 2.3.3. Autres variables recueillies

De façon à identifier des conditions susceptibles de modifier l'activité du système endocannabinoïde, seront également mesurés :

- Indice de masse corporelle (IMC), rapport du poids corporel en kg, divisé par la taille en m<sup>2</sup>. Le poids et la taille ont été mesurés le matin à jeun, chez un patient en sous-vêtements avec balance ayant une portée de 200 kg et une graduation de 100 g et la taille a été mesurée sur une toise murale graduée en cm.
- Périmètre abdominal (en cm), mesuré par l'investigateur par un mètre ruban passant entre les épines iliaques antéro-supérieures et la dernière côte, chez un patient debout en sous-vêtements, lors de chaque évaluation.
- Pression artérielle systolique et diastolique (en mmHg), mesurée par l'investigateur par un tensiomètre par méthode oscillométrique.
- Glycémie à jeun (GAJ), hémoglobine glyquée (HbA1c), taux de HDL cholestérol (HDL), triglycérides (TG), LDL cholestérol (LDL) déterminés sur un prélèvement sanguin réalisé après 12h de jeun et exprimés en mmol/l.
- Concentrations plasmatiques à jeun d'insuline exprimées en µUI/ml, réalisées par des dosages IRMA. Les prélèvements ont été réalisés le matin après 12h de jeûne. Les prélèvements ont été réalisés sur tube EDTA de 5 ml et analysés au laboratoire de médecine nucléaire du CHU de Bordeaux.
- Estimation de l'insulinorésistance par calcul du HOMA-IR (*homeostatic model assessment of insulin resistance*) d'après la formule de Matthews (156) :

$$\text{Insulinémie à jeun (en } \mu\text{Ui/ml)} \times \text{Glycémie à jeun (mmol/l)} / 22,5$$

- Concentration plasmatique du cortisol, exprimée en nmol/L (norme à 8 heures : 200-700 nmol/l). Les dosages ont été effectués au laboratoire de médecine nucléaire du CHU de Bordeaux selon la méthode R.I.A.

*Pour les groupes « hypercortisolisme » (avant et J5 post-chirurgie), « obèses » et « témoins », le dosage du cortisol a été effectué par prélèvements sanguins à jeun à 8 heures ± 1 heure, 12 heures ± 1 heure, 16 heures ± 1 heure, 20 heures ± 1 heure, minuit ± 1 heure et 4 heures ± 1 heure.*

*Pour le groupe « traitement hydrocortisone », le dosage du cortisol a été effectué par prélèvements sanguins à jeun à 7 heures 30 ± 1 heure, 8 heures ± 1 heure, 9 heures ± 1 heure, 10 heures ± 1 heure, 16 heures ± 1 heure.*

## 2.4. Analyse statistique

La gestion et le traitement des données ont été réalisés par l'Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche Clinique et Epidémiologique du CHU de Bordeaux (USMR).

### 2.4.1. Calcul de la taille d'étude

Compte tenu du caractère exploratoire de cette étude et de l'absence de travaux antérieurs décrivant les variations des concentrations d'endocannabinoïdes, le nombre de patients à inclure n'a pu être basé sur un calcul statistique. Nous avons prévu d'inclure 10 patients par groupe.

### 2.4.2. Méthodes statistiques employées

#### 2.4.2.1. Description des patients dans l'étude

Les caractéristiques à l'inclusion des patients ont été décrites, pour chacun des groupes. Les variables qualitatives ont été présentées en termes d'effectif et de pourcentage. Les variables quantitatives ont été décrites en termes d'effectif, moyenne, écart-type, médiane, minimum et maximum.

Les concentrations plasmatiques de cortisol ont de plus été décrites par : valeur moyenne, Cmax, Tmax, Cmin et Tmin.

La comparaison des paramètres métaboliques entre les groupes « hypercortisolisme » avant intervention, « obèses », « témoins » et « traitement hydrocortisone » a été effectuée par un test de comparaison non paramétrique (test de Kruskal-Wallis) après réalisation d'une analyse par ANOVA. Cette analyse a également été effectuée pour comparer les paramètres métaboliques entre les groupes « hypercortisolisme » avant intervention et « hypercortisolisme » après intervention.



#### 2.4.2.2. Objectif principal

Comparaison des concentrations plasmatiques d'EC de patients présentant un hypercortisolisme à celles de patients contrôles « obèses » et à ceux de patients « témoins » :

- Les concentrations plasmatiques en 2-AG ont été décrites à chaque temps pour chacun des groupes en termes d'effectif, moyenne, écart-type, médiane, minimum et maximum. Les concentrations plasmatiques en 2-AG ont de plus été décrites par : valeur moyenne, Cmax, Tmax, Cmin et Tmin.
- La valeur moyenne des valeurs observées de 2-AG par individu a été utilisée en lieu et place de l'AUC. Ceci correspond à la même chose car les mesures sont prises avec les mêmes écarts de temps. Ainsi :

$$AUC/20h = 5 \times \text{valeur moyenne.}$$

Les analyses ont été réalisées à la fois sur les valeurs brutes comme sur les valeurs exprimées en % de variation individuelle (c'est-à-dire  $100 \times \text{valeur brute} / \text{moyenne des valeurs brutes}$ ).

- La comparaison entre les groupes a porté sur la valeur moyenne du dosage en 2-AG par un test non paramétrique (test de Wilcoxon) après réalisation d'une analyse par ANOVA.

#### 2.4.2.3. Objectifs secondaires

Evaluer l'effet d'une variation de la cortisolémie sur les concentrations plasmatiques d'EC chez un même patient, en comparant les concentrations plasmatiques d'EC avant et après traitement chirurgical d'un hypercortisolisme :

- Les concentrations plasmatiques en 2-AG ont été décrites à chaque temps pour chacun des groupes en termes d'effectif, moyenne, écart-type, médiane, minimum et maximum. Les concentrations plasmatiques en 2-AG ont de plus été décrites par : valeur moyenne, Cmax, Tmax, Cmin et Tmin.
- La comparaison entre les groupes a porté sur la valeur moyenne du dosage en 2-AG par un test non paramétrique (test de Wilcoxon) après réalisation d'une analyse par ANOVA.

Détermination de l'existence d'un cycle nyctéméral des endocannabinoïdes :

- Les concentrations plasmatiques en 2-AG ont été décrites à chaque temps pour chacun des groupes en termes d'effectif, moyenne, écart-type, médiane, minimum et maximum. Les concentrations plasmatiques en 2-AG ont de plus été décrites par : valeur moyenne, Cmax, Tmax, Cmin et Tmin.

Évaluer l'effet d'une variation de la cortisolémie sur les concentrations plasmatiques d'EC chez un même patient, en comparant les concentrations plasmatiques d'EC avant et après apport de 20 mg d'hydrocortisone 20 mg :

- Les concentrations plasmatiques en 2-AG ont été décrites à chaque temps pour chacun des groupes en termes d'effectif, moyenne, écart-type, médiane, minimum et maximum. Les concentrations plasmatiques en 2-AG ont de plus été décrites par : valeur moyenne, Cmax, Tmax, Cmin et Tmin.

Les analyses décrites dans l'objectif principal et les objectifs secondaires ci-dessus ont également été réalisées sur les trois autres EC mesurés (AEA, OEA, PEA).

En raison de la multiplicité des tests statistiques réalisés pour les critères principaux et secondaires (3 tests respectivement pour 2AG, AEA, OEA et PEA), le seuil de significativité est ramené à :

$$0,004265 (=1-(1-0,05)/12).$$

En raison de la dispersion des valeurs, les médianes ont été utilisées pour l'expression et l'analyse des résultats.

## 2.5.Aspects éthiques et réglementaires

Cette recherche a été réalisée en conformité avec la loi n° 2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1<sup>er</sup> mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site <http://www.wma.net/en/10home/index.html>).

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) et l'autorisation de l'ANSM.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé dans le respect de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

### **3. Résultats**



### 3.1. Description de la population

Quarante patients ont été inclus dans l'étude :

- 9 patients dans le groupe « hypercortisolisme » avant intervention,
- 10 dans le groupe « obèses »,
- 10 dans le groupe « témoins »,
- 11 dans le groupe « traitement hydrocortisone »,
- 7 patients dans le groupe « hypercortisolisme » après intervention. Ces patients sont issus du groupe « hypercortisolisme » avant intervention mais deux d'entre eux n'ayant pas été guéris par la chirurgie hypophysaire, ont été exclus à posteriori du groupe « après intervention ». Le délai moyen entre la chirurgie et l'évaluation post-opératoire a été de  $5,3 \pm 1,3$  jour.

#### 3.1.1. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de la population des groupes de l'étude sont présentées dans les tableaux 4 et 5.

Au sein du groupe « hypercortisolisme » avant intervention, huit des neuf patients sont atteints d'une maladie de Cushing et un patient présente un adénome surrénalien cortisolique. Un seul patient est de sexe masculin. L'âge est de 47 ans [39-67]. Le poids est de 63 kg [52-91], l'IMC est de  $25 \text{ kg/m}^2$  [21-38] et le tour de taille est de 92 cm [81-121]. Sept patients sont hypertendus (77,8 %). Cinq patients sont diabétiques (55,6 %).

Au sein du groupe « hypercortisolisme » après intervention, six des sept patients sont atteints d'une maladie de Cushing et un patient présente un adénome surrénalien cortisolique. Un seul patient est de sexe masculin (14,2 %). L'âge est de 43 ans [39-67]. Le poids est de 63 kg [52-94], l'IMC est de  $26 \text{ kg/m}^2$  [21-39] et le tour de taille est de 100 cm [100-120]. Sept patients sont hypertendus (77,8 %). Cinq patients sont diabétiques (55,6 %).

Au sein du groupe « obèses », un seul patient est de sexe masculin (10 %). L'âge est de 54 ans [38-62]. Le poids est de 102 kg [95-113], l'IMC est de 38 kg/m<sup>2</sup> [35-40] et le tour de taille est de 115 cm [100-120]. Cinq patients sont hypertendus (50 %). Aucun n'est diabétique.

Au sein du groupe « témoins », six patients sont acromégales, deux sont porteurs d'un adénome hypophysaire non fonctionnel et deux d'un adénome somato-lactotrope. Parmi les six patients acromégales, quatre sont contrôlés (trois après chirurgie sans traitement médicamenteux, un par Somavert, antagoniste du récepteur de la GH, après chirurgie), deux sont non contrôlés avec des IGF1 à 2,4 N conduisant à reprendre un traitement par Somavert pour l'un et à un changement de traitement d'analogie de la somatostatine pour le Somavert pour l'autre. Parmi les deux patients atteints d'un adénome somato-lactotrope, les deux sont contrôlés (un sans traitement, l'autre avec un traitement par Dostinex, agoniste dopaminergique). Quatre patients sont de sexe masculin (40 %). L'âge est de 50 ans [27-83]. Le poids est de 76,7 kg [51-114] et l'IMC est de 28 kg/m<sup>2</sup> [20-32]. Le tour de taille est de 91 cm [70-101]. Quatre patients sont hypertendus (36,4 %). Trois patients sont diabétiques (27,3 %).

Au sein du groupe « traitement hydrocortisone », l'insuffisance surrénale est secondaire à une surrénalectomie bilatérale chez trois patients, liée à une maladie d'Addison chez quatre patients. Deux patients présentent des causes plus rares d'insuffisance surrénale (un syndrome 3A, un bloc en 21-hydroxylase). Une patiente présente une insuffisance surrénale secondaire un hématome surrénalien droit associé à une surrénalectomie gauche. Un patient a une insuffisance corticotrope secondaire à une chirurgie et radiothérapie hypophysaires pour craniopharyngiome.

Six patients sont de sexe masculin (54,5 %). L'âge est de 42 ans [22-64]. Le poids est de 70 kg [43-91], l'IMC est de 22 kg/m<sup>2</sup> [17-32] et le tour de taille est de 99 cm [70-101]. Deux patients sont hypertendus (18,2 %). Aucun n'est diabétique.

Tableau 4 – Caractéristiques cliniques de la population  
d.m. : donnée manquante ; TA : tension artérielle

Variable		hypercortisolisme avant intervention	hypercortisolisme après intervention	Obèses	Témoins	Traitement Hydrocortisone
Poids	n	9	7	10	10	11
	Moyenne (écart-type)	68.8 (14.5)	71.7 (16.0)	103.1 (6.8)	76.7 (18.1)	67.6 (16.9)
	Médiane (Q1 ; Q3)	63 (61 ; 85)	63 (60 ; 87)	102 (97 ; 110)	81 (63 ; 85)	70 (51 ; 85)
	Min ; Max	52 ; 91	52 ; 94	95 ; 113	51 ; 114	43 ; 91
IMC	n	9	7	10	10	11
	Moyenne (écart-type)	27.2 (6.0)	28.9 (6.6)	37.4 (1.8)	26.9 (3.7)	23.4 (5.0)
	Médiane (Q1 ; Q3)	25 (23 ; 33)	26 (23 ; 35)	38 (36 ; 39)	28 (24 ; 29)	22 (19 ; 28)
	Min ; Max	21 ; 38	21 ; 39	35 ; 40	20 ; 32	17 ; 32
Tour de taille	n (d.m.)	8 (1)	5 (2)	9 (1)	9 (1)	6 (5)
	Moyenne (écart-type)	98.0 (15.8)	96.4 (16.1)	112.2 (7.1)	89.0 (13.2)	90.5 (14.8)
	Médiane (Q1 ; Q3)	92 (86 ; 114)	100 (86 ; 102)	115 (108 ; 117)	91 (80 ; 100)	99 (73 ; 101)
	Min ; Max	81 ; 121	76 ; 118	100 ; 120	68 ; 105	70 ; 101
TA systolique	n	9	7	10	10	11
	Moyenne (écart-type)	131.8 (22.9)	119.9 (19.5)	129.7 (13.2)	124.0 (18.8)	119.0 (19.2)
	Médiane (Q1 ; Q3)	134 (120 ; 137)	115 (103 ; 136)	130 (122 ; 133)	122 (113 ; 140)	119 (95 ; 137)
	Min ; Max	96 ; 171	103 ; 156	111 ; 157	91 ; 153	90 ; 145
TA diastolique	n	9	7	10	10	11
	Moyenne (écart-type)	75.4 (11.0)	73.1 (5.3)	77.7 (13.2)	75.7 (11.8)	77.4 (13.0)
	Médiane (Q1 ; Q3)	74 (67 ; 83)	75 (67 ; 77)	80 (69 ; 87)	77 (68 ; 80)	84 (70 ; 86)
	Min ; Max	62 ; 96	66 ; 80	51 ; 98	55 ; 101	55 ; 94



Tableau 5 – Évaluation métabolique de la population  
d.m. : donnée manquante

Variable		hypercortisolisme avant intervention	hypercortisolisme après intervention	Obèses	Témoins	Traitement Hydrocortisone
Glycémie	n	9	7	10	10	11
	Moyenne (écart-type)	5.27 (1.62)	4.31 (0.79)	5.12 (0.52)	5.42 (1.35)	4.09 (0.58)
	Médiane (Q1 ; Q3)	4.90 (4.30 ; 6.90)	4.30 (3.80 ; 4.50)	5.15 (4.90 ; 5.40)	5.10 (4.50 ; 5.50)	4.20 (3.70 ; 4.40)
	Min ; Max	3.30 ; 7.70	3.40 ; 5.90	4.00 ; 5.80	4.20 ; 8.40	3.20 ; 5.22
HbA1c	n (d.m.)	9	7	10	10	10 (1)
	Moyenne (écart-type)	6.62 (2.07)	5.81 (0.80)	5.74 (0.41)	5.68 (1.19)	5.31 (0.41)
	Médiane (Q1 ; Q3)	6.00 (5.60 ; 7.10)	5.70 (5.20 ; 6.10)	5.70 (5.30 ; 6.10)	5.40 (4.90 ; 5.50)	5.25 (5.10 ; 5.80)
	Min ; Max	4.50 ; 11.70	4.90 ; 7.40	5.20 ; 6.30	4.50 ; 7.90	4.70 ; 5.90
Insuline	n (d.m.)	8 (1)	7	10	10	11
	Moyenne (écart-type)	12.31 (10.86)	13.00 (14.53)	12.66 (6.13)	5.91 (3.15)	5.71 (4.02)
	Médiane (Q1 ; Q3)	8.80 (5.35 ; 13.95)	7.20 (5.70 ; 15.50)	11.70 (9.30 ; 19.40)	5.45 (3.10 ; 8.40)	4.70 (2.80 ; 6.70)
	Min ; Max	4.80 ; 37.50	4.30 ; 44.90	4.80 ; 21.70	2.30 ; 10.90	2.30 ; 13.40
HDL cholestérol	n	9	7	10	10	11
	Moyenne (écart-type)	1.53 (0.46)	1.17 (0.32)	1.32 (0.20)	1.19 (0.23)	1.50 (0.37)
	Médiane (Q1 ; Q3)	1.49 (1.13 ; 1.73)	1.11 (0.90 ; 1.54)	1.34 (1.15 ; 1.42)	1.19 (1.00 ; 1.36)	1.58 (1.12 ; 1.74)
	Min ; Max	1.05 ; 2.33	0.81 ; 1.61	1.01 ; 1.71	0.86 ; 1.59	0.95 ; 2.12
LDL cholestérol	n (d.m.)	9	6 (1)	10	10	11
	Moyenne (écart-type)	3.78 (1.25)	3.29 (0.91)	3.95 (0.80)	2.42 (0.70)	3.63 (1.03)
	Médiane (Q1 ; Q3)	3.96 (2.92 ; 4.33)	3.17 (2.92 ; 3.74)	4.10 (3.22 ; 4.36)	2.34 (1.99 ; 2.60)	3.80 (2.70 ; 4.15)
	Min ; Max	2.02 ; 5.56	2.01 ; 4.74	2.69 ; 5.45	1.63 ; 4.18	2.21 ; 5.28
Triglycérides	n	9	7	10	10	11
	Moyenne (écart-type)	1.97 (1.56)	3.81 (3.44)	1.41 (0.73)	1.29 (0.57)	1.28 (0.70)
	Médiane (Q1 ; Q3)	1.46 (1.17 ; 2.21)	3.03 (1.40 ; 3.88)	1.19 (0.90 ; 1.85)	1.11 (0.97 ; 1.43)	1.12 (0.78 ; 1.43)
	Min ; Max	0.67 ; 5.79	0.97 ; 11.24	0.55 ; 2.97	0.58 ; 2.51	0.59 ; 3.14

### 3.1.2. Évaluation métabolique de la population

Les valeurs des glycémies, indiquées dans le Tableau 5, sont représentées dans la figure 55. L'analyse par ANOVA non paramétrique montre une différence significative entre les groupes ( $p = 0,0088$ , tableau 6) avec des glycémies médianes moindres dans le groupe « traitement hydrocortisone » (4,20 mmol/l vs 4,90 mmol/l, 5,15 mmol/l et 5,10 mmol/l pour les groupes « hypercortisolisme » avant intervention, « obèses » et « témoins » respectivement).

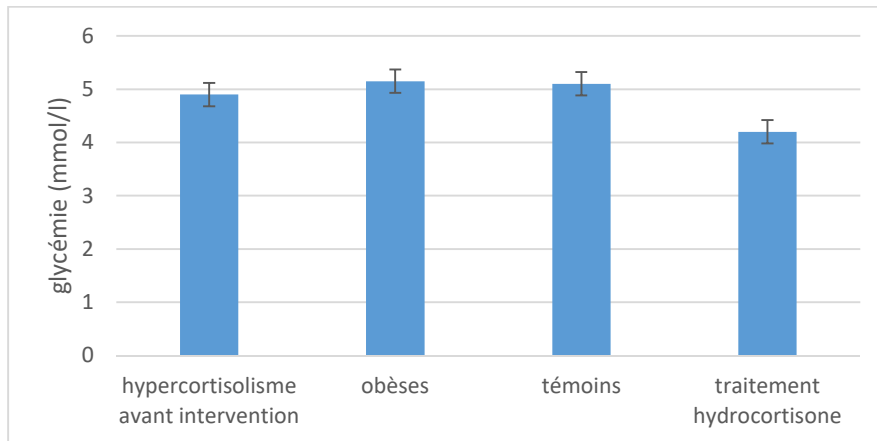


Figure 55 – Glycémie au sein de la population d'étude

Les valeurs des insulinémies, indiquées dans le tableau 5, sont représentées dans la figure 56. L'analyse par ANOVA non paramétrique montre une différence significative entre les groupes ( $p = 0,011$ , Tableau 6) avec des insulinémies médianes moindres dans le groupe « traitement hydrocortisone » (4,70  $\mu$ Ui/ml vs 8,80  $\mu$ Ui/ml, 11,70  $\mu$ Ui/ml et 5,45  $\mu$ Ui/ml dans les groupes « hypercortisolisme » avant intervention, « obèses » et « témoins », respectivement).

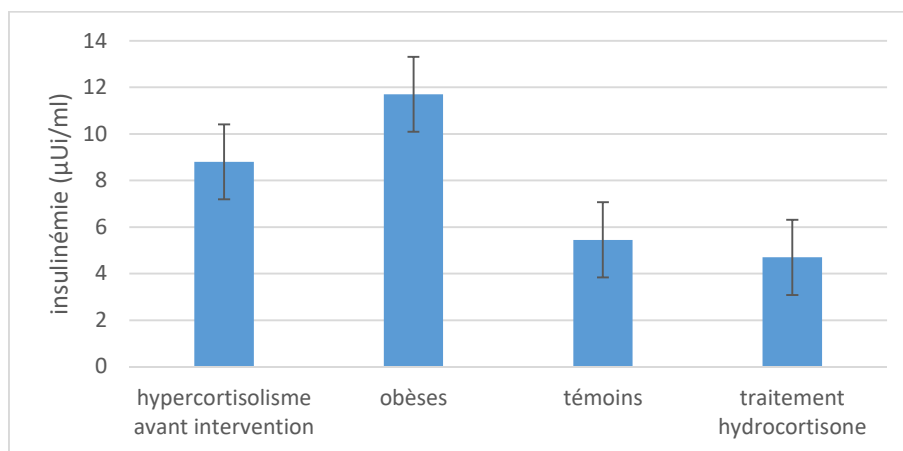


Figure 56 – Insulinémie dans la population d'étude

Les valeurs des HOMA-IR, indiquées dans le tableau 5, sont représentées dans la figure 58. L'analyse par ANOVA non paramétrique montre une différence significative entre les groupes ( $p = 0,0054$ , Tableau 6) avec des valeurs de HOMA-IR moyennes moindres dans le groupe « traitement hydrocortisone » (1,0 vs 3,1 ; 2,9 ; et 1,5 dans les groupes « hypercortisolisme » avant intervention, « obèses » et « témoins », respectivement).

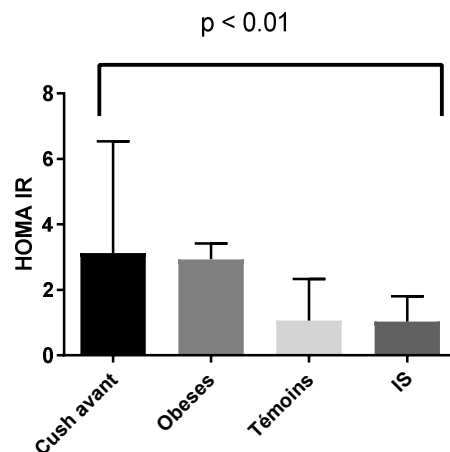


Figure 57 – Insulinorésistance (HOMA-IR) au sein de la population d'étude – diagramme  
 Cush avant : groupe hypercortisolisme avant intervention ; groupe obèses ; groupe témoins ; IS : groupe traitement hydrocortisone

Les valeurs des concentrations plasmatiques de LDL, indiquées dans le tableau 5, sont représentées dans la figure 57. L'analyse par ANOVA non paramétrique montre une différence significative entre les groupes ( $p = 0,0044$ , Tableau 6) avec des concentrations plasmatiques médianes moindres dans le groupe « traitement hydrocortisone » (2,34 mmol/l vs 3,96 mmol/l, 4,10 mmol/l et 3,80 dans les groupes « hypercortisolisme » avant intervention, « obèses » et « témoins », respectivement).

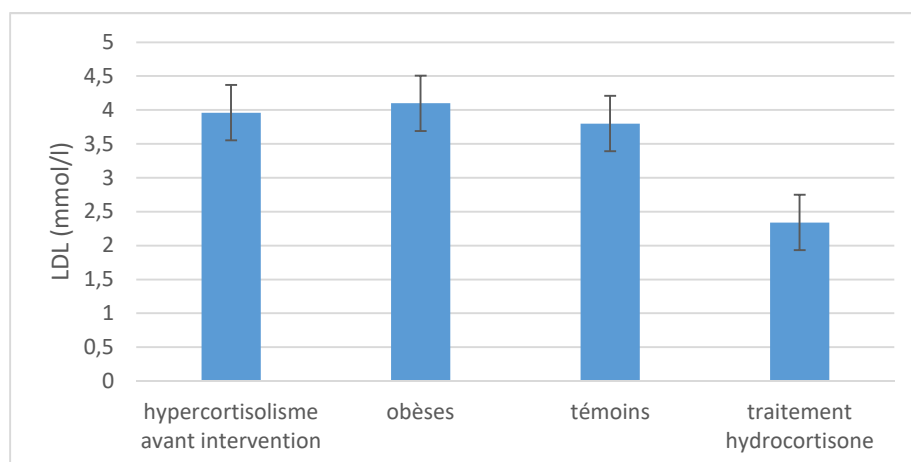


Figure 58 – Concentrations plasmatiques de LDL dans la population d'étude

Lors de l'évaluation métabolique spécifique du groupe « hypercortisolisme » avant vs après intervention, il n'a pas été retrouvé de différence concernant la glycémie à jeun (-0,30 mmol/l, p = 0,4688), l'HbA1c (-0,10 %, p = 1,0000), l'insulinémie (+2,55  $\mu$ Ui/ml, p = 0,4375), le LDL (-0,20 mmol/l, p = 0,6875) ou le HOMA-IR (-1,22, p = 0,4688). Après intervention, il a été retrouvé une diminution du HDL (-0,43 mmol/l ; p = 0,0156) et une augmentation des TG (+1,30 mmol/l, p = 0,0156). (Tableau 7)

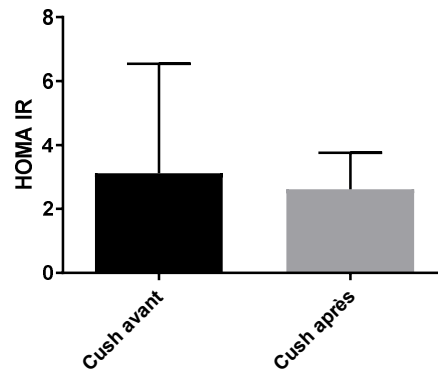


Figure 59 – Insulinorésistance (HOMA-IR) au sein des groupes "hypercortisolisme" avant et après intervention – diagramme  
Cush avant : groupe hypercortisolisme avant intervention ; Cush après : groupe hypercortisolisme après intervention

Tableau 6 – Évaluation métabolique : comparaison avec tests statistiques entre les populations recrutées  
 d.m. : donnée manquante

Variable		hypercortisolisme avant intervention	Obèses	Témoins	Traitement Hydrocortisone	p
Glycémie	n	9	10	10	11	
	Médiane	4.90	5.15	5.10	4.20	0.0088
HbA1c	n (d.m.)	9	10	10	10 (1)	
	Médiane	6.00	5.70	5.40	5.25	0.0576
Insuline	n (d.m.)	8 (1)	10	10	11	
	Médiane	8.80	11.70	5.45	4.70	0.0110
HDL cholestérol	n	9	10	10	11	
	Médiane	1.49	1.34	1.19	1.58	0.1635
LDL cholestérol	n	9	10	10	11	
	Médiane	3.96	4.10	2.34	3.80	0.0044
Triglycérides	n	9	10	10	11	
	Médiane	1.46	1.19	1.11	1.12	0.5270
HOMA-IR	n	9	10	10	11	
	Moyenne	3,1	2,9	1,5	1,0	0,0054
	Erreur standard	1,1	0,5	0,4	0,2	

p = p value du test de Kruskal-Wallis

Tableau 7 – Évaluation métabolique : comparaison avec tests statistiques AVANT/APRÈS pour le groupe hypercortisolisme  
d.m. : donnée manquante

Variable		Différence avant/après	p
Glycémie	n	7	
	Moyenne (écart-type)	-0.31 (1.23)	0.4688
	Médiane (Q1 ; Q3)	-0.30 (-0.90 ; 0.50)	
HbA1c	n	7	
	Moyenne (écart-type)	-0.01 (0.27)	1.0000
	Médiane (Q1 ; Q3)	-0.10 (-0.20 ; 0.20)	
Insuline	n (d.m.)	6 (1)	
	Moyenne (écart-type)	1.63 (4.08)	0.4375
	Médiane (Q1 ; Q3)	2.55 (-2.30 ; 3.40)	
HDL cholestérol	n	7	
	Moyenne (écart-type)	-0.40 (0.29)	0.0156
	Médiane (Q1 ; Q3)	-0.43 (-0.72 ; -0.17)	
LDL cholestérol	n (d.m.)	6 (1)	
	Moyenne (écart-type)	-0.11 (0.84)	0.6875
	Médiane (Q1 ; Q3)	-0.20 (-0.86 ; 0.64)	
Triglycérides	n	7	
	Moyenne (écart-type)	1.66 (1.75)	0.0156
	Médiane (Q1 ; Q3)	1.30 (0.59 ; 1.77)	
HOMA-IR	n	7	
	Médiane	-1,223	0.4688

p = p value du test de Wilcoxon

### 3.2. Étude de l'axe corticotrope

Les concentrations plasmatiques de cortisol des différents groupes à 08h, 12h, 16h, 20h, 00h et 04h sont présentées dans les tableaux 8, 9, 10 et 11.

Les concentrations plasmatiques de cortisol du groupe « traitement hydrocortisone » à 07h30, 08h, 09h, 10h et 16h sont présentées dans le tableau 12.

Les concentrations plasmatiques médianes de cortisol des différents groupes sont présentées dans la figure 60.

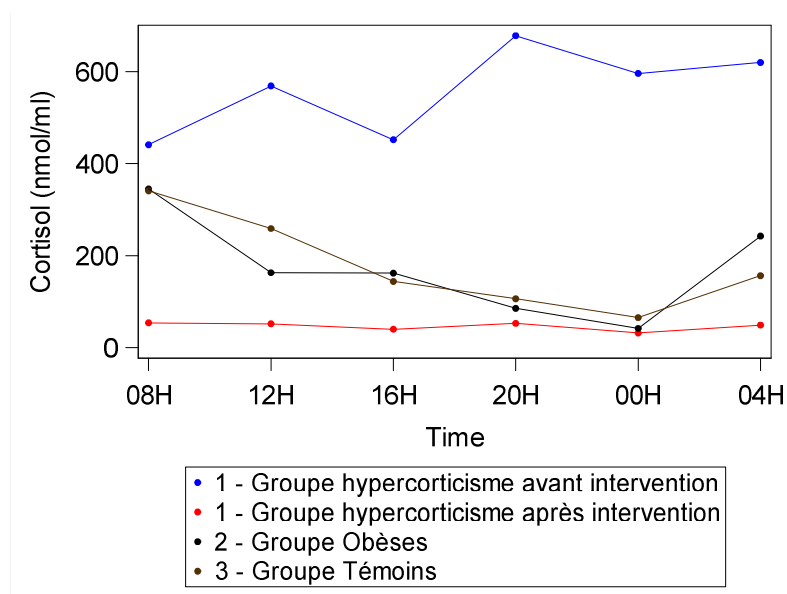


Figure 60 – Médianes des mesures de cortisol

Pour le groupe « hypercortisolisme » avant intervention est retrouvée une rupture du cycle du cortisol avec des concentrations plasmatiques de cortisol augmentées tout au long du nyctémère (cortisolémie entre 441 [275-671] et 678 [385-760] nmol/l).

Pour le groupe « hypercortisolisme » après intervention, est retrouvé un profil d'insuffisance corticotrope pour six patients (cortisolémie < 60 nmol/l tout au long du nyctémère). Une patiente est en eucortisolisme avec un pic à 08h à 470 nmol/l et un nadir à 00h à 270 nmol/l.

Pour les groupes « obèses » et « témoins », sont retrouvés un profil compatible avec un rythme nycthéral, un pic à 8h (cortisolémie à 345 nmol/l et 341 nmol/l, respectivement) et un nadir à 00h (cortisolémie à 42 nmol/l et 66 nmol/l, respectivement).

Pour le groupe « traitement hydrocortisone », sont retrouvées des concentrations plasmatiques effondrées avant la prise d'hydrocortisone (cortisolémie médiane à 25 [7-40] et 19 [7-48] nmol/l à 07h30 et 08h). La prise d'hydrocortisone a induit une augmentation franche et rapide de la cortisolémie (cortisolémie médiane à 809 [652-986] et 652 [503-783] nmol/l à 09h et 10h, valeurs supra-physiologiques) mais transitoire puisque dès 16h la cortisolémie a nettement diminué à 142 [93-244] nmol/l.



Tableau 8 – Description des mesures de cortisol pour le groupe hypercortisolisme avant intervention

	08h	12h	16h	20h	00h	04h
n	9	9	9	9	9	9
Moyenne (écart-type)	515.4 (317.0)	518.9 (217.5)	506.9 (204.1)	661.6 (346.8)	572.2 (292.5)	605.4 (256.3)
Médiane (Q1 ; Q3)	441 (275 ; 671)	569 (350 ; 599)	452 (411 ; 582)	678 (385 ; 760)	596 (331 ; 656)	620 (542 ; 674)
Min ; Max	174 ; 1186	194 ; 927	209 ; 933	173 ; 1343	265 ; 1219	190 ; 1072

Tableau 9 – Description des mesures de cortisol pour le groupe hypercortisolisme après intervention

	08h	12h	16h	20h	00h	04h
n	7	7	7	7	7	7
Moyenne (écart-type)	129.3 (165.3)	102.7 (163.8)	88.9 (96.8)	115.9 (154.2)	71.0 (90.5)	81.9 (110.1)
Médiane (Q1 ; Q3)	54 (19 ; 262)	52 (20 ; 71)	40 (18 ; 126)	53 (17 ; 175)	32 (18 ; 81)	49 (17 ; 83)
Min ; Max	7 ; 448	7 ; 470	7 ; 279	7 ; 440	7 ; 267	7 ; 322

Tableau 10 – Description des mesures de cortisol pour le groupe Obèses

	08h	12h	16h	20h	00h	04h
n (d.m.)	9 (1)	10	10	10	10	10
Moyenne (écart-type)	362.7 (92.4)	252.5 (265.8)	177.6 (55.8)	91.9 (34.9)	50.1 (34.8)	225.7 (98.5)
Médiane (Q1 ; Q3)	345 (303 ; 407)	163 (143 ; 226)	162 (149 ; 190)	86 (68 ; 116)	42 (30 ; 53)	243 (160 ; 320)
Min ; Max	258 ; 553	121 ; 1000	103 ; 306	44 ; 149	19 ; 143	61 ; 349

Tableau 11 – Description des mesures de cortisol pour le groupe Témoins

	08h	12h	16h	20h	00h	04h
n	10	10	10	10	10	10
Moyenne (écart-type)	319.9 (74.8)	261.2 (104.0)	157.8 (65.9)	137.2 (68.3)	81.3 (60.9)	251.1 (191.2)
Médiane (Q1 ; Q3)	341 (276 ; 383)	259 (174 ; 317)	144 (108 ; 176)	107 (74 ; 219)	66 (39 ; 79)	157 (130 ; 385)
Min ; Max	186 ; 390	108 ; 466	73 ; 277	67 ; 239	29 ; 223	45 ; 568

Tableau 12 – Description des mesures de cortisol pour le groupe Traitement Hydrocortisone

	7h30	8h	9h	10h	16h
n (d.m.)	11	11	10 (1)	11	11
Moyenne (écart-type)	29.2 (28.8)	120.2 (288.4)	868.4 (335.8)	664.4 (213.1)	187.1 (139.0)
Médiane (Q1 ; Q3)	25 (7 ; 40)	19 (7 ; 48)	809 (652 ; 986)	652 (503 ; 783)	142 (93 ; 244)
Min ; Max	7 ; 105	7 ; 976	567 ; 1701	345 ; 1135	39 ; 534

### 3.3. Étude des EC circulants dans les groupes « hypercortisolisme », « obèses » et « témoins »

#### 3.3.1. 2-AG

Les valeurs des concentrations plasmatiques de 2-AG à 08h, 12h, 16h, 20h, 00h et 04h des groupes de la population sont indiquées dans les tableaux 17, 18, 19, et 20 – et en annexe, figures 82, 83, 84 et 85.

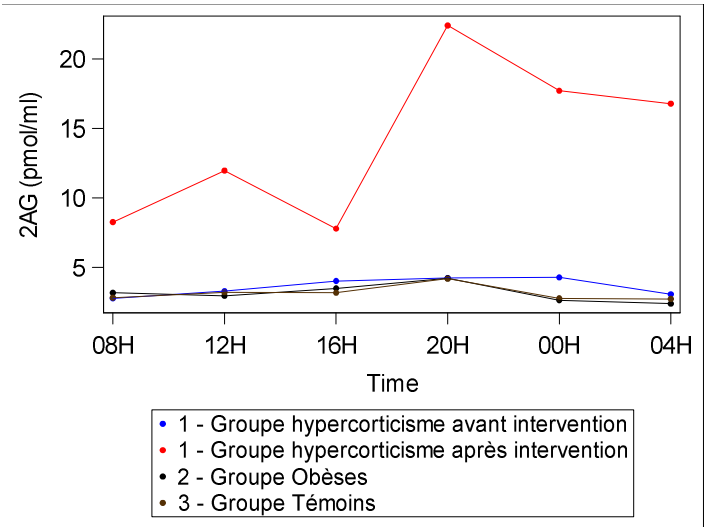


Figure 61 – Médianes des concentrations du 2-AG lors du nyctémère

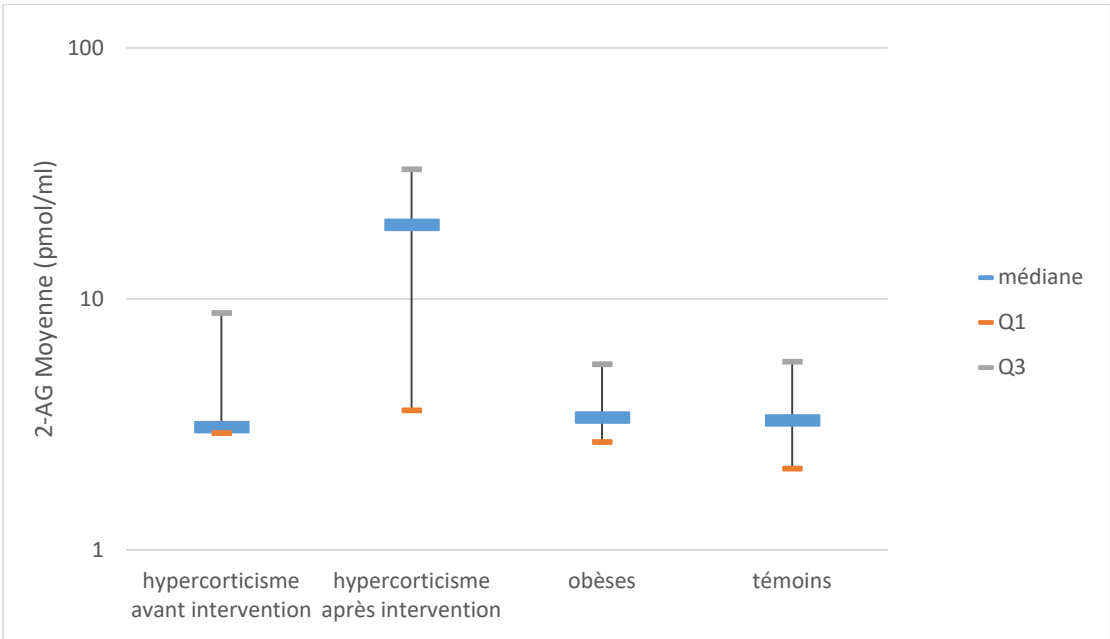


Figure 62 – Médianes de l'ensemble des valeurs du 2-AG prélevées au cours du nyctémère

La médiane des concentrations plasmatiques de 2-AG, représentée par les figures 61 et 62, semble plus élevée dans le groupe « hypercortisolisme » après intervention, que dans les autres groupes (19,71 [3,60-35,85] pmol/ml vs 3,08 [2,92-8,80] pmol/ml, 3,36 [2,69-5,50] pmol/ml et 3,28 [2,11-5,63] pmol/ml respectivement pour les groupes « hypercortisolisme » avant intervention, « obèses » et « témoins »).

Après réalisation de l'ANOVA non paramétrique, l'analyse *post-hoc* des valeurs moyennes de 2-AG n'a pas permis de mettre en évidence de différence statistique entre les groupes (« hypercortisolisme » avant intervention vs « hypercortisolisme » après intervention ; « hypercortisolisme » avant intervention vs « obèses » ; « hypercortisolisme » avant intervention vs « témoins » ; « obèses » vs « témoins »).

Tableau 13 – Test 2-AG moyenne – groupe hypercortisolisme avant/après intervention

Variable		Différence avant/après	p
2-AG Moyenne	n	7	
	Médiane (Q1 ; Q3)	0.68 (-7.64 ; 24.05)	0.4688
	Min ; Max	-7.86 ; 25.27	

p = p value du test de Wilcoxon

Tableau 14 – Test 2-AG moyenne – groupe hypercortisolisme avant intervention vs groupe obèses

Variable		hypercortisolisme avant intervention	Obèses	p
2-AG Moyenne	n	9	10	
	Médiane (Q1 ; Q3)	3.08 (2.92 ; 8.80)	3.36 (2.69 ; 5.50)	0.7197
	Min ; Max	1.78 ; 51.81	1.86 ; 7.60	

p = p value du test de Wilcoxon (exact)

Tableau 15 – Test 2-AG moyenne – groupe hypercortisolisme avant intervention vs groupe témoins

Variable		hypercortisolisme avant intervention	Témoins	p
2-AG Moyenne	n	9	10	
	Médiane (Q1 ; Q3)	3.08 (2.92 ; 8.80)	3.28 (2.11 ; 5.63)	0.3562
	Min ; Max	1.78 ; 51.81	1.70 ; 6.73	

p = p value du test de Wilcoxon (exact)

Tableau 16 – Test 2-AG moyenne – groupe obèses vs groupe témoins

Variable		Obèses	Témoins	p
2-AG Moyenne	n	10	10	
	Médiane (Q1 ; Q3)	3.36 (2.69 ; 5.50)	3.28 (2.11 ; 5.63)	0.6842
	Min ; Max	1.86 ; 7.60	1.70 ; 6.73	

p = p value du test de Wilcoxon (exact)

Tableau 17 – Description des mesures 2-AG pour le groupe hypercortisolisme avant intervention

	08h	12h	16h	20h	00h	04h
n	9	9	9	9	9	9
Moyenne (écart-type)	4.64 (4.57)	20.48 (50.17)	13.57 (26.22)	13.78 (22.94)	11.39 (17.52)	6.76 (6.14)
Médiane (Q1 ; Q3)	2.77 (1.98 ; 5.35)	3.29 (2.53 ; 6.33)	4.02 (3.20 ; 8.96)	4.23 (3.42 ; 8.45)	4.28 (2.49 ; 6.03)	3.07 (2.33 ; 13.90)
Min ; Max	1.47 ; 16.02	1.64 ; 154.16	2.23 ; 83.11	1.78 ; 72.81	1.34 ; 55.00	1.74 ; 15.69

Tableau 18 – Description des mesures 2-AG pour le groupe hypercortisolisme après intervention

	08h	12h	16h	20h	00h	04h
n	7	7	7	7	7	7
Moyenne (écart-type)	13.26 (12.15)	18.52 (20.91)	14.13 (14.53)	28.84 (28.09)	22.38 (25.13)	18.79 (21.42)
Médiane (Q1 ; Q3)	8.26 (3.00 ; 28.50)	11.96 (3.53 ; 33.44)	7.79 (3.23 ; 27.11)	22.41 (3.62 ; 51.64)	17.71 (3.04 ; 30.59)	16.78 (2.50 ; 24.67)
Min ; Max	1.50 ; 30.51	1.62 ; 59.51	2.59 ; 41.04	2.07 ; 74.45	1.64 ; 72.80	1.68 ; 62.23

Tableau 19 – Description des mesures 2-AG pour le groupe Obèses

	08h	12h	16h	20h	00h	04h
n	10	10	10	10	10	10
Moyenne (écart-type)	3.82 (1.87)	3.80 (1.73)	4.99 (3.16)	4.21 (1.78)	3.67 (2.84)	3.46 (3.05)
Médiane (Q1 ; Q3)	3.17 (2.79 ; 4.63)	2.95 (2.73 ; 5.00)	3.49 (3.25 ; 7.54)	4.21 (2.86 ; 4.97)	2.63 (2.11 ; 4.12)	2.39 (1.81 ; 3.39)
Min ; Max	1.71 ; 7.66	2.19 ; 6.88	1.58 ; 12.04	1.82 ; 7.91	1.60 ; 10.98	1.06 ; 11.45

Tableau 20 – Description des mesures 2-AG pour le groupe Témoins

	08h	12h	16h	20h	00h	04h
n	10	10	10	10	10	10
Moyenne (écart-type)	3.08 (1.34)	4.24 (2.71)	4.51 (2.71)	3.89 (1.78)	3.43 (2.14)	3.06 (1.45)
Médiane (Q1 ; Q3)	2.81 (1.86 ; 4.50)	3.19 (2.02 ; 5.47)	3.17 (2.40 ; 6.64)	4.19 (2.21 ; 5.06)	2.77 (1.95 ; 4.93)	2.73 (1.75 ; 4.48)
Min ; Max	1.79 ; 5.02	1.82 ; 8.85	1.83 ; 8.92	1.56 ; 7.04	1.37 ; 8.33	1.41 ; 5.06

### 3.3.2. AEA

Les valeurs des concentrations plasmatiques d'AEA à 08h, 12h, 16h, 20h, 00h et 04h des groupes de la population sont indiquées dans les tableaux 24, 25, 26 et 27.

Il semble exister une différence entre les groupes. La médiane des concentrations plasmatiques d'AEA, représentée par les figures 63 et 64, est la plus élevée dans le groupe « obèses », intermédiaire dans les groupes « témoins » et « hypercortisolisme » après intervention et basse dans le groupe « hypercortisolisme » avant intervention (1,33 [0,93-1,73] pmol/ml, 0,89 [0,49-1,16] pmol/ml, 0,88 [0,61-1,51] pmol/ml et 0,64 [0,56-0,95] pmol/ml respectivement pour les groupes « obèses », « témoins », « hypercortisolisme » après intervention et « hypercortisolisme » avant intervention).

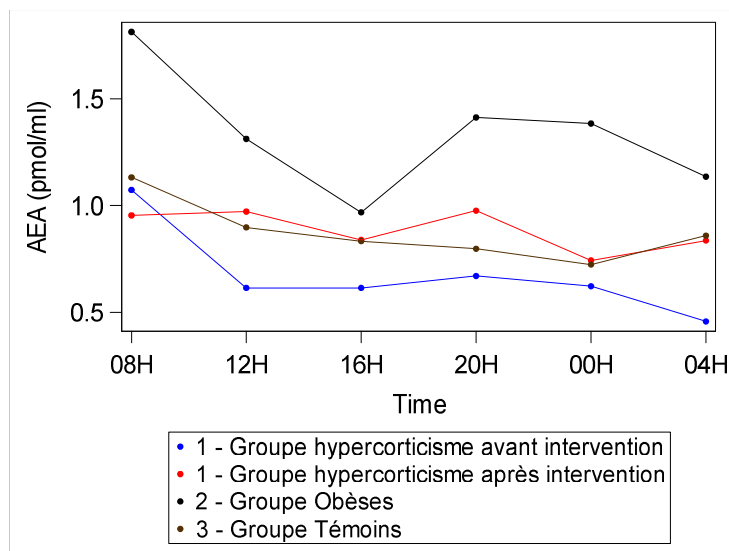


Figure 63 – Médianes des concentrations d'AEA lors du nyctémère

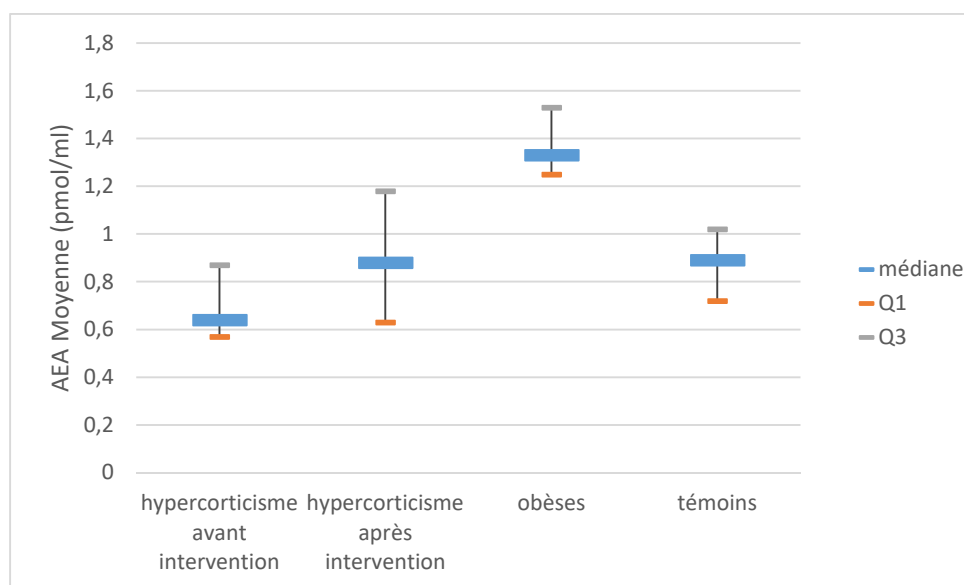


Figure 64 – Médianes de l'ensemble des valeurs d'AEA prélevées au cours du nyctémère

Le groupe « obèses » présente des valeurs plus élevées que celles des « témoins » : d'une part la valeur du 1<sup>er</sup> quartile des « obèses » (1,25 pmol/ml) est supérieure à celle du 3<sup>e</sup> quartile des « témoins » (1,02 pmol/ml) ; d'autre part, l'analyse statistique *post-hoc* retrouve un  $p < 0,0001$ .

Par rapport au groupe « témoins », le groupe hypercortisolisme présente une forte tendance à la diminution de la concentration plasmatique d'AEA : la valeur du 3<sup>e</sup> quartile du groupe « hypercortisolisme » (0,87 pmol/ml) est très proche du 1<sup>er</sup> quartile du groupe « témoins » (0,72 pmol/ml) et le test *post-hoc* retrouve une  $p = 0,09$ .

Il existe une tendance à l'augmentation des valeurs d'AEA au sein du groupe « hypercortisolisme » par rapport aux valeurs d'avant l'intervention (0,88 [0,63-1,18] pmol/ml et 0,64 [0,57-0,87] pmol/ml, respectivement). L'analyse statistique *post-hoc* retrouve un  $p = 0,0156$ .

Tableau 21 – Test AEA moyenne – groupe hypercortisolisme avant vs après intervention

Variable		Différence avant/après	p
AEA Moyenne	n	7	
	Médiane (Q1 ; Q3)	0.06 (0.03 ; 0.52)	0.0156
	Min ; Max	0.01 ; 0.60	
p = p value du test de Wilcoxon			

Tableau 22 – Test AEA moyenne – groupe hypercortisolisme avant intervention vs groupe témoins

Variable		hypercortisolisme avant intervention	Témoins	p
AEA Moyenne	n	9	10	
	Médiane (Q1 ; Q3)	0.64 (0.57 ; 0.87)	0.89 (0.72 ; 1.02)	0.0989
	Min ; Max	0.56 ; 0.95	0.49 ; 1.16	
p = p value du test de Wilcoxon (exact)				

Tableau 23 – Test AEA moyenne – groupe obèses vs groupe témoins

Variable		Obèses	Témoins	p
AEA Moyenne	n	10	10	
	Médiane (Q1 ; Q3)	1.33 (1.25 ; 1.53)	0.89 (0.72 ; 1.02)	<b>&lt; 0.0001</b>
	Min ; Max	0.93 ; 1.73	0.49 ; 1.16	
p = p value du test de Wilcoxon (exact)				



Tableau 24 – Description des mesures d’AEA pour le groupe hypercortisolisme avant intervention

	08h	12h	16h	20h	00h	04h
n	9	9	9	9	9	9
Moyenne (écart-type)	1.02 (0.34)	0.64 (0.20)	0.66 (0.20)	0.69 (0.23)	0.66 (0.26)	0.55 (0.21)
Médiane (Q1 ; Q3)	1.07 (0.80 ; 1.23)	0.61 (0.46 ; 0.85)	0.61 (0.54 ; 0.69)	0.67 (0.65 ; 0.75)	0.62 (0.47 ; 0.67)	0.46 (0.44 ; 0.73)
Min ; Max	0.44 ; 1.50	0.38 ; 0.88	0.45 ; 1.13	0.34 ; 1.10	0.36 ; 1.24	0.28 ; 0.93

Tableau 25 – Description des mesures d’AEA pour le groupe hypercortisolisme après intervention

	08h	12h	16h	20h	00h	04h
n	7	7	7	7	7	7
Moyenne (écart-type)	1.11 (0.48)	0.87 (0.20)	0.88 (0.33)	0.96 (0.47)	0.92 (0.35)	0.89 (0.46)
Médiane (Q1 ; Q3)	0.95 (0.84 ; 1.31)	0.97 (0.62 ; 1.00)	0.84 (0.66 ; 1.10)	0.98 (0.51 ; 1.17)	0.74 (0.74 ; 1.40)	0.84 (0.45 ; 1.39)
Min ; Max	0.55 ; 2.04	0.56 ; 1.03	0.37 ; 1.41	0.36 ; 1.80	0.59 ; 1.46	0.36 ; 1.50

Tableau 26 – Description des mesures d’AEA pour le groupe Obèses

	08h	12h	16h	20h	00h	04h
n	10	10	10	10	10	10
Moyenne (écart-type)	1.77 (0.43)	1.28 (0.39)	1.08 (0.39)	1.47 (0.50)	1.40 (0.18)	1.17 (0.25)
Médiane (Q1 ; Q3)	1.81 (1.51 ; 1.96)	1.31 (0.89 ; 1.66)	0.97 (0.88 ; 1.18)	1.41 (1.15 ; 1.59)	1.38 (1.21 ; 1.57)	1.14 (1.01 ; 1.19)
Min ; Max	1.11 ; 2.49	0.74 ; 1.77	0.55 ; 1.95	0.82 ; 2.60	1.13 ; 1.60	0.89 ; 1.80

Tableau 27 – Description des mesures d’AEA pour le groupe Témoins

	08h	12h	16h	20h	00h	04h
n	10	10	10	10	10	10
Moyenne (écart-type)	1.06 (0.25)	0.93 (0.40)	0.75 (0.29)	0.83 (0.22)	0.74 (0.23)	0.87 (0.21)
Médiane (Q1 ; Q3)	1.13 (1.01 ; 1.19)	0.90 (0.70 ; 1.23)	0.83 (0.49 ; 0.97)	0.80 (0.65 ; 1.08)	0.72 (0.50 ; 0.91)	0.86 (0.71 ; 0.97)
Min ; Max	0.48 ; 1.30	0.32 ; 1.64	0.36 ; 1.19	0.57 ; 1.16	0.46 ; 1.14	0.60 ; 1.34

### 3.3.3. OEA

Les valeurs des concentrations plasmatiques d'OEA à 08h, 12h, 16h, 20h, 00h et 04h des groupes de la population sont indiquées dans les tableaux 31, 32, 33 et 34.

Il semble exister une différence entre les groupes. La médiane des concentrations plasmatiques d'OEA, représentée par les figures 65 et 66, est la plus élevée dans le groupe « obèses », intermédiaire dans les groupes « hypercortisolisme » après intervention et « témoins », et basse dans le groupe « hypercortisolisme » avant intervention (17,22 [16,75-18,13] pmol/ml, 13,57 [10,54-17,66] pmol/ml, 13,21 [11,37-18,01] pmol/ml et 8,85 [8,35-10,54] pmol/ml respectivement pour les groupes « obèses », « hypercortisolisme » après intervention, « témoins » et « hypercortisolisme » avant intervention).

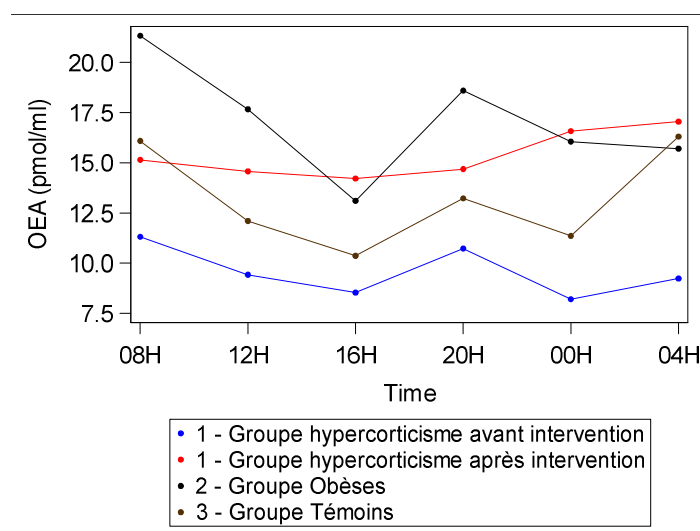


Figure 65 – Médianes des concentrations d'OEA lors du nyctémère

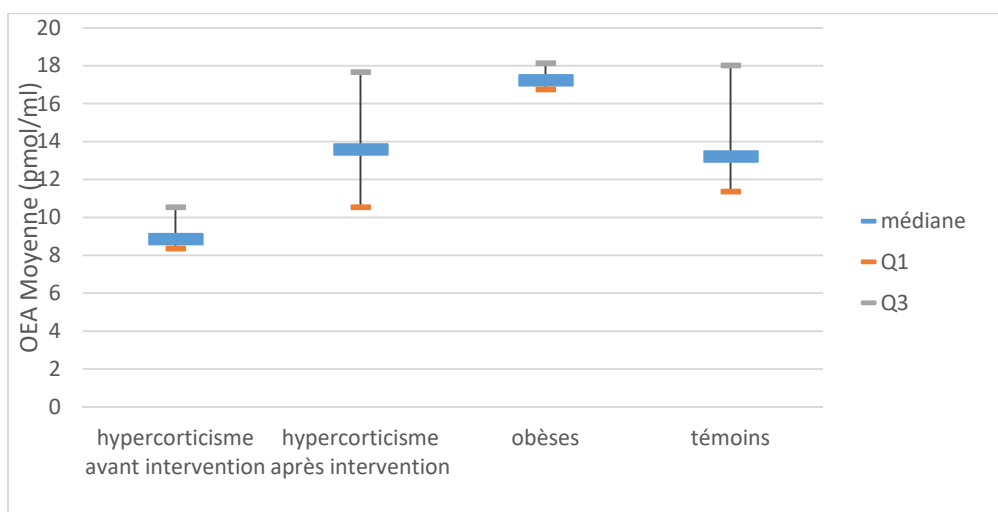


Figure 66 – Médianes de l'ensemble des valeurs d'OEA prélevées au cours du nyctémère

Il existe une forte tendance à une diminution des valeurs d'OEA dans le groupe « hypercortisolisme » avant intervention par rapport au groupe « témoins » : le 3<sup>e</sup> quartile du groupe « hypercortisolisme » (10,54 pmol/ml) est inférieur au 1<sup>er</sup> quartile du groupe « témoins ». L'analyse statistique *post-hoc* retrouve un  $p = 0,0535$ . Il existe une forte tendance à l'augmentation des valeurs d'OEA au sein du groupe « hypercortisolisme » entre avant et après l'intervention : les intervalles interquartiles sont quasiment dissociés puisque la valeur 3<sup>e</sup> quartile du groupe « hypercortisolisme » avant intervention (10,54 pmol/ml) est égale à celle du 1<sup>er</sup> quartile du groupe « hypercortisolisme » après intervention (10,54 pmol/ml). L'analyse *post-hoc* retrouve un  $p = 0,0156$ . Il n'existe pas de différence entre les groupes « obèses » et « témoins ».

Tableau 28 – Test OEA moyenne – groupe hypercortisolisme avant vs après intervention

Variable		Différence avant/après	p
OEA Moyenne	n	7	
	Médiane (Q1 ; Q3)	2.57 (1.87 ; 5.25)	0.0156
	Min ; Max	0.56 ; 8.74	
p = p value du test de Wilcoxon			

Tableau 29 – Test OEA moyenne – groupe hypercortisolisme avant intervention vs groupe témoins

Variable		hypercortisolisme avant intervention	Témoins	p
OEA Moyenne	n	9	10	
	Médiane (Q1 ; Q3)	8.85 (8.35 ; 10.54)	13.21 (11.37 ; 18.01)	0.0535
	Min ; Max	7.97 ; 18.39	8.13 ; 22.76	
p = p value du test de Wilcoxon (exact)				

Tableau 30 – Test OEA moyenne – groupe obèses vs groupe témoins

Variable		Obèses	Témoins	p
OEA Moyenne	n	10	10	
	Médiane (Q1 ; Q3)	17.22 (16.75 ; 18.13)	13.21 (11.37 ; 18.01)	0.2176
	Min ; Max	9.25 ; 25.65	8.13 ; 22.76	
p = p value du test de Wilcoxon (exact)				

Tableau 31 – Description des mesures d’OEA pour le groupe hypercortisolisme avant intervention

	08h	12h	16h	20h	00h	04h
n	9	9	9	9	9	9
Moyenne (écart-type)	14.26 (7.12)	10.17 (3.88)	9.96 (4.29)	10.57 (2.90)	9.50 (3.35)	10.02 (4.20)
Médiane (Q1 ; Q3)	11.31 (10.98 ; 14.42)	9.42 (7.37 ; 10.88)	8.53 (7.58 ; 10.33)	10.73 (9.33 ; 11.22)	8.20 (7.39 ; 10.08)	9.23 (7.24 ; 9.74)
Min ; Max	5.73 ; 28.07	6.74 ; 18.76	6.36 ; 20.34	5.79 ; 16.66	7.02 ; 17.68	6.58 ; 18.73

Tableau 32 – Description des mesures d’OEA pour le groupe hypercortisolisme après intervention

	08h	12h	16h	20h	00h	04h
n	7	7	7	7	7	7
Moyenne (écart-type)	14.61 (4.90)	15.03 (5.29)	13.01 (3.74)	14.59 (6.45)	15.34 (4.17)	15.20 (6.98)
Médiane (Q1 ; Q3)	15.14 (9.43 ; 18.26)	14.57 (10.76 ; 17.16)	14.21 (9.64 ; 15.80)	14.69 (7.38 ; 22.33)	16.58 (11.18 ; 18.96)	17.05 (8.00 ; 21.04)
Min ; Max	7.64 ; 21.93	10.38 ; 25.66	6.58 ; 17.08	6.10 ; 22.64	9.91 ; 20.95	5.33 ; 23.81

Tableau 33 – Description des mesures d'OEA pour le groupe Obèses

	08h	12h	16h	20h	00h	04h
n	10	10	10	10	10	10
Moyenne (écart-type)	21.61 (5.73)	16.22 (4.45)	14.33 (5.30)	17.73 (5.03)	17.15 (5.71)	15.30 (3.34)
Médiane (Q1 ; Q3)	21.33 (19.99 ; 24.82)	17.66 (13.33 ; 18.47)	13.11 (12.01 ; 17.01)	18.60 (15.44 ; 19.81)	16.05 (13.39 ; 19.27)	15.70 (11.60 ; 17.74)
Min ; Max	9.49 ; 31.40	7.69 ; 21.86	5.13 ; 25.39	9.70 ; 24.65	9.23 ; 30.34	10.43 ; 20.29

Tableau 34 – Description des mesures d'OEA pour le groupe Témoins

	08h	12h	16h	20h	00h	04h
n	10	10	10	10	10	10
Moyenne (écart-type)	16.09 (5.79)	13.48 (4.78)	11.91 (6.35)	15.27 (5.63)	13.54 (5.53)	16.01 (3.20)
Médiane (Q1 ; Q3)	16.09 (12.01 ; 17.89)	12.10 (11.78 ; 15.84)	10.36 (5.91 ; 18.01)	13.23 (11.32 ; 18.49)	11.36 (10.91 ; 15.59)	16.30 (12.49 ; 19.24)
Min ; Max	8.66 ; 29.54	5.06 ; 22.75	5.60 ; 21.55	9.18 ; 27.19	7.04 ; 25.49	11.73 ; 20.02

### 3.3.4. PEA

Les valeurs des concentrations plasmatiques de PEA à 08h, 12h, 16h, 20h, 00h et 04h des groupes de la population sont indiquées dans les tableaux 38, 39, 40 et 41.

Il semble exister une différence entre les groupes. La médiane des concentrations plasmatiques de PEA, représentée par les figures 67 et 68, est la plus élevée dans le groupe « obèses », intermédiaire dans les groupes « hypercortisolisme » après intervention et « témoins », et basse dans le groupe « hypercortisolisme » avant intervention (19,69 [17,54-23,80] pmol/ml, 16,47 [15,30-21,82] pmol/ml, 14,22 [12,93-18,13] pmol/ml et 12,83 [12,11-14,10] pmol/ml respectivement pour les groupes « obèses », « hypercortisolisme » après intervention, « témoins » et « hypercortisolisme » avant intervention).

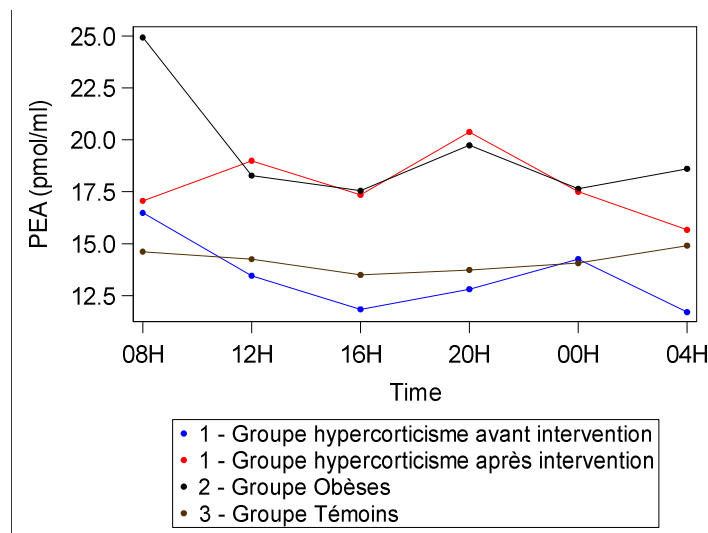


Figure 67 – Médianes des concentrations de PEA lors du nycthémère

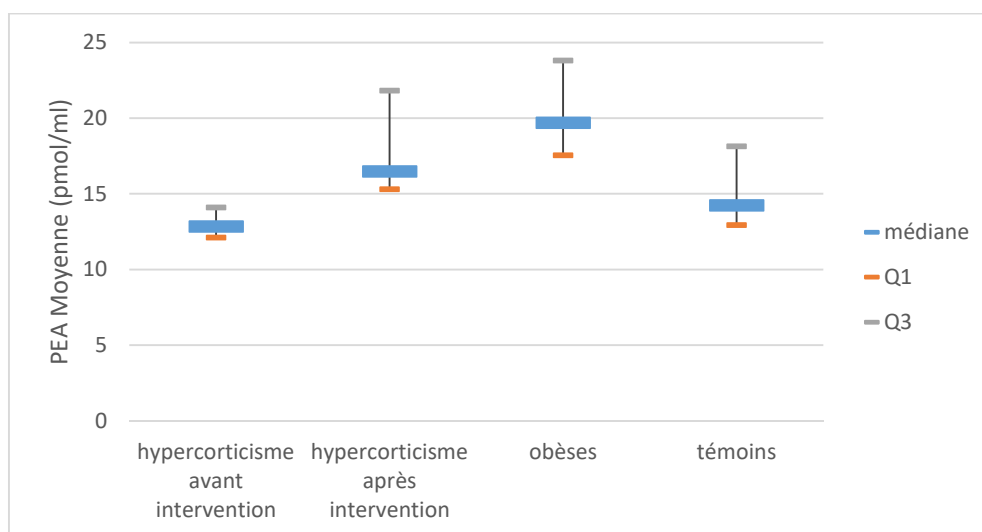


Figure 68 – Médianes de l'ensemble des valeurs de PEA prélevées lors du nycthémère

Il existe une tendance à une augmentation des valeurs de PEA au sein du groupe « obèses » par rapport au groupe « témoins ». Les intervalles interquartiles sont presque non chevauchants puisque la valeur du 1<sup>er</sup> quartile du groupe « obèses » (17,54 pmol/ml) est très proche de la valeur du 3<sup>e</sup> quartile du groupe « témoins ». L'analyse *post-hoc* retrouve un  $p = 0,0068$ .

Il ne semble pas exister de différence entre les groupes « hypercortisolisme » avant intervention et « hypercortisolisme » après intervention ni entre les groupes « hypercortisolisme » avant intervention et « témoins ».

Tableau 35 – Test PEA moyenne – groupe hypercortisolisme avant vs après intervention

Variable		Différence avant/après	p
PEA Moyenne	n	7	.
	Médiane (Q1 ; Q3)	2.51 (0.20 ; 7.39)	0.2969
	Min ; Max	-20.48 ; 13.07	
p = p value du test de Wilcoxon			

Tableau 36 – Test PEA moyenne – groupe hypercortisolisme avant intervention vs groupe témoins

Variable		hypercortisolisme avant intervention	Témoins	p
PEA Moyenne	n	9	10	
	Médiane (Q1 ; Q3)	12.83 (12.11 ; 14.10)	14.22 (12.93 ; 18.13)	0.4002
	Min ; Max	11.26 ; 42.31	10.94 ; 20.63	
p = p value du test de Wilcoxon (exact)				

Tableau 37 – Test PEA moyenne – groupe obèses vs groupe témoins

Variable		Obèses	Témoins	p
PEA Moyenne	n	10	10	
	Médiane (Q1 ; Q3)	19.69 (17.54 ; 23.80)	14.22 (12.93 ; 18.13)	0.0068
	Min ; Max	15.36 ; 25.28	10.94 ; 20.63	
p = p value du test de Wilcoxon (exact)				



Tableau 38 – Description des mesures de PEA pour le groupe hypercortisolisme avant intervention

	08h	12h	16h	20h	00h	04h
n	9	9	9	9	9	9
Moyenne (écart-type)	33.56 (44.55)	13.15 (3.56)	12.67 (3.42)	13.62 (4.86)	13.91 (3.39)	12.45 (4.29)
Médiane (Q1 ; Q3)	16.48 (14.41 ; 17.70)	13.45 (10.23 ; 14.47)	11.84 (10.15 ; 15.12)	12.81 (11.24 ; 13.19)	14.26 (11.35 ; 15.25)	11.70 (10.26 ; 13.56)
Min ; Max	8.89 ; 146.96	9.43 ; 21.09	8.71 ; 19.16	8.71 ; 25.15	9.77 ; 19.32	7.69 ; 22.17

Tableau 39 – Description des mesures de PEA pour le groupe hypercortisolisme après intervention

	08h	12h	16h	20h	00h	04h
n	7	7	7	7	7	7
Moyenne (écart-type)	22.66 (13.41)	17.79 (3.48)	16.05 (2.58)	17.89 (5.33)	17.66 (3.67)	16.85 (5.43)
Médiane (Q1 ; Q3)	17.06 (13.00 ; 26.83)	18.99 (13.18 ; 20.05)	17.35 (14.14 ; 18.16)	20.38 (11.80 ; 22.25)	17.50 (15.11 ; 20.49)	15.66 (11.78 ; 22.99)
Min ; Max	12.32 ; 50.89	12.84 ; 22.02	11.77 ; 18.88	9.37 ; 22.93	11.87 ; 23.07	9.88 ; 24.52

Tableau 40 – Description des mesures de PEA pour le groupe Obèses

	08h	12h	16h	20h	00h	04h
n	10	10	10	10	10	10
Moyenne (écart-type)	28.10 (12.54)	18.13 (3.42)	17.23 (3.30)	19.31 (3.37)	18.54 (3.84)	17.61 (3.63)
Médiane (Q1 ; Q3)	24.93 (18.42 ; 30.50)	18.28 (16.31 ; 20.21)	17.55 (15.17 ; 20.09)	19.74 (16.40 ; 20.73)	17.64 (16.30 ; 21.24)	18.60 (15.15 ; 20.65)
Min ; Max	17.15 ; 57.89	12.98 ; 23.04	10.91 ; 21.49	13.26 ; 25.68	11.89 ; 25.51	9.83 ; 21.53

Tableau 41 – Description des mesures de PEA pour le groupe Témoins

	08h	12h	16h	20h	00h	04h
n	10	10	10	10	10	10
Moyenne (écart-type)	16.01 (3.80)	15.01 (4.84)	14.38 (5.12)	14.66 (2.82)	14.74 (2.55)	15.16 (2.63)
Médiane (Q1 ; Q3)	14.61 (13.64 ; 18.54)	14.25 (12.67 ; 16.44)	13.49 (10.83 ; 18.08)	13.73 (12.46 ; 17.98)	14.06 (13.05 ; 17.64)	14.90 (13.01 ; 17.46)
Min ; Max	10.61 ; 22.22	7.70 ; 26.31	7.45 ; 23.52	11.66 ; 18.80	11.72 ; 18.54	11.93 ; 19.56

### 3.4. Analyse du rythme nyctéméral des EC circulants

#### 3.4.1. 2-AG

Les médianes par groupes des mesures de 2-AG ont été exprimées en pourcentage de la valeur moyenne individuelle en raison de l'hétérogénéité des valeurs. Les données sont rapportées dans la figure 69 et les tableaux 42 et 43.

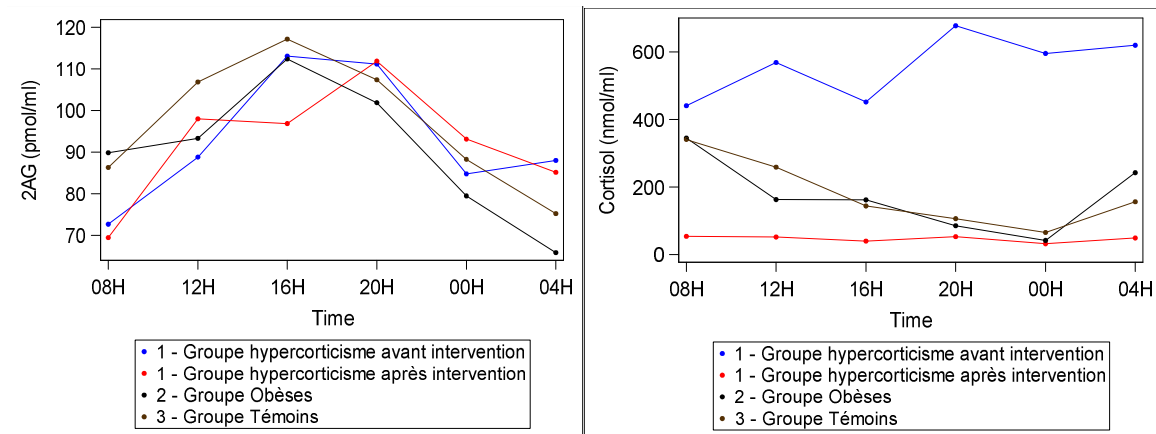


Figure 69 – Médianes des mesures 2-AG exprimées en % de la valeur moyenne individuelle et Figure 70 – Médianes des mesures de cortisol lors du nyctémère

Les mesures de 2-AG ont mis en évidence une évolution des concentrations plasmatiques compatible avec un rythme circadien dans le groupe « témoins » :

- le zénith est décrit à 16h (T max) avec une valeur de 5,11 [2,48-7,04] pmol/ml, soit 130 % [117-145] de la moyenne individuelle ;
- la valeur moyenne est de 3,28 [2,11-5,63] pmol/ml ;
- le nadir est décrit à 04h (T min) avec une valeur de 2,27 [1,75-4,03] pmol/ml, soit 74 % [69-84] de la moyenne individuelle.

L'évolution des concentrations plasmatiques de 2-AG est compatible avec un rythme circadien dans le groupe « obèses » :

- le zénith est décrit à 16h (T max) avec une valeur de 5,92 [3,79-10,98] pmol/ml, soit 161 % [129-327] de la moyenne individuelle ;
- la valeur moyenne est de 3,36 [2,69-5,50] pmol/ml ;
- le nadir est décrit à 04h (T min) avec une valeur de 2,04 [1,71-4,03] pmol/ml, soit 59 % [56-67] de la moyenne individuelle.

Dans le groupe « hypercortisolisme » avant intervention, le zénith est décrit à 16h (T max) avec une valeur de 4,28 [3,74-15,03] pmol/ml, soit 133 % [133-170] de la moyenne individuelle. Le nadir est décrit à 04h (T min) avec une valeur de 2,49 [1,89-5,35] pmol/ml, soit 61 % [50-75] de la moyenne individuelle. La valeur moyenne est de 3,08 [2,92-8,80] pmol/ml. Ce profil d'évolution des concentrations plasmatiques de 2-AG est compatible avec un rythme circadien.

Dans le groupe « hypercortisolisme » après intervention, le zénith est décrit à 16h (T max) avec des valeurs de 42,45 [4,52-59,51] pmol/ml, soit 169 % [129-237] de la moyenne individuelle. Le nadir est décrit à 08h avec des valeurs de 7,01 [2,50-16,53] pmol/ml, soit 59 % [35-72] de la moyenne individuelle. La valeur moyenne est de 19,71 [3,60-35,85] pmol/ml. Ce profil d'évolution des concentrations plasmatiques de 2-AG est compatible avec un rythme circadien.

Comme la courbe de la cortisolémie, la courbe des concentrations plasmatiques de 2-AG présente un zénith diurne et un nadir nocturne. Les courbes ne sont cependant pas superposables. Alors que le zénith est à 08h pour le cortisol, il est à 16h pour le 2-AG. Quant au nadir, il est à 00h pour le cortisol et à 04h pour le 2-AG.

Tableau 42 – Caractéristiques des courbes de mesures individuelles 2-AG

Variable		hypercortisolisme avant intervention	hypercortisolisme après intervention	Obèses	Témoins
2-AG Moyenne	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	11.77 (17.03)	19.32 (16.40)	4.00 (1.83)	3.70 (1.86)
	Médiane (Q1 ; Q3)	3.08 (2.92 ; 8.80)	19.71 (3.60 ; 32.85)	3.36 (2.69 ; 5.50)	3.28 (2.11 ; 5.63)
	Min ; Max	1.78 ; 51.81	1.85 ; 43.95	1.86 ; 7.60	1.70 ; 6.73
2-AG Minimum	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	4.14 (3.97)	9.00 (7.69)	2.48 (1.41)	2.73 (1.29)
	Médiane (Q1 ; Q3)	2.49 (1.89 ; 5.35)	7.01 (2.50 ; 16.53)	2.04 (1.71 ; 2.73)	2.27 (1.75 ; 4.03)
	Min ; Max	1.34 ; 13.90	1.50 ; 21.11	1.06 ; 5.73	1.37 ; 4.77
2-AG Temps min	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	4.44 (3.71)	8.00 (4.62)	4.00 (3.77)	6.00 (5.73)
	Médiane (Q1 ; Q3)	4 (0 ; 8)	8 (4 ; 12)	4 (0 ; 4)	4 (4 ; 8)
	Min ; Max	0 ; 8	4 ; 16	0 ; 12	0 ; 20
2-AG maximum	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	29.58 (51.87)	35.39 (28.78)	6.81 (3.58)	5.05 (2.65)
	Médiane (Q1 ; Q3)	4.28 (3.74 ; 15.03)	42.45 (4.52 ; 59.51)	5.92 (3.79 ; 10.98)	5.11 (2.48 ; 7.04)
	Min ; Max	2.23 ; 154.16	2.59 ; 74.45	2.79 ; 12.04	1.83 ; 8.92
2-AG Temps max	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	12.00 (8.49)	15.43 (4.86)	12.80 (6.75)	15.20 (4.92)
	Médiane (Q1 ; Q3)	16 (4 ; 20)	16 (12 ; 20)	16 (8 ; 16)	16 (12 ; 20)
	Min ; Max	0 ; 20	8 ; 20	0 ; 20	4 ; 20

Tableau 43 – Caractéristiques des courbes de mesures individuelles 2-AG exprimées en % de la moyenne individuelle

Variable		hypercortisolisme avant intervention	hypercortisolisme après intervention	Obèses	Témoins
2-AG Moyenne (%)	n	9	7	10	10
	Min ; Max	100.0 ; 100.0	100.0 ; 100.0	100.0 ; 100.0	100.0 ; 100.0
2-AG Minimum (%)	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	58.9 (22.8)	55.1 (19.6)	60.7 (8.0)	75.4 (8.3)
	Médiane (Q1 ; Q3)	61.4 (50.2 ; 75.0)	59.1 (35.6 ; 72.2)	58.9 (56.7 ; 67.2)	73.6 (69.0 ; 84.8)
	Min ; Max	19.5 ; 84.7	26.8 ; 80.9	49.5 ; 75.4	66.3 ; 89.5
2-AG Temps min (%)	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	4.4 (3.7)	8.0 (4.6)	4.0 (3.8)	6.0 (5.7)
	Médiane (Q1 ; Q3)	4 (0 ; 8)	8 (4 ; 12)	4 (0 ; 4)	4 (4 ; 8)
	Min ; Max	0 ; 8	4 ; 16	0 ; 12	0 ; 20
2-AG maximum (%)	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	171.0 (64.7)	182.4 (55.2)	165.9 (30.1)	134.7 (23.8)
	Médiane (Q1 ; Q3)	139.1 (133.3 ; 170.7)	169.4 (129.2 ; 237.6)	161.3 (150.2 ; 196.0)	130.4 (117.4 ; 145.6)
	Min ; Max	125.1 ; 297.5	125.6 ; 261.9	118.2 ; 199.4	107.5 ; 192.2
2-AG Temps max (%)	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	12.0 (8.5)	15.4 (4.9)	12.8 (6.7)	15.2 (4.9)
	Médiane (Q1 ; Q3)	16 (4 ; 20)	16 (12 ; 20)	16 (8 ; 16)	16 (12 ; 20)
	Min ; Max	0 ; 20	8 ; 20	0 ; 20	4 ; 20

### 3.4.2. AEA

Les médianes par groupes des mesures d'AEA ont été exprimées en pourcentage de la valeur moyenne individuelle en raison de l'hétérogénéité des valeurs. Les données sont rapportées dans les tableaux 44 et 45.

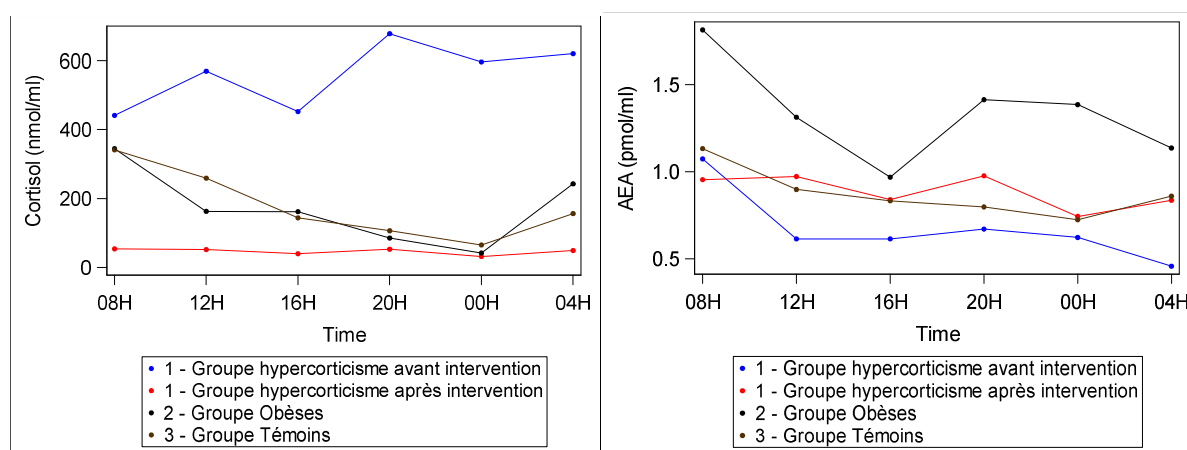


Figure 71 – Médianes des mesures de cortisol lors du nyctémère et Figure 72 – Médianes des concentrations d'AEA lors du nyctémère

Notez l'étroitesse d'étendue des valeurs d'AEA, représentée par l'échelle des ordonnées de la figure 72.

Pour le groupe « témoins », les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) d'AEA sont décrites à 08h (T max) avec une valeur de 1,20 [1,02-1,30] pmol/ml, soit 141 % [115-147] de la moyenne individuelle. Les concentrations minimales (Cmin) d'AEA sont décrites à 04h avec une valeur de 0,65 [0,46-0,77] pmol/ml, soit 72 % [64-84] de la moyenne individuelle.

La valeur moyenne est de 0,89 [0,49-1,16] pmol/ml. La valeur à 8h est de 1,13 [1,01-1,19] pmol/ml. La valeur maximale de Cmin est de 1,01 pmol/ml et la valeur minimale de Cmax est de 0,71 pmol/ml.

Pour le groupe « obèses », les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) d'AEA sont décrites à 08h (T max) avec une valeur de 1,89 [1,75-2,23] pmol/ml, soit 143 % [122-153] de la moyenne individuelle. Les concentrations minimales (Cmin) d'AEA sont décrites à 16h avec une valeur de 0,90 [0,82-1,02] pmol/ml, soit 69 % [60-71] de la moyenne individuelle.

La valeur moyenne est de 1,33 [0,93-1,73] pmol/ml. La valeur à 8h est de 1,81 [1,51-1,96] pmol/ml. La valeur maximale de Cmin est de 1,13 pmol/ml et la valeur minimale de Cmax est de 1,13 pmol/ml.

Pour le groupe « hypercortisolisme » avant intervention, les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) d'AEA sont décrites à 08h (T max) avec une valeur de 1,07 [0,86-1,24] pmol/ml, soit 151 % [139-167] de la moyenne individuelle. Les concentrations minimales (Cmin) d'AEA sont décrites à 12h avec une valeur de 0,41 [0,36-0,42] pmol/ml, soit 65 % [56-66] de la moyenne individuelle.

La valeur moyenne est de 0,64 [0,56-0,95] pmol/ml. La valeur à 8h est de 1,07 [0,80-1,23] pmol/ml. La valeur maximale de Cmin est de 0,68 pmol/ml et la valeur minimale de Cmax est de 0,77 pmol/ml.

Pour le groupe « hypercortisolisme » après intervention, les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) d'AEA sont décrites à 08h (T max) avec une valeur de 1,05 [0,90-1,50] pmol/ml, soit 135 % [122-142] de la moyenne individuelle. Les concentrations minimales (Cmin) d'AEA sont décrites à 04h avec une valeur de 0,74 [0,36-0,97] pmol/ml, soit 69 % [57-82] de la moyenne individuelle.

La valeur moyenne est de 0,88 [0,61-1,51] pmol/ml. La valeur à 8h est de 0,95 [0,84-1,31] pmol/ml. La valeur maximale de Cmin est de 0,98 pmol/ml et la valeur minimale de Cmax est de 0,85 pmol/ml.

*Les valeurs maximales de Cmin non différentes des valeurs minimales de Cmax au sein des groupes sont en défaveur d'une fluctuation rythmée des concentrations plasmatiques d'AEA.*



Tableau 44 – Caractéristiques des courbes de mesures individuelles AEA

Variable		hypercortisolisme avant intervention	hypercortisolisme après intervention	Obèses	Témoins
AEA Moyenne	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	0.70 (0.16)	0.94 (0.34)	1.36 (0.23)	0.86 (0.21)
	Médiane (Q1 ; Q3)	0.64 (0.57 ; 0.87)	0.88 (0.63 ; 1.18)	1.33 (1.25 ; 1.53)	0.89 (0.72 ; 1.02)
	Min ; Max	0.56 ; 0.95	0.61 ; 1.51	0.93 ; 1.73	0.49 ; 1.16
AEA Minimum	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	0.43 (0.13)	0.66 (0.27)	0.91 (0.17)	0.63 (0.21)
	Médiane (Q1 ; Q3)	0.41 (0.36 ; 0.42)	0.74 (0.36 ; 0.97)	0.90 (0.82 ; 1.02)	0.65 (0.46 ; 0.77)
	Min ; Max	0.28 ; 0.68	0.36 ; 0.98	0.55 ; 1.13	0.32 ; 1.01
AEA Temps min	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	11.11 (7.15)	7.43 (7.46)	14.00 (4.32)	6.40 (7.11)
	Médiane (Q1 ; Q3)	12 (4 ; 16)	4 (0 ; 12)	16 (12 ; 16)	4 (0 ; 12)
	Min ; Max	0 ; 20	0 ; 20	4 ; 20	0 ; 16
AEA maximum	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	1.10 (0.25)	1.23 (0.43)	1.93 (0.44)	1.18 (0.25)
	Médiane (Q1 ; Q3)	1.07 (0.86 ; 1.24)	1.05 (0.90 ; 1.50)	1.89 (1.75 ; 2.23)	1.20 (1.02 ; 1.30)
	Min ; Max	0.77 ; 1.50	0.85 ; 2.04	1.13 ; 2.60	0.71 ; 1.64
AEA Temps max	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	8.44 (4.22)	9.71 (5.09)	9.20 (5.67)	8.40 (2.95)
	Médiane (Q1 ; Q3)	8 (8 ; 8)	8 (8 ; 12)	8 (8 ; 12)	8 (8 ; 12)
	Min ; Max	0 ; 16	4 ; 20	0 ; 20	4 ; 12

Tableau 45 – Caractéristiques des courbes de mesures individuelles AEA exprimées en % de la moyenne individuelle

Variable		hypercortisolisme avant intervention	hypercortisolisme après intervention	Obèses	Témoins
AEA Moyenne (%)	n	9	7	10	10
	Min ; Max	100.0 ; 100.0	100.0 ; 100.0	100.0 ; 100.0	100.0 ; 100.0
AEA Minimum (%)	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	61.2 (9.1)	69.2 (11.5)	66.4 (6.1)	72.0 (11.9)
	Médiane (Q1 ; Q3)	65.6 (56.1 ; 66.2)	68.9 (57.3 ; 82.5)	68.7 (59.8 ; 70.7)	72.5 (64.4 ; 84.9)
	Min ; Max	47.0 ; 74.5	54.1 ; 83.8	56.3 ; 73.6	52.9 ; 87.1
AEA Temps min (%)	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	11.1 (7.1)	7.4 (7.5)	14.0 (4.3)	6.4 (7.1)
	Médiane (Q1 ; Q3)	12 (4 ; 16)	4 (0 ; 12)	16 (12 ; 16)	4 (0 ; 12)
	Min ; Max	0 ; 20	0 ; 20	4 ; 20	0 ; 16
AEA maximum (%)	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	157.4 (25.6)	132.2 (9.8)	140.8 (18.7)	139.8 (24.2)
	Médiane (Q1 ; Q3)	151.1 (138.8 ; 167.3)	134.9 (121.9 ; 142.1)	143.1 (122.2 ; 153.2)	141.6 (115.4 ; 147.2)
	Min ; Max	130.7 ; 207.1	118.5 ; 143.0	119.0 ; 169.9	112.4 ; 180.8
AEA Temps max (%)	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	8.4 (4.2)	9.7 (5.1)	9.2 (5.7)	8.4 (3.0)
	Médiane (Q1 ; Q3)	8 (8 ; 8)	8 (8 ; 12)	8 (8 ; 12)	8 (8 ; 12)
	Min ; Max	0 ; 16	4 ; 20	0 ; 20	4 ; 12

### 3.4.3. OEA

Les médianes par groupes des mesures d'OEA ont été exprimées en pourcentage de la valeur moyenne individuelle en raison de l'hétérogénéité des valeurs. Les données sont rapportées dans les tableaux 46 et 47.

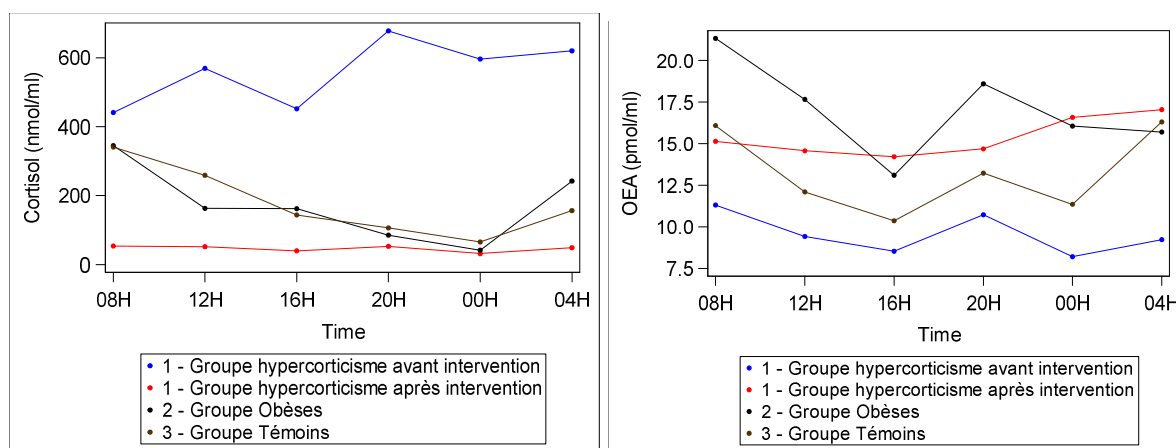


Figure 73 – Médianes des mesures de cortisol lors du nyctémère et Figure 74 – Médianes des concentrations d'OEA lors du nyctémère

Pour le groupe « témoins », les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) d'OEA sont décrites à 08h (T max) avec une valeur de 17,64 [15,87-20,02] pmol/ml, soit 128 % [124-148] de la moyenne individuelle. Les concentrations minimales (Cmin) d'OEA sont décrites à 16h avec une valeur de 8,64 [5,62-12,30] pmol/ml, soit 62 % [49-75] de la moyenne individuelle.

La valeur moyenne est de 13,21 [11,37-18,01] pmol/ml. La valeur à 8h est de 16,09 [12,01-17,89] pmol/ml. La valeur maximale de Cmin est de 10,86 pmol/ml et la valeur minimale de Cmax est de 10,69 pmol/ml.

Pour le groupe « obèses », les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) d'OEA sont décrites à 08h (T max) avec une valeur de 22,76 [19,99-24,82] pmol/ml, soit 136 % [122-141] de la moyenne individuelle. Les concentrations minimales (Cmin) d'OEA sont décrites à 12h avec une valeur de 12,04 [10,37-13,33] pmol/ml, soit 72 % [65-78] de la moyenne individuelle.

La valeur moyenne est de 17,22 [16,75-18,13] pmol/ml. La valeur à 8h est de 21,33 [19,99-24,82] pmol/ml. La valeur maximale de Cmin est de 20,29 pmol/ml et la valeur minimale de Cmax est de 13,08 pmol/ml.

Pour le groupe « hypercortisolisme » avant intervention, les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) d'OEA sont décrites à 08h (T max) avec une valeur de 11,31 [10,98-14,42] pmol/ml, soit 130 % [127-137] de la moyenne individuelle. Les concentrations minimales (Cmin) d'OEA sont décrites à 12h avec une valeur de 6,74 [6,58-7,37] pmol/ml, soit 73 % [67-77] de la moyenne individuelle.

La valeur moyenne est de 8,85 [8,35-10,54] pmol/ml. La valeur à 8h est de 11,31 [10,98-14,42] pmol/ml. La valeur maximale de Cmin est de 10,86 pmol/ml et la valeur minimale de Cmax est de 10,69 pmol/ml.

Pour le groupe « hypercortisolisme » après intervention, les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) d'OEA sont décrites à 12h (T max) avec une valeur de 17,16 [16,58-22,64] pmol/ml, soit 126 % [120-132] de la moyenne individuelle. Les concentrations minimales (Cmin) d'OEA sont décrites à 16h avec une valeur de 11,18 [6,10-14,57] pmol/ml, soit 80 % [51-83] de la moyenne individuelle.

La valeur moyenne est de 13,57 [10,54-17,66] pmol/ml. La valeur à 8h est de 15,14 [9,43-18,26] pmol/ml. La valeur maximale de Cmin est de 17,08 pmol/ml et la valeur minimale de Cmax est de 10,76 pmol/ml.

*Les valeurs maximales de Cmin non différentes des valeurs minimales de Cmax au sein des groupes sont en défaveur d'une fluctuation rythmée des concentrations plasmatiques d'OEA.*

Tableau 46 – Caractéristiques des courbes de mesures individuelles OEA

Variable		hypercortisolisme avant intervention	hypercortisolisme après intervention	Obèses	Témoins
OEA Moyenne	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	10.75 (3.74)	14.63 (4.38)	17.06 (4.18)	14.39 (4.40)
	Médiane (Q1 ; Q3)	8.85 (8.35 ; 10.54)	13.57 (10.54 ; 17.66)	17.22 (16.75 ; 18.13)	13.21 (11.37 ; 18.01)
	Min ; Max	7.97 ; 18.39	9.19 ; 21.35	9.25 ; 25.65	8.13 ; 22.76
OEA Minimum	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	7.45 (1.86)	10.84 (4.64)	12.13 (3.88)	9.32 (4.00)
	Médiane (Q1 ; Q3)	6.74 (6.58 ; 7.37)	11.18 (6.10 ; 14.57)	12.04 (10.37 ; 13.33)	8.64 (5.62 ; 12.30)
	Min ; Max	5.73 ; 10.86	5.33 ; 17.08	5.13 ; 20.29	5.06 ; 15.84
OEA Temps min	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	10.67 (7.21)	12.57 (7.81)	10.00 (6.32)	13.60 (5.40)
	Médiane (Q1 ; Q3)	12 (4 ; 16)	16 (4 ; 20)	12 (4 ; 16)	16 (12 ; 16)
	Min ; Max	0 ; 20	0 ; 20	0 ; 16	0 ; 20
OEA maximum	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	14.86 (6.52)	18.82 (4.95)	22.35 (4.95)	18.58 (4.97)
	Médiane (Q1 ; Q3)	11.31 (10.98 ; 14.42)	17.16 (16.58 ; 22.64)	22.76 (19.99 ; 24.82)	17.64 (15.87 ; 20.02)
	Min ; Max	10.69 ; 28.07	10.76 ; 25.66	13.08 ; 31.40	12.26 ; 29.54
OEA Temps max	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	11.56 (5.46)	9.71 (6.47)	8.40 (4.79)	8.00 (4.99)
	Médiane (Q1 ; Q3)	8 (8 ; 16)	12 (4 ; 12)	8 (8 ; 8)	8 (4 ; 8)
	Min ; Max	8 ; 20	0 ; 20	0 ; 20	4 ; 20

Tableau 47 – Caractéristiques des courbes de mesures individuelles OEA exprimées en % de la moyenne individuelle

Variable		hypercortisolisme avant intervention	hypercortisolisme après intervention	Obèses	Témoins
OEA Moyenne (%)	n	9	7	10	10
	Min ; Max	100.0 ; 100.0	100.0 ; 100.0	100.0 ; 100.0	100.0 ; 100.0
OEA Minimum (%)	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	71.0 (6.5)	72.2 (15.5)	70.1 (8.5)	63.6 (14.0)
	Médiane (Q1 ; Q3)	72.6 (66.6 ; 76.2)	80.4 (50.5 ; 82.4)	71.9 (64.8 ; 77.9)	62.2 (49.4 ; 75.4)
	Min ; Max	59.1 ; 78.9	48.7 ; 82.8	55.4 ; 80.8	46.9 ; 86.3
OEA Temps min (%)	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	10.7 (7.2)	12.6 (7.8)	10.0 (6.3)	13.6 (5.4)
	Médiane (Q1 ; Q3)	12 (4 ; 16)	16 (4 ; 20)	12 (4 ; 16)	16 (12 ; 16)
	Min ; Max	0 ; 20	0 ; 20	0 ; 16	0 ; 20
OEA maximum (%)	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	136.0 (17.6)	130.1 (15.3)	132.1 (10.0)	131.5 (15.2)
	Médiane (Q1 ; Q3)	130.5 (126.4 ; 137.7)	125.6 (120.2 ; 132.4)	136.0 (122.4 ; 141.3)	128.0 (123.5 ; 147.6)
	Min ; Max	117.7 ; 177.8	117.1 ; 162.8	117.2 ; 143.5	108.7 ; 150.8
OEA Temps max (%)	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	11.6 (5.5)	9.7 (6.5)	8.4 (4.8)	8.0 (5.0)
	Médiane (Q1 ; Q3)	8 (8 ; 16)	12 (4 ; 12)	8 (8 ; 8)	8 (4 ; 8)
	Min ; Max	8 ; 20	0 ; 20	0 ; 20	4 ; 20

### 3.4.4. PEA

Les médianes par groupes des mesures d'OEA ont été exprimées en pourcentage de la valeur moyenne individuelle en raison de l'hétérogénéité des valeurs. Les données sont rapportées dans les tableaux 48 et 49.

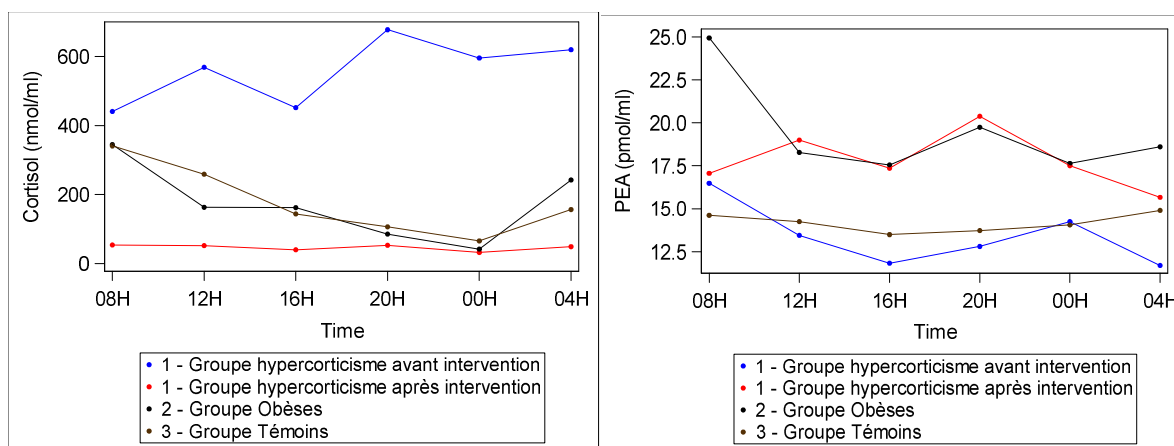


Figure 75 – Médianes des mesures de cortisol lors du nyctémère et Figure 76 – Médianes des concentrations de PEA lors du nyctémère

Pour le groupe « témoins », les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) de PEA sont décrites à 08h (T max) avec une valeur de 17,26 [15,41-20,99] pmol/ml, soit 120 % [116-123] de la moyenne individuelle. Les concentrations minimales (Cmin) de PEA sont décrites à 12h avec une valeur de 11,99 [10,83-13,97] pmol/ml, soit 87 % [70-89] de la moyenne individuelle.

La valeur moyenne est de 14,22 [12,93-18,13] pmol/ml. La valeur à 8h est de 14,61 [13,64-18,54] pmol/ml. La valeur maximale de Cmin est de 16,44 pmol/ml et la valeur minimale de Cmax est de 13,27 pmol/ml.

Pour le groupe « obèses », les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) de PEA sont décrites à 08h (T max) avec une valeur de 24,95 [21,29-30,502] pmol/ml, soit 132 % [17-138] de la moyenne individuelle. Les concentrations minimales (Cmin) de PEA sont décrites à 12h avec une valeur de 14,20 [12,98-17,01] pmol/ml, soit 73 % [69-77] de la moyenne individuelle.

La valeur moyenne est de 19,69 [17,54-23,80] pmol/ml. La valeur à 8h est de 24,93 [18,42-30,50] pmol/ml. La valeur maximale de Cmin est de 21,24 pmol/ml et la valeur minimale de Cmax est de 17,15 pmol/ml.

Pour le groupe « hypercortisolisme » avant intervention, les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) de PEA sont décrites à 08h (T max) avec une valeur de 17,16 [16,45-18,04] pmol/ml, soit 128 % [126-149] de la moyenne individuelle. Les concentrations minimales (Cmin) de PEA sont décrites à 08h avec une valeur de 9,56 [8,71-10,15] pmol/ml, soit 69 % [62-79] de la moyenne individuelle.

La valeur moyenne est de 12,83 [12,11-14,10] pmol/ml. La valeur à 8h est de 16,48 [14,41-17,70] pmol/ml. La valeur maximale de Cmin est de 19,16 pmol/ml et la valeur minimale de Cmax est de 14,41 pmol/ml.

Pour le groupe « hypercortisolisme » après intervention, les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) de PEA sont décrites à 08h (T max) avec une valeur de 20,38 [17,50-26,83] pmol/ml, soit 118 % [114-128] de la moyenne individuelle. Les concentrations minimales (Cmin) de PEA sont décrites à 16h avec une valeur de 14,14 [11,78-18,08] pmol/ml, soit 80 % [74-86] de la moyenne individuelle.

La valeur moyenne est de 16,47 [15,30-21,82] pmol/ml. La valeur à 8h est de 17,06 [13,00-26,83] pmol/ml. La valeur maximale de Cmin est de 18,16 pmol/ml et la valeur minimale de Cmax est de 13,00 pmol/ml.

*Les valeurs maximales de Cmin non différentes des valeurs minimales de Cmax au sein des groupes sont en défaveur d'une fluctuation rythmée des concentrations plasmatiques de PEA.*



Tableau 48 – Caractéristiques des courbes de mesures individuelles PEA

Variable		hypercortisolisme avant intervention	hypercortisolisme après intervention	Obèses	Témoins
PEA Moyenne	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	16.56 (9.84)	18.15 (4.80)	19.82 (3.49)	14.99 (3.11)
	Médiane (Q1 ; Q3)	12.83 (12.11 ; 14.10)	16.47 (15.30 ; 21.82)	19.69 (17.54 ; 23.80)	14.22 (12.93 ; 18.13)
	Min ; Max	11.26 ; 42.31	11.46 ; 25.90	15.36 ; 25.28	10.94 ; 20.63
PEA Minimum	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	10.52 (3.47)	14.39 (3.56)	14.75 (3.41)	12.13 (2.98)
	Médiane (Q1 ; Q3)	9.56 (8.71 ; 10.15)	14.14 (11.78 ; 18.08)	14.20 (12.98 ; 17.01)	11.99 (10.83 ; 13.97)
	Min ; Max	7.69 ; 19.16	9.37 ; 18.16	9.83 ; 21.24	7.45 ; 16.44
PEA Temps min	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	8.89 (7.42)	13.71 (6.87)	10.80 (7.32)	12.40 (5.48)
	Médiane (Q1 ; Q3)	8 (4 ; 16)	16 (4 ; 20)	12 (4 ; 16)	12 (12 ; 16)
	Min ; Max	0 ; 20	4 ; 20	0 ; 20	0 ; 20
PEA maximum	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	35.21 (43.66)	24.42 (12.44)	28.63 (12.13)	17.99 (4.07)
	Médiane (Q1 ; Q3)	17.16 (16.45 ; 18.04)	20.38 (17.50 ; 26.83)	24.95 (21.29 ; 30.50)	17.26 (15.41 ; 20.99)
	Min ; Max	14.41 ; 146.96	13.00 ; 50.89	17.15 ; 57.89	13.27 ; 26.31
PEA Temps max	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	8.44 (5.08)	10.86 (7.20)	9.20 (4.24)	8.40 (3.98)
	Médiane (Q1 ; Q3)	8 (8 ; 8)	8 (8 ; 20)	8 (8 ; 8)	8 (4 ; 12)
	Min ; Max	0 ; 20	0 ; 20	4 ; 20	4 ; 16

Tableau 49 – Caractéristiques des courbes de mesures individuelles PEA exprimées en % de la moyenne individuelle

Variable		hypercortisolisme avant intervention	hypercortisolisme après intervention	Obèses	Témoins
PEA Moyenne (%)	n	9	7	10	10
	Min ; Max	100.0 ; 100.0	100.0 ; 100.0	100.0 ; 100.0	100.0 ; 100.0
PEA Minimum (%)	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	68.9 (14.5)	79.7 (6.8)	74.0 (7.7)	80.8 (11.6)
	Médiane (Q1 ; Q3)	69.3 (62.4 ; 79.4)	79.9 (73.8 ; 85.8)	73.1 (69.3 ; 76.6)	86.8 (70.4 ; 89.1)
	Min ; Max	45.3 ; 85.8	70.1 ; 89.7	63.1 ; 89.2	57.6 ; 90.9
PEA Temps min (%)	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	8.9 (7.4)	13.7 (6.9)	10.8 (7.3)	12.4 (5.5)
	Médiane (Q1 ; Q3)	8 (4 ; 16)	16 (4 ; 20)	12 (4 ; 16)	12 (12 ; 16)
	Min ; Max	0 ; 20	4 ; 20	0 ; 20	0 ; 20
PEA maximum (%)	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	174.3 (86.5)	129.5 (30.0)	140.5 (35.0)	119.7 (5.0)
	Médiane (Q1 ; Q3)	128.3 (126.3 ; 149.0)	117.8 (113.7 ; 127.8)	131.9 (117.2 ; 138.3)	119.9 (116.3 ; 122.6)
	Min ; Max	118.1 ; 347.4	113.5 ; 196.5	111.6 ; 229.0	111.6 ; 127.5
PEA Temps max (%)	n	9	7	10	10
	Moyenne (écart-type)	8.4 (5.1)	10.9 (7.2)	9.2 (4.2)	8.4 (4.0)
	Médiane (Q1 ; Q3)	8 (8 ; 8)	8 (8 ; 20)	8 (8 ; 8)	8 (4 ; 12)
	Min ; Max	0 ; 20	0 ; 20	4 ; 20	4 ; 16

### 3.5. Étude des EC circulants au sein du groupe « traitement hydrocortisone »

Pour le groupe « traitement hydrocortisone » sont retrouvées des concentrations plasmatiques effondrées avant la prise d'hydrocortisone (cortisolémie médiane à 25 [7-40] et 19 [7-48] nmol/l à 07h30 et 08h). La prise d'hydrocortisone a induit une augmentation franche et rapide de la cortisolémie (cortisolémie médiane à 809 [652-986] et 652 [503-783] nmol/l à 09h et 10h, valeurs supra-physiologiques) mais transitoire puisque dès 16h la cortisolémie a nettement diminué à 142 [93-244] nmol/l.

Les concentrations plasmatiques de 2-AG, d'AEA, d'OEA et de PEA du groupe « traitement hydrocortisone » à 07h30, 08h, 09h, 10h et 16h sont présentées dans les tableaux 51, 52, 53 et 54.

Il n'a pas été observé de variation des concentrations de 2-AG, d'AEA, d'OEA et de PEA au sein du groupe « traitement hydrocortisone » lors des différents prélèvements effectués.

Les médianes des concentrations plasmatiques sur les différents temps de 2-AG, d'AEA, d'OEA et de PEA sont respectivement de 2,57 [2,01-3,35] pmol/ml, à 0,93 [0,80-1,07] pmol/ml, 12,18 [10,34-15,49] pmol/ml et 20,26 [15,03-22,28] pmol/ml. (Tableau 55)

Les concentrations plasmatiques à 8h de 2-AG, d'AEA, d'OEA et de PEA sont respectivement de 2,38 [2,02-3,52] pmol/ml, 1,16 [0,98-1,39] pmol/ml, 13,97 [11,75-20,93] pmol/ml et 18,21 [12,81-23,04] pmol/ml. Il est intéressant de remarquer que les concentrations plasmatiques d'EC du groupe « traitement hydrocortisone » ne semblent pas différentes de celles du groupe « témoins ». (Tableau 50).

Tableau 50 – Médianes des concentrations plasmatiques d'EC à 8h des groupes "traitement hydrocortisone" et "témoins"

Valeurs à 8h	Traitement hydrocortisone	Témoins
2-AG	2,38 [2,02-3,52]	2,77 [1,98-5,35]
AEA	1,16 [0,98-1,39]	1,07 [0,80-1,23]
OEA	13,97 [11,75-20,93]	11,31 [10,98-14,42]
PEA	18,21 [12,81-23,04]	16,48 [14,41-17,70]

Tableau 51 – Description des mesures 2-AG pour le groupe Traitement Hydrocortisone

	7h30	8h	9h	10h	16h
n (d.m.)	10	10	9 (1)	10	10
Moyenne (écart-type)	2.50 (0.60)	2.70 (0.91)	2.63 (0.65)	3.09 (1.01)	2.80 (1.42)
Médiane (Q1 ; Q3)	2.53 (2.05 ; 2.97)	2.38 (2.02 ; 3.52)	2.71 (2.33 ; 2.84)	2.93 (2.32 ; 3.36)	2.60 (1.71 ; 4.18)
Min ; Max	1.49 ; 3.25	1.56 ; 4.42	1.48 ; 3.62	2.11 ; 5.39	1.18 ; 5.10

Tableau 52 – Description des mesures d'AEA pour le groupe Traitement Hydrocortisone

	7h30	8h	9h	10h	16h
n (d.m.)	10	10	9 (1)	10	10
Moyenne (écart-type)	1.15 (0.35)	1.17 (0.31)	0.84 (0.35)	0.79 (0.29)	0.70 (0.21)
Médiane (Q1 ; Q3)	1.06 (0.90 ; 1.44)	1.16 (0.98 ; 1.39)	0.86 (0.56 ; 1.04)	0.76 (0.61 ; 1.06)	0.74 (0.64 ; 0.83)
Min ; Max	0.71 ; 1.80	0.67 ; 1.73	0.35 ; 1.45	0.37 ; 1.17	0.23 ; 0.96

Tableau 53 – Description des mesures d'OEA pour le groupe Traitement Hydrocortisone

	7h30	8h	9h	10h	16h
n (d.m.)	10	10	9 (1)	10	10
Moyenne (écart-type)	15.68 (4.90)	15.83 (4.98)	11.30 (4.68)	11.84 (6.07)	11.22 (2.66)
Médiane (Q1 ; Q3)	15.88 (13.70 ; 17.86)	13.97 (11.75 ; 20.93)	11.62 (8.25 ; 14.17)	9.32 (8.09 ; 16.61)	11.36 (9.11 ; 13.57)
Min ; Max	8.44 ; 24.89	9.32 ; 22.97	4.77 ; 20.29	4.71 ; 23.73	7.28 ; 14.47

Tableau 54 – Description des mesures de PEA pour le groupe Traitement Hydrocortisone

	7h30	8h	9h	10h	16h
n (d.m.)	10	10	9 (1)	10	10
Moyenne (écart-type)	34.24 (26.61)	18.40 (5.77)	13.97 (3.80)	14.25 (4.16)	15.12 (4.04)
Médiane (Q1 ; Q3)	23.56 (19.22 ; 42.45)	18.21 (12.81 ; 23.04)	13.76 (12.66 ; 16.66)	13.63 (11.36 ; 17.20)	14.67 (11.72 ; 16.91)
Min ; Max	10.24 ; 85.45	11.02 ; 29.74	6.05 ; 18.57	8.48 ; 22.13	10.05 ; 21.89

Tableau 55 – Caractéristiques des courbes des mesures individuelles d'EC pour le groupe traitement hydrocortisone

	Variable	2-AG	AEA	OEA	PEA
Moyenne	n	10	10	10	10
	Moyenne (écart-type)	2.73 (0.79)	0.94 (0.21)	13.37 (3.98)	19.35 (5.06)
	Médiane (Q1 ; Q3)	2.57 (2.01 ; 3.35)	0.93 (0.80 ; 1.07)	12.18 (10.34 ; 15.49)	20.26 (15.03 ; 22.26)
	Min ; Max	1.90 ; 4.11	0.63 ; 1.23	9.13 ; 21.21	11.86 ; 28.12
Minimum	n	10	10	10	10
	Moyenne (écart-type)	2.11 (0.68)	0.56 (0.19)	8.80 (3.20)	12.22 (3.37)
	Médiane (Q1 ; Q3)	2.08 (1.49 ; 2.84)	0.64 (0.41 ; 0.72)	8.27 (7.28 ; 9.59)	11.71 (10.05 ; 15.12)
	Min ; Max	1.18 ; 2.91	0.23 ; 0.75	4.71 ; 14.47	6.05 ; 16.91
Temps min	n	10	10	10	10
	Moyenne (écart-type)	11.35 (4.08)	12.55 (3.70)	12.65 (3.61)	12.80 (3.39)
	Médiane (Q1 ; Q3)	10 (8 ; 16)	13 (9 ; 16)	13 (10 ; 16)	13 (10 ; 16)
	Min ; Max	8 ; 16	8 ; 16	8 ; 16	9 ; 16
Maximum	n	10	10	10	10
	Moyenne (écart-type)	3.51 (1.08)	1.29 (0.29)	17.79 (4.34)	35.81 (25.63)
	Médiane (Q1 ; Q3)	3.32 (2.61 ; 4.18)	1.27 (1.06 ; 1.45)	17.86 (13.70 ; 20.93)	26.58 (19.40 ; 42.45)
	Min ; Max	2.32 ; 5.39	0.90 ; 1.80	12.43 ; 24.89	13.78 ; 85.45
Temps max	n	10	10	10	10
	Moyenne (écart-type)	10.70 (2.91)	7.95 (0.60)	8.75 (2.66)	9.50 (3.51)
	Médiane (Q1 ; Q3)	10 (9 ; 10)	8 (8 ; 8)	8 (8 ; 8)	8 (8 ; 10)
	Min ; Max	8 ; 16	8 ; 9	8 ; 16	8 ; 16

### 3.6. En synthèse

Au cours de l'hypercortisolisme chronique, les concentrations plasmatiques de 2-AG sont semblables à celles des patients « témoins ». 5,3 ± 1,3 jour après la résolution de l'hypercortisolisme, est observée une augmentation importante des concentrations plasmatiques de 2-AG.

Les concentrations plasmatiques d'AEA, d'OEA et de PEA sont plus basses au cours de l'hypercortisolisme chronique que celles des « témoins ». L'hypocortisolisme secondaire à la guérison de l'hypercortisolisme par la chirurgie, s'accompagne d'une augmentation des concentrations d'AEA, d'OEA et de PEA qui deviennent semblables à celles des « témoins ».

Nous ne retrouvons pas de différence de concentrations plasmatiques de 2-AG entre les groupes « obèses » et « témoins ». Concernant l'AEA, et dans une moindre mesure le PEA, les concentrations plasmatiques des « obèses » sont supérieures à celles des « témoins ». Cette différence n'est pas retrouvée pour les concentrations plasmatiques d'OEA entre les « obèses » et « témoins ».

Les concentrations plasmatiques de 2-AG lors du nyctémère présentent un profil compatible avec un rythme circadien. Ce profil ne semble pas retrouvé pour les concentrations plasmatiques d'AEA, d'OEA et de PEA lors du nyctémère.

Les variations aiguës de la cortisolémie – qu'il s'agisse de l'hypocortisolémie matinale ou de l'hypercortisolémie transitoire aiguë suivant l'absorption d'hydrocortisone – au cours du nyctémère ne semblent pas associées à des variations concernant les concentrations plasmatiques du 2-AG, d'AEA, d'OEA ni de PEA.

## **4. Discussion**





Ce travail s'inscrit dans un contexte où la physiopathologie des effets métaboliques délétères de l'excès de cortisol reste imparfaitement comprise. Des données récentes chez l'animal supportent l'argument que les effets métaboliques de l'excès de cortisol au niveau des tissus périphériques sont médiés, au moins partiellement par le SEC (149). Très peu de données étudiant les interactions entre l'axe corticotrope et le SEC sont disponibles chez l'Homme, et seulement de manière indirecte (151). Notre étude propose une approche originale de cette problématique dans deux paradigmes. Le premier est celui d'hypercortisolisme chronique, situation comparée à celle d'hypocortisolisme secondaire à la chirurgie hypophysaire ou surrénalienne ainsi qu'à celle des patients obèses et témoins. Le second alterne hypo- et hypercortisolisme au cours du nyctémère de manière accentuée et modifiée par rapport à l'activité corticotrope spontanée (sujets insuffisants surrénaux ou corticotropes).

Les EC sont des molécules au métabolisme – synthèse et dégradation – et aux rôles différents, justifiant l'étude des quatre principaux représentants (2-AG, AEA, OEA et PEA). En effet, le 2-AG utilise pour sa synthèse la voie de la DAG lipase ou celle de la phospholipase A1 et pour sa dégradation celle de MAGL tandis que de l'AEA, l'OEA et le PEA utilisent la N-acyltransférase pour leur synthèse et la FAAH pour leur dégradation (13–15). Leur rôle biologique est également différent : l'AEA présente un pic préprandial initiant la prise alimentaire (52) tandis que le 2-AG ne présente pas de variations par rapport au repas (52) ou seulement en cas de stimulation par la faim ou des aliments palatables (53,54). Au sein même des N-acyl-éthanolamines, leur activité diffère puisque seul l'AEA se lie au récepteur CB1 tandis que l'OEA et le PEA se lient au PPAR $\alpha$  (15).

Cette étude, de nature exploratoire et physiopathologique, a été permise grâce un outil peu répandu qu'est le dosage des EC plasmatiques par l'équipe Inserm U1215 « Balance énergétique et obésité » (Neurocentre Magendie, Bordeaux). La procédure utilisée, décrite dans la partie « Méthodes » (154,155) est validée et reproductible.

À titre d'illustration, les dosages de 2-AG ont été nécessairement effectués, du fait de leur nombre, en plusieurs essais. La précision de la technique de dosage inter essai (c'est-à-dire le pourcentage du coefficient de variation des mesures, tableau 3), de 0,54 pour des valeurs de 2-AG de 300 pmol/ml, ne peut donc expliquer les importantes variations de valeurs de 2-AG entre les patients. Au sein d'un même essai de dosage, la précision intra essai de 0,72 pour des valeurs de 2-AG de 300 pmol/ml ne peut pas non plus être une explication.

Cette hétérogénéité des valeurs est également décrite par Hanlon et *coll.* (75), les conduisant à exprimer leurs résultats en pourcentages de la valeur moyenne individuelle (méthode que nous avons reprise pour l'analyse rythmique dans notre étude). Il est utile de préciser que les valeurs extrêmes de 2-AG, mais aussi des autres EC, ont été vérifiées pour leur saisie.

Concernant l'analyse statistique reposant principalement sur une analyse par ANOVA non paramétrique, au vu de la distribution des valeurs, il a été décidé en accord avec l'USMR de limiter le nombre de test *post-hoc* en raison du faible nombre de participants à l'étude (perte de puissance).

La population de l'étude possède des caractéristiques d'intérêts. Les patients du groupe « hypercortisolisme » avant intervention présentent une rupture du cycle du cortisol avec des cortisolémies constamment augmentées (cortisol médian à 00h à 596 [265-1219] nmol/l) : c'est la signature biologique d'un hypercortisolisme patent. Les patients de ce groupe présentent une insulino-résistance importante avec un HOMA-IR de 3,1 [0,8-11,5] – semblable à celui du groupe « obèses » (2,8 [0,8-5,3]) – indépendamment de leur IMC médian (25 [23-33] kg/m<sup>2</sup> vs 38 [36-39] kg/m<sup>2</sup> dans le groupe « témoins »). Ceci témoigne de l'insulino-résistance induite par l'hypercortisolisme, comme l'a décrit Mancini précédemment (113). Les patients de ce groupe sont le plus souvent diabétiques (55,5 %) et hypertendus (77,7 %) : leurs HbA1c (6 [5,6-7,1] %) et leurs chiffres de pression artérielle systolique (134 [120-137] mmHg) et diastolique (74 [67-83] mmHg) témoignent de la prise en charge active des comorbidités de l'hypercortisolisme.

Les patients du groupe « obèses » présentent un poids (102 [97-100] kg), un IMC (38 [36-39] kg/m<sup>2</sup>) et un tour de taille (115 [108-117] cm) plus élevés que ceux des autres groupes, y compris le groupe « hypercortisolisme » avant intervention. Aucun de ces patients n'est diabétique, ce dont leur HbA1c témoigne (5,7 [5,3-6,1] %) mais leur HOMA-IR est augmenté (2,8 [0,8-5,3]) en lien avec leur insulino-résistance induite par l'obésité. 50 % de ces patients sont hypertendus avec des chiffres de pression artérielle systolique (130 [122-133] mmHg) et diastolique (78 [67-80] mmHg) contrôlés. Leur axe corticotrope présente un cycle nyctéméral normal avec un zénith à 08h (cortisolémie de 345 [285-553] nmol/l) et un nadir à 00h (42 [19-143] nmol/l).

Le groupe « témoins » est constitué de patients non obèses (IMC 28 [24-29] kg/m<sup>2</sup>) et présente une glycémie (5,10 [4,50-5,50] mmol/l), une HbA1c (5,4 [4,9-5,5] %), une insulino-résistance (5,45 [3,10-8,40]  $\mu$ U/ml), un HOMA-IR (1,5 [0,5-4]), un LDL (2,34 [1,99-2,60] mmol/l) et des triglycérides (1,11 [0,97-1,43] mmol/l) inférieurs à ceux des groupes « hypercortisolisme » avant intervention et « obèses ». Néanmoins, il ne s'agit pas de sujets normopondéraux. 40 % de ces patients sont hypertendus ; leurs chiffres de pression artérielle systolique (122 [113-140] mmHg) et diastolique (77 [68-80] mmHg) sont bien contrôlés. L'axe corticotrope présente un cycle nyctéméral normal avec un zénith à 8h (cortisolémie de 341 [276-383] nmol/l) et un nadir à 00h (cortisolémie de 66 [39-79] nmol/l).

Après intervention, on observe une insuffisance corticotrope chez six patients et un profil corticotrope normal (eucortisolisme) chez une patiente, témoignant de l'excès chronique antérieur de l'exposition cérébrale au cortisol. Les deux patientes non guéries ont été exclues du groupe « hypercortisolisme » après intervention afin de pouvoir bien étudier le SEC après résolution de l'excès de cortisol. Comparativement aux patients du groupe « hypercortisolisme » avant intervention, il n'est pas retrouvé de diminution de poids (63 [61-85] kg vs 63 [60-85] kg respectivement) ni d'IMC (25 [23-33] kg/m<sup>2</sup> vs 26 [23-35] kg/m<sup>2</sup> respectivement) au sein du groupe « hypercortisolisme » après intervention. Ceci s'explique par la précocité de l'évaluation faisant suite à l'intervention, ce qui était intentionnel dans le dessein de l'étude afin de pouvoir étudier les variations potentielles du SEC sans interférence majeure de la diminution pondérale secondaire à la guérison du syndrome de Cushing. Le tour de taille est même plus élevé dans le groupe « hypercortisolisme » après intervention (92 [86-114] cm vs 100 [86-102] cm respectivement), témoignant des difficultés de reproductibilité de cette mesure, qui n'a pas été faite par le même observateur. Alors qu'est décrite une amélioration du métabolisme glucidique voire une régression du diabète après guérison de l'hypercortisolisme (157), notre groupe « hypercortisolisme » après intervention conserve une insulino-résistance marquée (HOMA-IR à 2,6 [0,8-8.9]) qui demeure proche de la valeur du HOMA-IR avant intervention. Cette absence, attendue, de variation aiguë de l'insulino-résistance est en lien avec la précocité de l'évaluation post-opératoire (J5) et la persistance d'une adiposité abdominale chez ces patients.

Les patients du groupe « traitement hydrocortisone » présentent des variations aiguës de cortisolémie avec hypocortisolisme profond au réveil comme attendu (cortisolémie à 08h de 19 [7-48] nmol/l) et un hypercortisolisme en milieu de matinée après prise d'hydrocortisone (cortisolémie à 10h de 809 [345-1135] nmol/l). Comparativement à ceux du groupe « hypercortisolisme », les patients du groupe « traitement hydrocortisone » présentent, en permanence, une alternance chronique d'hypercortisolisme et d'hypocortisolisme transitoires et ont un rythme cortisolémique très différent de sujets sains. Les patients de ce groupe ont un poids (70 [51-85] kg) et un IMC (22 [19-28] kg/m<sup>2</sup>) moindres que ceux des autres groupes. 18 % d'entre eux sont hypertendus avec des chiffres de pression artérielle systolique (119 [95-137] mmHg) et diastolique (84 [70-86] mmHg) bien contrôlés. Aucun n'est diabétique (HbA1c à 5,6 [5,1-5,8] %) et leur insulino-résistance est faible (HOMA-IR à 1,0 [0,4-2,7]). En l'absence de différence d'âge, il est vraisemblable que ces caractéristiques sont en rapport avec l'insuffisance surrénalienne et le caractère imparfait de la substitution cortisolique.

Nos résultats montrent une extrême variabilité des valeurs de 2-AG au sein de la population étudiée, ce qui avait déjà été constaté par Hanlon et *coll.* notamment (75).

Chez le sujet obèse, les concentrations plasmatiques à 08h à jeun de 2-AG ont été décrites comme augmentées par rapport aux sujets normopondéraux (52,62). En revanche, dans notre étude, les valeurs de 2-AG sont semblables entre les groupes « obèses » et « témoins ». Dans l'étude de Gatta-Cherifi et *coll.* (52), le groupe de patients obèses présentait un IMC de  $42,0 \pm 1,4$  kg/m<sup>2</sup>, soit plus élevé que ceux de notre étude (38 [36-39] kg/m<sup>2</sup>). Cependant, dans l'étude d'Engeli et *coll.* (62), le groupe de patients obèses présentait un IMC de  $38,0 \pm 0,7$  kg/m<sup>2</sup>, ce qui est du même ordre que notre groupe « obèses ». Une hypothèse à ces discordances vient du statut pondéral des patients constituant le groupe « témoins » (surpoids avec IMC 28 [24-29] kg/m<sup>2</sup>). En effet, que ce soit dans l'étude de Gatta-Cherifi et *coll.* ou celle d'Engeli et *coll.*, les témoins étaient normopondéraux et ne présentaient donc pas de surpoids (IMC de  $21,0 \pm 0,6$  kg/m<sup>2</sup> et de  $23,5 \pm 0,4$  kg/m<sup>2</sup>, respectivement).

Il était logique de choisir, comme groupe contrôle des patients présentant un hypercortisolisme, des patients ayant une pathologie hypophysaire n'ayant pas de conséquence au niveau de l'axe corticotrope. Mais ces sujets ont aussi des antécédents de traitements (médicamenteux, chirurgicaux ou radiothérapeutiques) dont nous ne pouvons exclure une possible influence sur les concentrations plasmatiques de 2-AG. Néanmoins, il est intéressant de remarquer que les concentrations plasmatiques à 08h de 2-AG connaissent une tendance croissante en fonction des IMC des groupes : 2,38 [2,05-2,97] pmol/ml pour le groupe « traitement hydrocortisone », 2,81 [1,86-4,50] pmol/ml pour le groupe « témoins » et 3,17 [2,79-4,63] pmol/ml pour le groupe « obèses ». Ceci n'est pas une démonstration en soi, mais témoigne que nos résultats ne sont pas complètement contradictoires avec les données de la littérature.

Les concentrations plasmatiques de 2-AG dans le groupe « hypercortisolisme » avant intervention ne sont pas différentes de celles des groupes « témoins » ni « obèses ». Ces résultats rejoignent ceux de Bowles et *coll.* (149) qui, chez la souris, n'avaient pas mis en évidence d'augmentation significative des concentrations plasmatiques de 2-AG lors d'un traitement chronique par corticostérone (modèle murin d'hypocortisolisme). À supposer que la concentration du 2-AG circulant soit un reflet de l'activité du SEC périphérique, nos résultats ne plaident pas en faveur d'une activation de celui-ci dans le syndrome de Cushing qui puisse rendre compte des effets métaboliques délétères de l'excès de cortisol. Une mesure du 2-AG tissulaire (foie, tissu adipeux) serait indispensable pour étayer cette hypothèse.

Notre étude rapporte l'exploration du SEC en situation d'hypocortisolisme aigu faisant suite à un hypercortisolisme chronique : il s'agit, à notre connaissance, d'une première. Immédiatement après guérison de l'hypocortisolisme par l'intervention chirurgicale, les valeurs de 2-AG ont une nette tendance à augmenter pour devenir, semble-t-il, supérieures à celles des autres groupes, même si la puissance statistique fait défaut pour démontrer cette observation. Ainsi, la survenue d'un changement d'état aigu en miroir d'une situation chronique semble mettre en évidence un effet de « rebond » sur les concentrations plasmatiques de 2-AG. Cette observation est partagée avec l'observation des autres EC (cf. *infra*) et autorise l'hypothèse d'un effet inhibiteur de l'excès de cortisol sur la production d'EC.

Chez le sujet obèse, il a été observé une augmentation des concentrations plasmatiques à 08h à jeun d'AEA (52,62), l'OEA (69) et le PEA (70). Dans notre étude, ces résultats sont retrouvés pour l'AEA et dans une moindre mesure pour le PEA, malgré les limites de notre groupe « témoins ». Lors de l'hypocortisolisme chronique, les valeurs d'AEA, d'OEA et de PEA présentent une tendance à être inférieures à celle du groupe « témoins ». Immédiatement après la survenue de l'hypocortisolisme, les valeurs d'AEA, d'OEA et de PEA augmentent pour devenir semblables à celles du groupe « témoins », une observation compatible avec un effet de rebond secondaire à l'inhibition chronique de la génération d'EC circulants par l'hypocortisolisme. Néanmoins, en raison de la dispersion des valeurs constatées, il s'avère difficile de mettre en évidence des différences significatives d'un point de vue statistique avec un niveau d'exigence liée à la répétition des tests.

Les résultats obtenus pour l'AEA sont contraires à ceux décrits chez la souris où un traitement chronique par corticostérone (modèle murin de syndrome de Cushing) induit une augmentation des concentrations plasmatiques d'AEA et de l'activité périphérique de CB1 qui est interprétée comme participant aux effets métaboliques de l'hypocortisolisme chronique (149). Il est par contre important de rappeler que les modèles expérimentaux animaux peuvent être discordants et que l'administration chronique de corticoïdes (149,158), mais également des modèles murin de stress (159), entraînent une diminution des concentrations de 2-AG et d'AEA au niveau de l'hypothalamus, de l'hippocampe et de l'amygdale.

Nous nous sommes posé la question du rôle des médicaments utilisés lors de l'intervention chirurgicale, pour expliquer l'augmentation des EC circulants en période post-opératoire précoce. En effet, il existe des données montrant que les drogues anesthésiques (propofol, sevoflurane) modulent les niveaux d'EC. Cependant, il s'agit préférentiellement d'une diminution des concentrations plasmatiques d'AEA qui est décrite durant l'anesthésie elle-même, sans qu'il existe de données au-delà de la chirurgie (160,161). Aussi, les prélèvements ayant été réalisés à J5 post-opératoire, les variations

constatées d'EC sont vraisemblablement en lien avec l'hypocortisolisme faisant suite à l'hypercortisolisme chronique et non en lien avec la chirurgie ou l'anesthésie. D'autre part, le fait qu'il y ait peu de différences métaboliques entre les groupes « hypercortisolisme » avant vs après intervention renforce la possibilité que les résultats obtenus soient effectivement en lien avec l'hypocortisolisme post-opératoire faisant suite à l'hypercortisolisme chronique.

L'expression des mesures d'EC en pourcentage de la valeur moyenne individuelle de 2-AG suggère l'existence d'un rythme circadien avec un pic à 16h et un nadir à 4h dans les groupes « témoins », « obèses » et « hypercortisolisme » avant intervention, malgré la variabilité interindividuelle constatée. Notre étude a permis une approche du rythme circadien, même si imparfaite en raison d'horaires de prélèvements espacés (toutes les 4h) : nos résultats sont cependant concordants avec l'étude de référence de Hanlon et *coll.* (75).

Alors que Hanlon et *coll.* décrivent un nadir à 05h et un pic à 13h, notre étude les trouve respectivement à 04h et 16h (en l'absence de prélèvement réalisé à 05h et 13h). En effet, à la différence de Hanlon et *coll.*, notre méthodologie ne permet pas une étude précise du rythme : dans leur travail, les prélèvements sanguins étaient réalisés toutes les 30 minutes et les prises alimentaires étaient contrôlées et standardisées (75). Enfin, démontrer l'existence d'une fluctuation rythmée d'un paramètre biologique requiert une analyse de type Cosinor ou, comme l'ont fait Hanlon et *coll.*, un test d'espacement de Rao (75).

De façon intéressante, chez les « témoins », les concentrations plasmatiques de 2-AG sont « relativement » basses à 8h (même s'il ne s'agit pas du nadir) alors que celles du cortisol sont à leur zénith. Chez les insuffisants surrénaliens (« traitement hydrocortisone »), les concentrations plasmatiques de 2-AG sont semblables à celles des « témoins » alors qu'ils sont en hypocortisolisme profond (la cortisolémie n'ayant pas augmenté en milieu de nuit, à la différence des « témoins »). Durant la matinée, les concentrations plasmatiques de 2-AG augmentent alors que la cortisolémie diminue dans le groupe « témoins » et qu'une hypercortisolémie transitoire liée à la prise d'hydrocortisone est retrouvée chez les insuffisants surrénaliens.

En hypercortisolisme, le rythme du 2-AG présente de petites variations : le pic semble être à 20h (et non 16h) et le nadir à 08h (et non 04h). Cependant Hanlon et *coll.* avaient précédemment décrit que le zénith de 2-AG comme variable n'est pas toujours présent chez tous les patients. Notre interprétation est donc que les patients en hypercortisolisme conservent un rythme circadien du 2-AG, semblable aux « témoins ». Ainsi, il existe peu d'arguments pour penser que l'axe corticotrope joue un rôle majeur sur l'évolution des concentrations plasmatiques de 2-AG – ce qui est en accord avec les données d'Hanlon et *coll.* (75).

Quels que soient les groupes, nous ne retrouvons pas de tendance pour un rythme circadien pour l'AEA, ce qui est concordant avec les résultats d'Hanlon et *coll.* (75) à la différence du rythme cortisolique. L'OEA et le PEA ne semblent pas présenter de cycle nyctéméral – résultats qui n'étaient pas décrits à notre connaissance. Dans les différents groupes, pour ces trois EC (AEA, OEA, PEA) est retrouvée une augmentation des concentrations plasmatiques à 8h alors que leur statut cortisolique est sensiblement différent.

Ainsi, les données du 2-AG et des autres EC (AEA, OEA et PEA) sont en défaveur d'une influence de l'axe corticotrope sur le SEC, en situation physiologique.

Nos résultats sont en faveur d'un possible effet inhibiteur de l'hypercortisolisme chronique sur le SEC, tout au moins sur les EC circulants chez l'Homme, ce qui s'oppose aux données de l'étude de Bowles qui montre une activation du SEC au niveau des tissus périphériques (149). L'étude des souris invalidées pour le gène du récepteur CB1 (CB1<sup>-/-</sup>) montre cependant que les souris CB1<sup>-/-</sup> développent moins de complications métaboliques que les souris sauvages lors d'un traitement chronique par corticoïdes (150). On ne peut cependant exclure que, chez ces souris ayant une activation constitutionnelle – depuis le stade zygote – du CB1, il puisse y avoir des modifications associées développementales des systèmes métaboliques en adaptation à la mutation, qui rendent compte de ces différences. Ceci soulève l'intérêt chez l'Homme d'étudier les effets des inhibiteurs périphériques de CB1 afin d'étayer cette hypothèse.

Une autre hypothèse à ces résultats peut-être formulée. En effet, l'origine des EC circulants reste une question ouverte. Di Marzo et *coll.* proposent un mécanisme de relargage tissulaire (*spillover*) des EC dans la circulation sanguine (49) sans qu'il ne soit possible de déterminer de quels tissus ils proviennent (tissus périphériques ? système nerveux central ? les deux ?). Dans notre étude, seuls les EC circulants ont été dosés, ce qui ne préjuge pas des variations potentielles des concentrations d'EC au sein des tissus cibles du cortisol. Lors d'un traitement chronique par corticoïdes, Bowles et *coll.* (149) ont retrouvé une augmentation (pas toujours significative) du 2-AG, d'AEA, d'OEA et du PEA plasmatique et une diminution de ces mêmes EC au niveau hypothalamique. De plus, dans cette étude, l'AEA est augmentée dans le foie mais diminuée dans le tissu adipeux – effet inverse pour le 2-AG avec augmentation de sa concentration adipocytaire et diminution de celle hépatocytaire.

Il convient de rappeler que la concentration d'une hormone (ou de toute autre molécule) est un instantanée entre sa production et sa dégradation. On ne peut donc exclure que les concentrations observées diminuées dans notre étude soient le résultat d'un *turn-over* augmenté, activé.



Si l'hypercortisolisme chronique est effectivement à l'origine d'une inhibition du SEC, il s'agit peut-être d'une adaptation à d'autres voies métaboliques stimulées par l'hypercortisolisme. Les glucocorticoïdes et les EC stimulent l'activité hypothalamique de l'AMPK (106). Scerif et *coll.* montrent que, lors d'un traitement chronique par corticoïdes, les souris inactivées pour CB1 (CB1<sup>-/-</sup>) ne présentent pas d'augmentation de l'activité hypothalamique de l'AMPK (150). L'inhibition du SEC lors de l'hypercortisolisme pourrait être un moyen de limiter l'hyper activation de l'AMPK hypothalamique induite par l'excès de cortisol.

Pour conclure, rappelons que notre hypothèse de départ était que les effets métaboliques de l'excès de cortisol au niveau des tissus périphériques sont médiés au moins partiellement par une sur-activation du SEC. Nos résultats sont en défaveur d'une influence de l'axe corticotrope sur le SEC en situation physiologique tandis que l'hypercortisolisme chronique semble être à l'origine d'un effet inhibiteur sur le SEC.

Il serait intéressant de compléter ce travail par une étude de ces mêmes sujets à plus long terme, après la guérison de leur hypercortisolisme, notamment pour suivre leur évolution métabolique. Il serait également intéressant de réaliser une étude avec un nombre de sujets plus importants présentant un hypercortisolisme (mais la faisabilité pratique est difficile) afin de limiter le manque de puissance statistique. Une approche invasive pourrait consister chez des patients en hypercortisolisme à doser simultanément les EC circulants et les EC tissulaires (hépatique, adipocytaire) avant et après traitement par inhibiteurs périphériques de CB1 à la recherche d'une confirmation ou d'une infirmation des expérimentations animales.

## **5. Conclusion**



Cette étude exploratoire et physiopathologique a permis de mieux appréhender les interactions *in vivo* entre le système endocannabinoïde et l'axe corticotrope chez l'Homme après que des données chez l'animal supportent l'argument que les effets métaboliques de l'excès de cortisol soient médiés par le SEC, au moins au niveau des tissus périphériques.

Notre approche, originale, a utilisé deux modèles d'hypercortisolisme : un modèle d'hypercortisolisme chronique et un alternant hypo- et hypercortisolisme en permanence.

Au cours de l'hypercortisolisme chronique, les concentrations plasmatiques de 2-AG sont semblables à celles des « témoins » alors que celles d'AEA, d'OEA et de PEA semblent plus basses. L'hypocortisolisme soudain s'accompagne d'une augmentation des concentrations plasmatiques de 2-AG ainsi que de celles d'AEA, d'OEA et de PEA, à la manière d'un effet de « rebond ».

Les concentrations plasmatiques de 2-AG lors du nyctémère présentent un profil compatible avec un rythme circadien. Ce profil ne semble pas retrouvé pour les concentrations plasmatiques d'AEA, d'OEA et de PEA lors du nyctémère.

Ainsi, nos résultats sont en défaveur d'une influence de l'axe corticotrope sur le SEC en situation physiologique tandis que l'hypercortisolisme chronique semble être à l'origine d'un effet inhibiteur sur le SEC.

Des explorations complémentaires seront nécessaires pour mieux appréhender les modifications de l'activité du SEC induites par celles de l'axe corticotrope et déterminer l'intérêt potentiel (ou non) des inhibiteurs périphériques du récepteur CB1.



## **6. Références bibliographiques**



*Par ordre de citation dans ce travail :*

1. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc.* 1964;86(8):1646–1647.
2. Bricaire L, Brue T. [Endocannabinoid system: from metabolic to neuroendocrine effects]. *Ann Endocrinol.* juin 2007;68 Suppl 1:12-7.
3. Pertwee RG, éditeur. *Endocannabinoids* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 14 nov 2016]. (*Handbook of Experimental Pharmacology*; vol. 231). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-20825-1>
4. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 9 août 1990;346(6284):561-4.
5. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 2 sept 1993;365(6441):61-5.
6. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 18 déc 1992;258(5090):1946-9.
7. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SPH, Di Marzo V, Elphick MR, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid Receptors and Their Ligands: Beyond CB1 and CB2. *Pharmacol Rev.* 1 déc 2010;62(4):588-631.
8. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, De Costa BR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci.* 1990;87(5):1932–1936.
9. Ziegler CG, Mohn C, Lamounier-Zepter V, Rettori V, Bornstein SR, Krug AW, et al. Expression and function of endocannabinoid receptors in the human adrenal cortex. *Horm Metab Res Horm.* févr 2010;42(2):88-92.
10. Pagotto U, Marsicano G, Fezza F, Theodoropoulou M, Grubler Y, Stalla J, et al. Normal Human Pituitary Gland and Pituitary Adenomas Express Cannabinoid Receptor Type 1 and Synthesize Endogenous Cannabinoids: First Evidence for a Direct Role of Cannabinoids on Hormone Modulation at the Human Pituitary Level 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2687–2696.
11. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The Emerging Role of the Endocannabinoid System in Endocrine Regulation and Energy Balance. *Endocr Rev.* févr 2006;27(1):73-100.
12. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol.* 1995;50(1):83–90.
13. Freund TF, Katona I, Piomelli D. Role of Endogenous Cannabinoids in Synaptic Signaling. *Physiol Rev.* 1 juill 2003;83(3):1017-66.
14. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci.* nov 2003;4(11):873-84.
15. Hansen HS, Diep TA. N-acylethanolamines, anandamide and food intake. *Biochem Pharmacol.* sept 2009;78(6):553-60.
16. Hollister LE. Hunger and appetite after single doses of marijuana, alcohol, and dextroamphetamine. *Clin Pharmacol Ther.* févr 1971;12(1):44-9.
17. Gagnon MA, Elie R. [Effects of marijuana and D-amphetamine on the appetite, food consumption and various cardio-respiratory variables in man]. *Union Med Can.* juin 1975;104(6):914-21.



18. Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ, Pavia AT, Plasse TF, Shepard KV, et al. Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann Pharmacother.* août 1993;27(7-8):827-31.
19. Simon V, Cota D. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Endocannabinoids and metabolism: past, present and future. *Eur J Endocrinol.* juin 2017;176(6):R309-24.
20. Silvestri C, Di Marzo V. The Endocannabinoid System in Energy Homeostasis and the Etiopathology of Metabolic Disorders. *Cell Metab.* avr 2013;17(4):475-90.
21. Jamshidi N, Taylor DA. Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *Br J Pharmacol.* 2001;134(6):1151–1154.
22. Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, Marzo VD. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol.* 1 juin 2002;136(4):550-7.
23. Bellocchio L, Lafenêtre P, Cannich A, Cota D, Puente N, Grandes P, et al. Bimodal control of stimulated food intake by the endocannabinoid system. *Nat Neurosci.* mars 2010;13(3):281-3.
24. Trillou CR, Arnone M, Delgorge C, Gonalons N, Keane P, Maffrand J-P, et al. Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 1 févr 2003;284(2):R345-53.
25. Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grübler Y, Flachskamm C, Schubert M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance *via* central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest.* août 2003;112(3):423-31.
26. Melis T, Succu S, Sanna F, Boi A, Argiolas A, Melis MR. The cannabinoid antagonist SR 141716A (Rimonabant) reduces the increase of extra-cellular dopamine release in the rat nucleus accumbens induced by a novel high palatable food. *Neurosci Lett.* juin 2007;419(3):231-5.
27. Verty ANA, McGregor IS, Mallet PE. The dopamine receptor antagonist SCH 23390 attenuates feeding induced by  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *Brain Res.* sept 2004;1020(1-2):188-95.
28. De Luca MA, Solinas M, Bimpisidis Z, Goldberg SR, Di Chiara G. Cannabinoid facilitation of behavioral and biochemical hedonic taste responses. *Neuropharmacology.* juill 2012;63(1):161-8.
29. Lockie SH, Czyzyk TA, Chaudhary N, Perez-Tilve D, Woods SC, Oldfield BJ, et al. CNS Opioid Signaling Separates Cannabinoid Receptor 1-Mediated Effects on Body Weight and Mood-Related Behavior in Mice. *Endocrinology.* oct 2011;152(10):3661-7.
30. Tallett AJ, Blundell JE, Rodgers RJ. Effects of acute low-dose combined treatment with naloxone and AM 251 on food intake, feeding behaviour and weight gain in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* janv 2009;91(3):358-66.
31. Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclangon A, Maffrand JP, Le Fur G, Oury-Donat F, et al. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol.* 2003;63(4):908–914.
32. Matias I, Gonthier M-P, Orlando P, Martiadis V, De Petrocellis L, Cervino C, et al. Regulation, Function, and Dysregulation of Endocannabinoids in Models of Adipose and  $\beta$ -Pancreatic Cells and in Obesity and Hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2006;91(8):3171-80.
33. Matias I, Bisogno T, Di Marzo V. Endogenous cannabinoids in the brain and peripheral tissues: regulation of their levels and control of food intake. *Int J Obes.* avr 2006;30:S7-12.

34. Bouaboula M, Hilairat S, Marchand J, Fajas L, Fur GL, Casellas P. Anandamide induced PPAR $\gamma$  transcriptional activation and 3T3-L1 preadipocyte differentiation. *Eur J Pharmacol.* 11 juill 2005;517(3):174-81.
35. Karaliota S, Siafaka-Kapadai A, Gontinou C, Psarra K, Mavri-Vavayanni M. Anandamide Increases the Differentiation of Rat Adipocytes and Causes PPAR $\gamma$  and CB1 Receptor Upregulation. *Obesity.* 1 oct 2009;17(10):1830-8.
36. Liu J, Cinar R, Xiong K, Godlewski G, Jourdan T, Lin Y, et al. Monounsaturated fatty acids generated *via* stearoyl CoA desaturase-1 are endogenous inhibitors of fatty acid amide hydrolase. *Proc Natl Acad Sci.* 19 nov 2013;110(47):18832-7.
37. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Bátkai S, et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest.* 2 mai 2005;115(5):1298-305.
38. Osei-Hyiaman D, Liu J, Zhou L, Godlewski G, Harvey-White J, Jeong W, et al. Hepatic CB1 receptor is required for development of diet-induced steatosis, dyslipidemia, and insulin and leptin resistance in mice. *J Clin Invest.* 2 sept 2008;118(9):3160-9.
39. DiPatrizio NV, Astarita G, Schwartz G, Li X, Piomelli D. Endocannabinoid signal in the gut controls dietary fat intake. *Proc Natl Acad Sci.* 2 août 2011;108(31):12904-8.
40. DiPatrizio NV, Joslin A, Jung K-M, Piomelli D. Endocannabinoid signaling in the gut mediates preference for dietary unsaturated fats. *FASEB J.* 1 juin 2013;27(6):2513-20.
41. Malenczyk K, Jazurek M, Keimpema E, Silvestri C, Janikiewicz J, Mackie K, et al. CB<sub>1</sub> Cannabinoid Receptors Couple to Focal Adhesion Kinase to Control Insulin Release. *J Biol Chem.* 8 nov 2013;288(45):32685-99.
42. Malenczyk K, Keimpema E, Piscitelli F, Calvigioni D, Björklund P, Mackie K, et al. Fetal endocannabinoids orchestrate the organization of pancreatic islet microarchitecture. *Proc Natl Acad Sci.* 10 nov 2015;112(45):E6185-94.
43. Bermudez-Silva FJ, Romero-Zerbo SY, Haissaguerre M, Ruz-Maldonado I, Lhamyani S, El Bekay R, et al. The cannabinoid CB1 receptor and mTORC1 signalling pathways interact to modulate glucose homeostasis in mice. *Dis Model Mech.* 1 janv 2016;9(1):51-61.
44. Jourdan T, Godlewski G, Cinar R, Bertola A, Szanda G, Liu J, et al. Activation of the Nlrp3 inflammasome in infiltrating macrophages by endocannabinoids mediates beta cell loss in type 2 diabetes. *Nat Med.* sept 2013;19(9):1132-40.
45. Jourdan T, Szanda G, Cinar R, Godlewski G, Holovac DJ, Park JK, et al. Developmental Role of Macrophage Cannabinoid-1 Receptor Signaling in Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2017;66(4):994–1007.
46. Lindborg KA, Teachey MK, Jacob S, Henriksen EJ. Effects of in vitro antagonism of endocannabinoid-1 receptors on the glucose transport system in normal and insulin-resistant rat skeletal muscle. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(8):722–730.
47. Lipina C, Stretton C, Hastings S, Hundal JS, Mackie K, Irving AJ, et al. Regulation of MAP Kinase-directed mitogenic and protein kinase B-mediated signaling by cannabinoid receptor type 1 in skeletal muscle cells. *Diabetes.* 2010;59(2):375–385.
48. Tedesco L, Valerio A, Dossena M, Cardile A, Ragni M, Pagano C, et al. Cannabinoid Receptor Stimulation Impairs Mitochondrial Biogenesis in Mouse White Adipose Tissue, Muscle, and Liver: The Role of eNOS, p38 MAPK, and AMPK Pathways. *Diabetes.* 1 nov 2010;59(11):2826-36.

49. Freestone PS, Guatteo E, Piscitelli F, di Marzo V, Lipski J, Mercuri NB. Glutamate spillover drives endocannabinoid production and inhibits GABAergic transmission in the Substantia Nigra pars compacta. *Neuropharmacology*. avr 2014;79:467-75.
50. Knani I, Earley BJ, Udi S, Nemirovski A, Hadar R, Gammal A, et al. Targeting the endocannabinoid/CB1 receptor system for treating obesity in Prader–Willi syndrome. *Mol Metab*. déc 2016;5(12):1187-99.
51. Motaghedi R, Lipman EG, Hogg JE, Christos PJ, Vogiatzi MG, Angulo MA. Psychiatric adverse effects of rimonobant in adults with Prader Willi syndrome. *Eur J Med Genet*. janv 2011;54(1):14-8.
52. Gatta-Cherifi B, Matias I, Vallee M, Tabarin A, Marsicano G, Piazza PV, et al. Simultaneous postprandial deregulation of the orexigenic endocannabinoid anandamide and the anorexigenic peptide YY in obesity. *Int J Obes*. 2012;36(6):880.
53. Monteleone P, Piscitelli F, Scognamiglio P, Monteleone AM, Canestrelli B, Di Marzo V, et al. Hedonic Eating Is Associated with Increased Peripheral Levels of Ghrelin and the Endocannabinoid 2-Arachidonoyl-Glycerol in Healthy Humans: A Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juin 2012;97(6):E917-24.
54. Monteleone AM, Marzo VD, Monteleone P, Grave RD, Aveta T, Ghoch ME, et al. Responses of peripheral endocannabinoids and endocannabinoid-related compounds to hedonic eating in obesity. *Eur J Nutr*. 1 juin 2016;55(4):1799-805.
55. Monteleone AM, Marzo VD, Aveta T, Piscitelli F, Grave RD, Scognamiglio P, et al. Deranged endocannabinoid responses to hedonic eating in underweight and recently weight-restored patients with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr*. 2 janv 2015;101(2):262-9.
56. Bordicchia M, Battistoni I, Mancinelli L, Giannini E, Refi G, Minardi D, et al. Cannabinoid CB1 receptor expression in relation to visceral adipose depots, endocannabinoid levels, microvascular damage, and the presence of the Cnr1 A3813G variant in humans. *Metabolism*. 1 mai 2010;59(5):734-41.
57. Baye TM, Zhang Y, Smith E, Hillard CJ, Gunnell J, Myklebust J, et al. Genetic variation in cannabinoid receptor 1 (CNR1) is associated with derangements in lipid homeostasis, independent of body mass index. *Pharmacogenomics*. nov 2008;9(11):1647-56.
58. Martins CJ de M, Genelhu V, Pimentel MMG, Celoria BMJ, Mangia RF, Aveta T, et al. Circulating Endocannabinoids and the Polymorphism 385C>A in Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) Gene May Identify the Obesity Phenotype Related to Cardiometabolic Risk: A Study Conducted in a Brazilian Population of Complex Interethnic Admixture. *PLoS ONE* [Internet]. 11 nov 2015 [cité 8 août 2017];10(11). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4641669/>
59. Sipe JC, Scott TM, Murray S, Harismendy O, Simon GM, Cravatt BF, et al. Biomarkers of Endocannabinoid System Activation in Severe Obesity. *PLoS ONE* [Internet]. 20 janv 2010 [cité 8 août 2017];5(1). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2808340/>
60. Marzo VD, Verrijken A, Hakkarainen A, Petrosino S, Mertens I, Lundbom N, et al. Role of insulin as a negative regulator of plasma endocannabinoid levels in obese and nonobese subjects. *Eur J Endocrinol*. 11 janv 2009;161(5):715-22.
61. Cedernaes J, Fanelli F, Fazzini A, Pagotto U, Broman J-E, Vogel H, et al. Sleep restriction alters plasma endocannabinoids concentrations before but not after exercise in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 1 déc 2016;74:258-68.
62. Engeli S, Böhnke J, Feldpausch M, Gorzelniak K, Janke J, Bátkai S, et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes*. 2005;54(10):2838–2843.

63. Bluher M, Engeli S, Kloting N, Berndt J, Fasshauer M, Batkai S, et al. Dysregulation of the Peripheral and Adipose Tissue Endocannabinoid System in Human Abdominal Obesity. *Diabetes*. 1 nov 2006;55(11):3053-60.
64. Matias I, Gatta-Cherifi B, Tabarin A, Clark S, Leste-Lasserre T, Marsicano G, et al. Endocannabinoids Measurement in Human Saliva as Potential Biomarker of Obesity. Gaetani S, éditeur. *PLoS ONE*. 31 juill 2012;7(7):e42399.
65. Cote M, Matias I, Lemieux I, Petrosino S, Almeras N, Despres JP, et al. Circulating endocannabinoid levels, abdominal adiposity and related cardiometabolic risk factors in obese men. *Int J Obes*. 2007;31(4):692.
66. Abdunour J, Yasari S, Rabasa-Lhoret R, Faraj M, Petrosino S, Piscitelli F, et al. Circulating endocannabinoids in insulin sensitive vs. Insulin resistant obese postmenopausal women. A MONET group study. *Obesity*. 1 janv 2014;22(1):211-6.
67. Wang X, Yu Q, Yue H, Zhang J, Zeng S, Cui F. Circulating Endocannabinoids and Insulin Resistance in Patients with Obstructive Sleep Apnea [Internet]. *BioMed Research International*. 2016 [cité 8 août 2017]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/9782031/>
68. Engeli S, Blüher M, Jumpertz R, Wiesner T, Wirtz H, Bosse-henck A, et al. Circulating anandamide and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 1 déc 2012;30(12):2345-51.
69. Jumpertz R, Wiesner T, Blüher M, Engeli S, Bátkai S, Wirtz H, et al. Circulating Endocannabinoids and N-acyl-ethanolamides in Patients with Sleep Apnea – Specific Role of Oleoylethanolamide. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. oct 2010;118(09):591-5.
70. Quercioli A, Pataky Z, Vincenti G, Makoundou V, Di Marzo V, Montecucco F, et al. Elevated endocannabinoid plasma levels are associated with coronary circulatory dysfunction in obesity. *Eur Heart J*. 1 juin 2011;32(11):1369-78.
71. Zelber-Sagi S, Azar S, Nemirovski A, Webb M, Halpern Z, Shibolet O, et al. Serum levels of endocannabinoids are independently associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity*. 1 janv 2017;25(1):94-101.
72. Bass J, Takahashi JS. Circadian Integration of Metabolism and Energetics. *Science*. 3 déc 2010;330(6009):1349-54.
73. Asher G, Schibler U. Crosstalk between Components of Circadian and Metabolic Cycles in Mammals. *Cell Metab*. févr 2011;13(2):125-37.
74. Vaughn LK, Denning G, Stuhr KL, de Wit H, Hill MN, Hillard CJ. Endocannabinoid signalling: has it got rhythm? *Br J Pharmacol*. 1 juin 2010;160(3):530-43.
75. Hanlon EC, Tasali E, Leproult R, Stuhr KL, Doncheck E, de Wit H, et al. Circadian Rhythm of Circulating Levels of the Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2015;100(1):220-6.
76. Chanson P, Young J. *Traité d'endocrinologie*. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2007.
77. Jacobson L. Hypothalamic–Pituitary–Adrenocortical Axis Regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am*. juin 2005;34(2):271-92.
78. Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, et al. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo–pituitary–adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol*. juill 2003;24(3):151-80.
79. Mormede P, Foury A, Barat P, Corcuff J-B, Terenina E, Marissal-Arvy N, et al. Molecular genetics of hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity and function. *Ann N Y Acad Sci*. 1 mars 2011;1220(1):127-36.

80. Quigley ME, Yen SS. A mid-day surge in cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 1979;49(6):945-7.
81. Stimson RH, Mohd-Shukri NA, Bolton JL, Andrew R, Reynolds RM, Walker BR. The Postprandial Rise in Plasma Cortisol in Men Is Mediated by Macronutrient-Specific Stimulation of Adrenal and Extra-Adrenal Cortisol Production. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 2014;99(1):160-8.
82. Lee M-J, Pramyothin P, Karastergiou K, Fried SK. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* mars 2014;1842(3):473-81.
83. Bazhan N, Zelena D. Food-intake regulation during stress by the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Brain Res Bull.* 1 juin 2013;95:46-53.
84. Shimizu H, Arima H, Watanabe M, Goto M, Banno R, Sato I, et al. Glucocorticoids Increase Neuropeptide Y and Agouti-Related Peptide Gene Expression *via* Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase Signaling in the Arcuate Nucleus of Rats. *Endocrinology.* sept 2008;149(9):4544-53.
85. Gyengesi E, Liu Z-W, D'Agostino G, Gan G, Horvath TL, Gao X-B, et al. Corticosterone Regulates Synaptic Input Organization of POMC and NPY/AgRP Neurons in Adult Mice. *Endocrinology.* 1 nov 2010;151(11):5395-402.
86. Dallman MF, la Fleur SE, Pecoraro NC, Gomez F, Houshyar H, Akana SF. Minireview: Glucocorticoids—Food Intake, Abdominal Obesity, and Wealthy Nations in 2004. *Endocrinology.* juin 2004;145(6):2633-8.
87. la Fleur SE, Akana SF, Manalo SL, Dallman MF. Interaction between Corticosterone and Insulin in Obesity: Regulation of Lard Intake and Fat Stores. *Endocrinology.* mai 2004;145(5):2174-85.
88. Dallman MF. Stress-induced obesity and the emotional nervous system. *Trends Endocrinol Metab.* 1 mars 2010;21(3):159-65.
89. Rosmond R, Björntorp P. The interactions between hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, testosterone, insulin-like growth factor I and abdominal obesity with metabolism and blood pressure in men. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* déc 1998;22(12):1184-96.
90. Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. The Pathogenetic Role of Cortisol in the Metabolic Syndrome: A Hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2009;94(8):2692-701.
91. Masuzaki H, Ogawa Y, Hosoda K, Miyawaki T, Hanaoka I, Hiraoka J, et al. Glucocorticoid Regulation of Leptin Synthesis and Secretion in Humans: Elevated Plasma Leptin Levels in Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 août 1997;82(8):2542-7.
92. Van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest.* 1 févr 2009;39(2):81-93.
93. Moraitis AG, Block T, Nguyen D, Belanoff JK. The role of glucocorticoid receptors in metabolic syndrome and psychiatric illness. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1 janv 2017;165:114-20.
94. Loerz C, Maser E. The cortisol-activating enzyme 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in skeletal muscle in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 29 juill 2017 [cité 9 août 2017]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076017301954>
95. Rask E, Walker BR, Söderberg S, Livingstone DE, Eliasson M, Johnson O, et al. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3330–3336.

96. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet Lond Engl.* 29 août 2015;386(9996):913-27.
97. Morgan SA, Hassan-Smith ZK, Lavery GG. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Tissue-specific activation of cortisol in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 8 janv 2016;175(2):R81-7.
98. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *Eur J Endocrinol.* 9 janv 2012;167(3):311-26.
99. Rockall AG, Sohaib SA, Evans D, Kaltsas G, Isidori AM, Monson JP, et al. Computed tomography assessment of fat distribution in male and female patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(6):561-567.
100. Chanson P, Salenave S. Metabolic Syndrome in Cushing's Syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92(1):96-101.
101. Ferràù F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* oct 2015;173(4):M133-57.
102. Expert Panel on Detection E. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 16 mai 2001;285(19):2486-97.
103. Giordano R, Guaraldi F, Berardelli R, Karamouzis I, D'Angelo V, Marinazzo E, et al. Glucose metabolism in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine.* juin 2012;41(3):415-23.
104. Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: Ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab.* janv 2005;1(1):15-25.
105. Kola B, Christ-Crain M, Lolli F, Arnaldi G, Giacchetti G, Boscaro M, et al. Changes in Adenosine 5'-Monophosphate-Activated Protein Kinase as a Mechanism of Visceral Obesity in Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2008;93(12):4969-73.
106. Christ-Crain M, Kola B, Lolli F, Fekete C, Seboek D, Wittmann G, et al. AMP-activated protein kinase mediates glucocorticoid-induced metabolic changes: a novel mechanism in Cushing's syndrome. *FASEB J.* 1 juin 2008;22(6):1672-83.
107. Starkman MN. Neuropsychiatric Findings in Cushing Syndrome and Exogenous Glucocorticoid Administration. *Endocrinol Metab Clin North Am.* sept 2013;42(3):477-88.
108. Berthon BS, MacDonald-Wicks LK, Wood LG. A systematic review of the effect of oral glucocorticoids on energy intake, appetite, and body weight in humans. *Nutr Res.* mars 2014;34(3):179-90.
109. Starkman MN, Scheingart DE, Schork AM. Depressed mood and other psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: relationship to hormone levels. *Psychosom Med.* 1981;43(1):3-18.
110. Geer EB, Lalazar Y, Couto LM, Cohen V, Lipton LR, Shi W, et al. A prospective study of appetite and food craving in 30 patients with Cushing's disease. *Pituitary.* avr 2016;19(2):117-26.
111. Tataranni PA, Larson DE, Snitker S, Young JB, Flatt JP, Ravussin E. Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans. *Am J Physiol.* août 1996;271(2 Pt 1):E317-325.
112. Moeller SJ, Couto L, Cohen V, Lalazar Y, Makotkine I, Williams N, et al. Glucocorticoid Regulation of Food-Choice Behavior in Humans: Evidence from Cushing's Syndrome. *Front Neurosci [Internet].* 2016 [cité 22 août 2017];10. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2016.00021/full>

113. Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol (Oxf)*. déc 2004;61(6):768-77.
114. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and Morbidity in Cushing's Disease over 50 Years in Stoke-on-Trent, UK: Audit and Meta-Analysis of Literature. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2011;96(3):632-42.
115. Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC, Arlt W, Ayuk J, Toogood AA, et al. Outcome of Cushing's Disease following Transsphenoidal Surgery in a Single Center over 20 Years. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 avr 2012;97(4):1194-201.
116. Graversen D, Vestergaard P, Stochholm K, Gravholt CH, Jørgensen JOL. Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. avr 2012;23(3):278-82.
117. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, Aken V, O M, et al. Mortality in Patients Treated for Cushing's Disease Is Increased, Compared with Patients Treated for Nonfunctioning Pituitary Macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mars 2007;92(3):976-81.
118. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JOL, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP, et al. Multisystem Morbidity and Mortality in Cushing's Syndrome: A Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2013;98(6):2277-84.
119. Haalen FM van, Broersen LHA, Jorgensen JO, Pereira AM, Dekkers OM. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 4 janv 2015;172(4):R143-9.
120. Lambert JK, Goldberg L, Fayngold S, Kostadinov J, Post KD, Geer EB. Predictors of Mortality and Long-term Outcomes in Treated Cushing's Disease: A Study of 346 Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2013;98(3):1022-30.
121. Clayton RN, Jones PW, Reulen RC, Stewart PM, Hassan-Smith ZK, Ntali G, et al. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. juill 2016;4(7):569-76.
122. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *The Lancet*. 31 mai 2003;361(9372):1881-93.
123. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2016;101(2):364-89.
124. Debons AF, Das KC, Fuhr B, Siclari E. Anorexia after Adrenalectomy in Gold Thioglucose-Treated Obese Mice. *Endocrinology*. 1 mai 1983;112(5):1847-51.
125. Mazziotti G, Formenti AM, Frara S, Roca E, Mortini P, Berruti A, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: RISK OF OVERTREATMENT OF PATIENTS WITH ADRENAL INSUFFICIENCY: CURRENT AND EMERGING ASPECTS. *Eur J Endocrinol*. 2017;EJE-17.
126. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Hägström M, Mattsson A, Johannsson G. The Impact of Glucocorticoid Replacement Regimens on Metabolic Outcome and Comorbidity in Hypopituitary Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2006;91(10):3954-61.
127. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, et al. Mortality in Patients with Pituitary Disease. *Endocr Rev*. juin 2010;31(3):301-42.
128. Zueger T, Kirchner P, Herren C, Fischli S, Zwahlen M, Christ E, et al. Glucocorticoid Replacement and Mortality in Patients with Nonfunctioning Pituitary Adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 oct 2012;97(10):E1938-42.

129. Hammarstrand C, Ragnarsson O, Hallén T, Andersson E, Skoglund T, Nilsson AG, et al. Higher glucocorticoid replacement doses are associated with increased mortality in patients with pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol.* sept 2017;177(3):251-6.
130. Danilowicz K, Bruno OD, Manavela M, Gomez RM, Barkan A. Correction of cortisol overreplacement ameliorates morbidities in patients with hypopituitarism: a pilot study. *Pituitary.* 2008;11(3):279-85.
131. Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, Lennernas H, Hedner T, Skrtic S. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. *Eur J Endocrinol.* 7 janv 2009;161(1):119-30.
132. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, et al. Improved Cortisol Exposure-Time Profile and Outcome in Patients with Adrenal Insufficiency: A Prospective Randomized Trial of a Novel Hydrocortisone Dual-Release Formulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 2012;97(2):473-81.
133. Hohmann AG, Herkenham M. Localization of central cannabinoid CB1 receptor messenger RNA in neuronal subpopulations of rat dorsal root ganglia: a double-label in situ hybridization study. *Neuroscience.* 1999;90(3):923-931.
134. Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carrière D, Carayon P, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem.* 1995;232(1):54-61.
135. Steiner MA, Wotjak CT. Role of the endocannabinoid system in regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Brain Res.* 1 janv 2008;170:397-432.
136. Puder M, Weidenfeld J, Chowers I, Nir I, Conforti N, Siegel RA. Corticotrophin and corticosterone secretion following  $\Delta$ 1-tetrahydrocannabinol, in intact and in hypothalamic deafferented male rats. *Exp Brain Res.* 1 avr 1982;46(1):85-8.
137. Weidenfeld J, Feldman S, Mechoulam R. Effect of the brain constituent anandamide, a cannabinoid receptor agonist, on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the rat. *Neuroendocrinology.* févr 1994;59(2):110-2.
138. Manzanares J, Corchero J, Fuentes JA. Opioid and cannabinoid receptor-mediated regulation of the increase in adrenocorticotropin hormone and corticosterone plasma concentrations induced by central administration of delta(9)-tetrahydrocannabinol in rats. *Brain Res.* 21 août 1999;839(1):173-9.
139. Martín-Calderón JL, Muñoz RM, Villanúa MA, del Arco I, Moreno JL, de Fonseca FR, et al. Characterization of the acute endocrine actions of (-)-11-hydroxy- $\Delta$ 8-tetrahydrocannabinol-dimethylheptyl (HU-210), a potent synthetic cannabinoid in rats. *Eur J Pharmacol.* 26 févr 1998;344(1):77-86.
140. Zenor BN, Weesner GD, Malven PV. Endocrine and other responses to acute administration of cannabinoid compounds to non-stressed male calves. *Life Sci.* 4 juin 1999;65(2):125-33.
141. Patel S, Roelke CT, Rademacher DJ, Cullinan WE, Hillard CJ. Endocannabinoid Signaling Negatively Modulates Stress-Induced Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Endocrinology.* déc 2004;145(12):5431-8.
142. Cota D, Steiner M-A, Marsicano G, Cervino C, Herman JP, Grübler Y, et al. Requirement of Cannabinoid Receptor Type 1 for the Basal Modulation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function. *Endocrinology.* avr 2007;148(4):1574-81.
143. Ranganathan M, Braley G, Pittman B, Cooper T, Perry E, Krystal J, et al. The effects of cannabinoids on serum cortisol and prolactin in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 1 mai 2009;203(4):737.



144. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu Y, et al. The Psychotomimetic Effects of Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Healthy Individuals: Implications for Psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2 juin 2004;29(8):1558-72.
145. D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry*. 15 mars 2005;57(6):594-608.
146. Hill MN, Ho W-SV, Meier SE, Gorzalka BB, Hillard CJ. Chronic corticosterone treatment increases the endocannabinoid 2-arachidonylglycerol in the rat amygdala. *Eur J Pharmacol*. déc 2005;528(1-3):99-102.
147. Hill MN, Carrier EJ, Ho W-SV, Shi L, Patel S, Gorzalka BB, et al. Prolonged glucocorticoid treatment decreases cannabinoid CB1 receptor density in the hippocampus. *Hippocampus*. févr 2008;18(2):221-6.
148. Hill MN, Karatsoreos IN, Hillard CJ, McEwen BS. Rapid elevations in limbic endocannabinoid content by glucocorticoid hormones *in vivo*. *Psychoneuroendocrinology*. oct 2010;35(9):1333-8.
149. Bowles NP, Karatsoreos IN, Li X, Vemuri VK, Wood J-A, Li Z, et al. A peripheral endocannabinoid mechanism contributes to glucocorticoid-mediated metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci*. 6 janv 2015;112(1):285-90.
150. Scerif M, Füzesi T, Thomas JD, Kola B, Grossman AB, Fekete C, et al. CB1 receptor mediates the effects of glucocorticoids on AMPK activity in the hypothalamus. *J Endocrinol*. oct 2013;219(1):79-88.
151. Heyman E, Gamelin F-X, Goekint M, Piscitelli F, Roelands B, Leclair E, et al. Intense exercise increases circulating endocannabinoid and BDNF levels in humans—Possible implications for reward and depression. *Psychoneuroendocrinology*. juin 2012;37(6):844-51.
152. Valassi E, Crespo I, Santos A, Webb SM. Clinical consequences of Cushing's syndrome. *Pituitary*. sept 2012;15(3):319-29.
153. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2008;93(5):1526-40.
154. Richardson D, Ortori CA, Chapman V, Kendall DA, Barrett DA. Quantitative profiling of endocannabinoids and related compounds in rat brain using liquid chromatography–tandem electrospray ionization mass spectrometry. *Anal Biochem*. janv 2007;360(2):216-26.
155. Vila A, Rosengarth A, Piomelli D, Cravatt B, Marnett LJ. Hydrolysis of Prostaglandin Glycerol Esters by the Endocannabinoid-Hydrolyzing Enzymes, Monoacylglycerol Lipase and Fatty Acid Amide Hydrolase †. *Biochemistry (Mosc)*. août 2007;46(33):9578-85.
156. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. juill 1985;28(7):412-9.
157. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, Di Somma C, et al. Cardiovascular Risk Factors and Common Carotid Artery Caliber and Stiffness in Patients with Cushing's Disease during Active Disease and 1 Year after Disease Remission. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2003;88(6):2527-33.
158. Bowles NP, Hill MN, Bhagat SM, Karatsoreos IN, Hillard CJ, McEwen BS. Chronic, noninvasive glucocorticoid administration suppresses limbic endocannabinoid signaling in mice. *Neuroscience*. mars 2012;204:83-9.
159. Wamsteeker JI, Kuzmiski JB, Bains JS. Repeated Stress Impairs Endocannabinoid Signaling in the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus. *J Neurosci*. 18 août 2010;30(33):11188-96.

160. Schelling G, Hauer D, Azad SC, Schmoelz M, Chouker A, Schmidt M, et al. Effects of general anesthesia on anandamide blood levels in humans. *Anesthesiology*. févr 2006;104(2):273-7.
161. Jarzinski C, Karst M, Zoerner AA, Rakers C, May M, Suchy MT, et al. Changes of blood endocannabinoids during anaesthesia: a special case for fatty acid amide hydrolase inhibition by propofol?: Propofol anaesthesia and endocannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*. juill 2012;74(1):54-9.



## **7. Annexes**



## 7.1. Focus sur le groupe « traitement hydrocortisone »

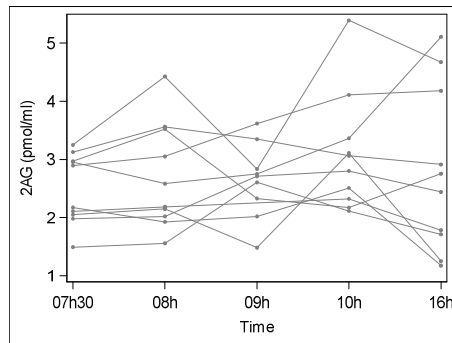


Figure 77 – Mesures individuelles 2-AG pour le groupe Traitement Hydrocortisone

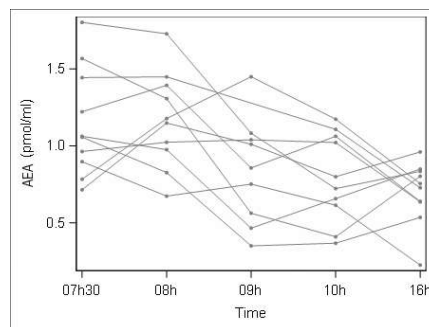


Figure 78 – Mesures individuelles AEA pour le groupe Traitement Hydrocortisone

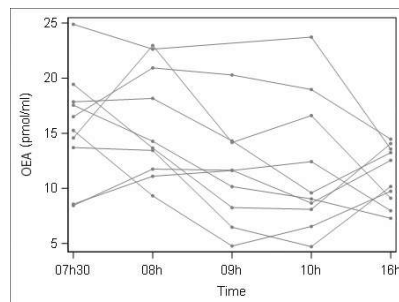


Figure 79 – Mesures individuelles OEA pour le groupe Traitement Hydrocortisone

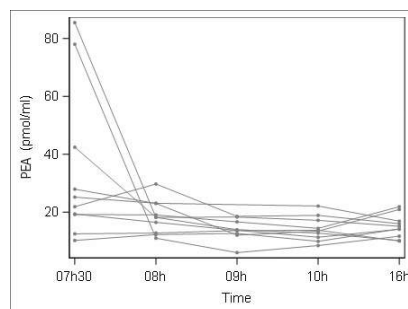


Figure 80 – Mesures individuelles PEA pour le groupe Traitement Hydrocortisone

## 7.2. Focus sur l'hétérogénéité des valeurs de 2-AG au sein des groupes

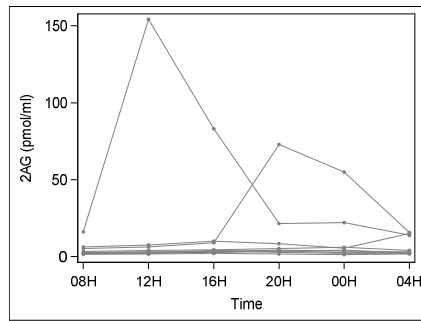


Figure 81 – Mesures individuelles 2-AG pour le groupe hypercortisolisme avant intervention

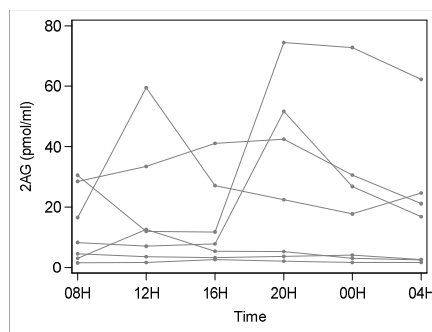


Figure 82 – Mesures individuelles 2-AG pour le groupe hypercortisolisme après intervention

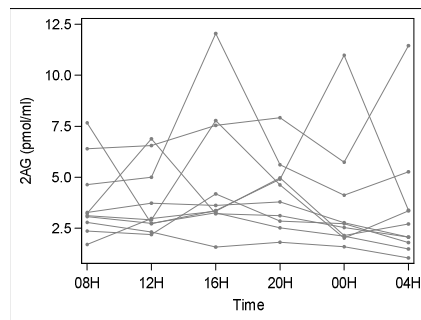


Figure 83 – Mesures individuelles 2-AG pour le groupe Obèses

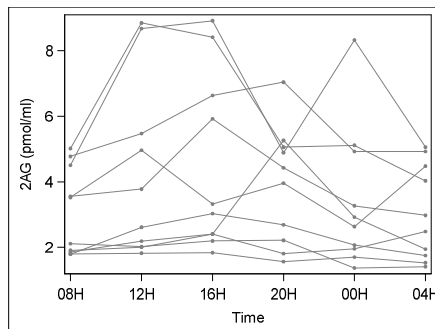


Figure 84 – Mesures individuelles 2-AG pour le groupe Témoins

## Serment médical d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.





(...) tout aspirait en moi à être médecin des âmes, ou chirurgien des corps, en un mot, soulager les misères, les douleurs, ne pas m'appartenir, me donner sans réserve à l'humanité souffrante moralement ou physiquement (...).

Aymard Octave Verdier, *Testament* (1956)



# Résumé

## **Titre**

Étude *in vivo* des interactions entre le système endocannabinoïde (SEC) et l'axe corticotrope chez l'Homme.

## **Objectifs**

Déterminer si l'hypercortisolisme chronique du syndrome de Cushing modifie les concentrations plasmatiques d'endocannabinoïdes (EC). Déterminer si des modifications aiguës de la cortisolémie modifient les concentrations plasmatiques du SEC.

## **Méthodes**

Étude exploratoire monocentrique prospective de 40 patients répartis en 4 groupes. Chez les patients des groupes « hypercortisolisme » avant et après intervention chirurgicale, « obèses » et « témoins » ont été réalisés des dosages du cortisol et des EC (2-AG, AEA, OEA, PEA) à 08h, 12h, 16h, 20h, 00h et 04h. Chez les patients insuffisants surrénaliens ou corticotropes (groupe « traitement hydrocortisone ») ont été réalisés des dosages du cortisol et des EC (2-AG, AEA, OEA, PEA) à 07h30, 08h, 09h, 10h et 16h.

## **Résultats**

L'hypocortisolisme soudain, consécutif à la guérison de l'hypercortisolisme chronique par la chirurgie, s'accompagne d'une augmentation des concentrations plasmatiques de 2-AG (19,71 [3,60-32,85] pmol/ml en hypocortisolisme vs 3,06 [2,92-8,80] pmol/ml en hypercortisolisme). Les concentrations plasmatiques d'AEA, d'OEA et de PEA sont plus basses au cours de l'hypercortisolisme chronique que celles des « témoins » (0,64 [0,57-0,87], 8,85 [8,35-10,54] et 12,83 [12,11-14,10] pmol/ml vs 0,89 [0,72-1,02], 13,21 [11,37-18,01] et 14,22 [12,93-18,13] pmol/ml, respectivement). L'hypocortisolisme soudain s'accompagne d'une augmentation des concentrations d'AEA, d'OEA et de PEA (0,88 [0,63-1,18], 13,57 [10,54-17,66] et 16,47 [15,30-21,82] pmol/ml respectivement).

Les concentrations plasmatiques de 2-AG lors du nyctémère présentent un profil compatible avec un rythme circadien. Ce profil ne semble pas retrouvé pour les concentrations plasmatiques d'AEA, d'OEA et de PEA lors du nyctémère. Les variations aiguës de la cortisolémie au cours du nyctémère ne semblent pas associées à des variations des concentrations plasmatiques du 2-AG, d'AEA, d'OEA ni de PEA.

## **Conclusion**

Nos résultats sont en défaveur d'une influence de l'axe corticotrope sur le SEC en situation physiologique tandis que l'hypercortisolisme chronique semble être à l'origine d'un effet inhibiteur sur le SEC.

**Discipline :** Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques

**Mots-clés :** Système endocannabinoïde ; 2-AG ; AEA ; Cortisol ; Hypercortisolisme chronique

**UFR des Sciences Médicales – Université de Bordeaux**