



Laboratoire Philippe Auguste

119 Avenue Philippe Auguste 75011 Paris France

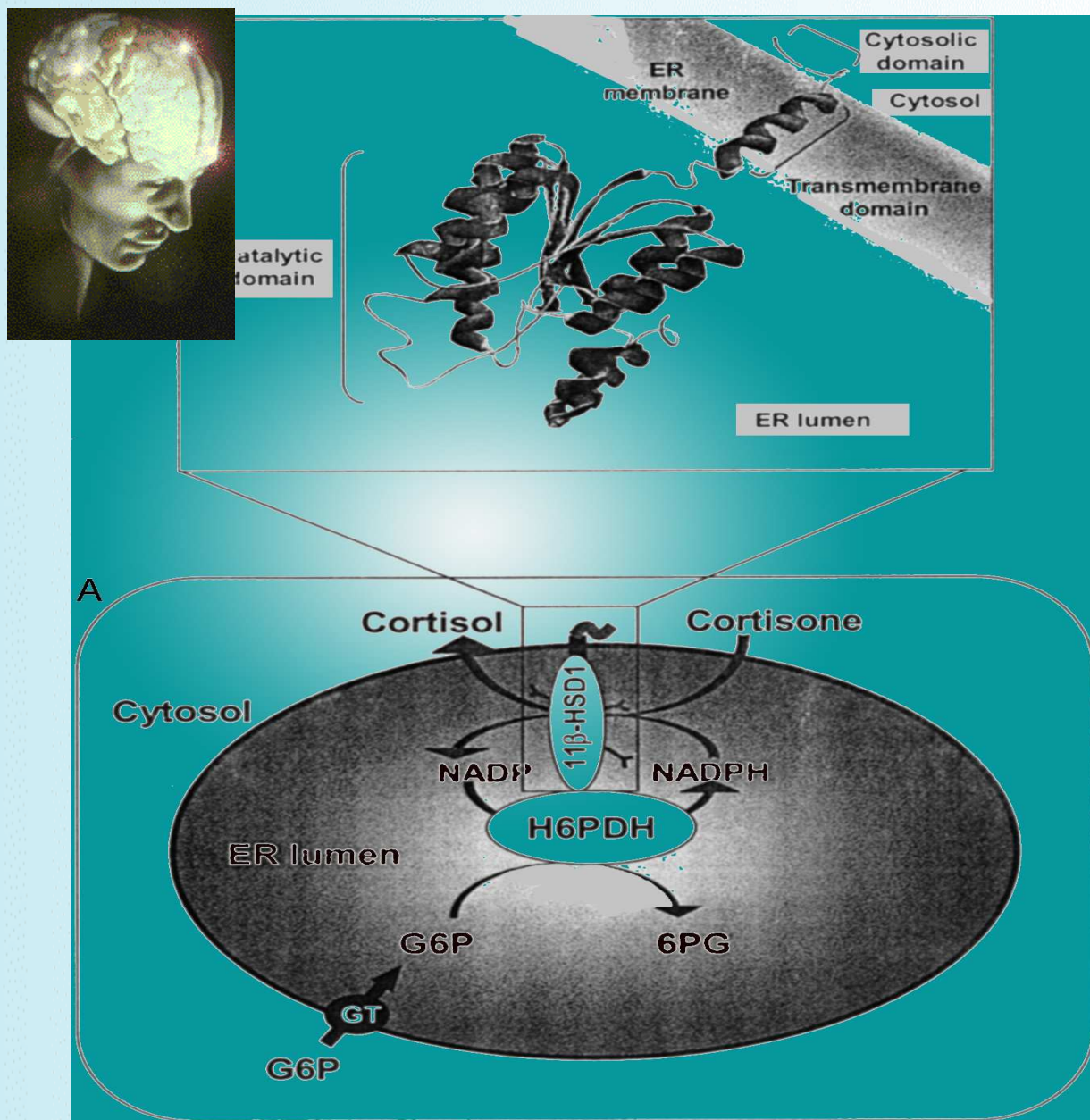
<http://www.labbio.net>

Tel: (33)1.43.67.57.00 Fax: (33)1.43.79.00.27

Email : contact@labbio.net

Cortisol, 11β -HSD1 & Vieillessement:

Nouvelle Approche Biologique

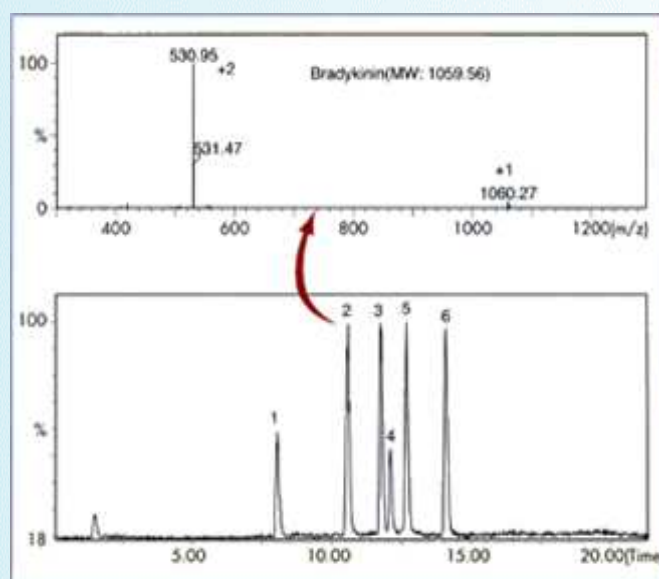


Cortisol/Cortisone & métabolites dans les urines du réveil/24h en LC-MS/MS

Le Cortisol qui nous vieillit est davantage celui produit dans le cellule par la 11β -HSD1, que le systémique issu de l'axe l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

La LC-MS/MS
est actuellement l'état de l'Art de l'Analyse
Quantitative en Biologie Clinique.

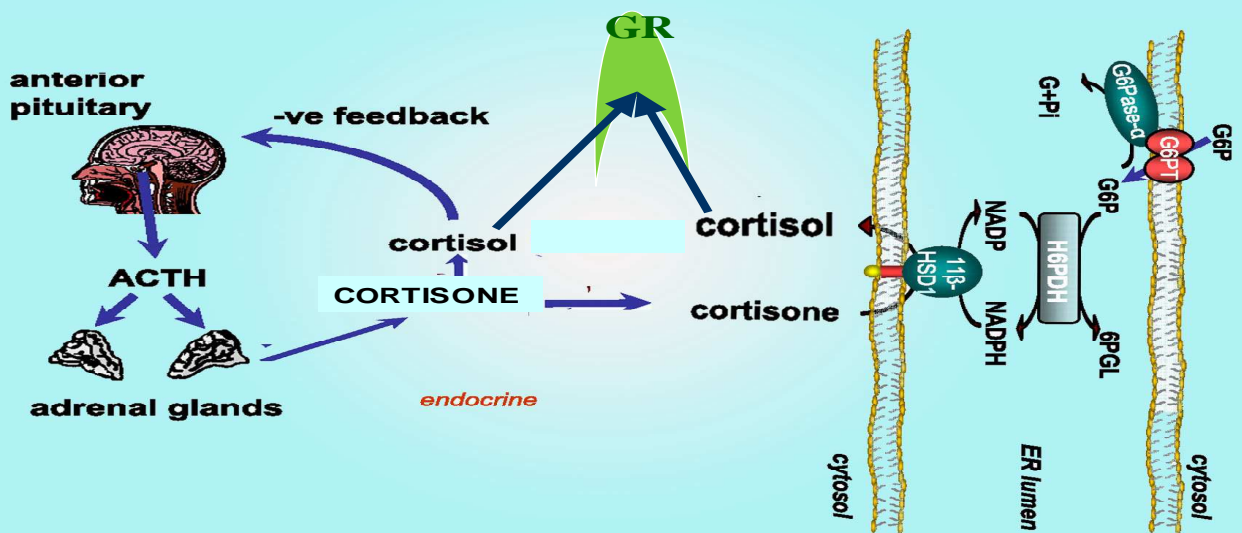
Elle associe les 2 exigences essentielles à la mesure
de molécules dans des fluides biologiques au taux nanomolaire:
Spécificité & Sensibilité



le Cortisol dans l'Organisme & la Cellule

3 niveaux de production ou de modulation de l'activité hormonale du Cortisol :

1. **Glandulaire**, issue de l'activité de l'Axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien : c'est le Cortisol plasmatique.
2. **Intracrine**, dans la cellule cible, issue de l'activité de la 11 β -hydroxysteroido dehydrogenase de type 1 (11 β -HSD1) qui en réduisant la Cortisone circulante abondante mais inactive en Cortisol actif, amplifie le message hormonal.
3. **La densité cellulaire (polymorphisme) en récepteurs des Glucocorticoïdes (GR)**, voie finale commune de l'effet hormonal



Les 2 niveaux de production du Cortisol glandulaire, systémique et intracrine tissulaire, cette dernière pouvant tripler l'hormone active sur le récepteur

La 11 β -HSD1 est distribuée dans tous les tissus cortico-sensibles, dans des proportions équivalentes au Récepteur de Glucocorticoïdes (GR), foie, muscle, graisse, cerveau, cellules immunes, paroi vasculaire, poumon....

Elle est le plus souvent induite par le Cortisol lui-même et son activité est positivement corrélée à celle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA axis).

Quoique bi-directionnelle, c'est « in vivo » une réductase qui convertit la Cortisone inactive, 3 à 4 fois plus abondante dans les fluides biologiques, en Cortisol actif, apte à activer le Récepteur de Glucocorticoïdes (GR).

La 11 β -hydroxysteroido dehydrogenase de type 1 (11 β -HSD1) « amplifie » le message hormonal.

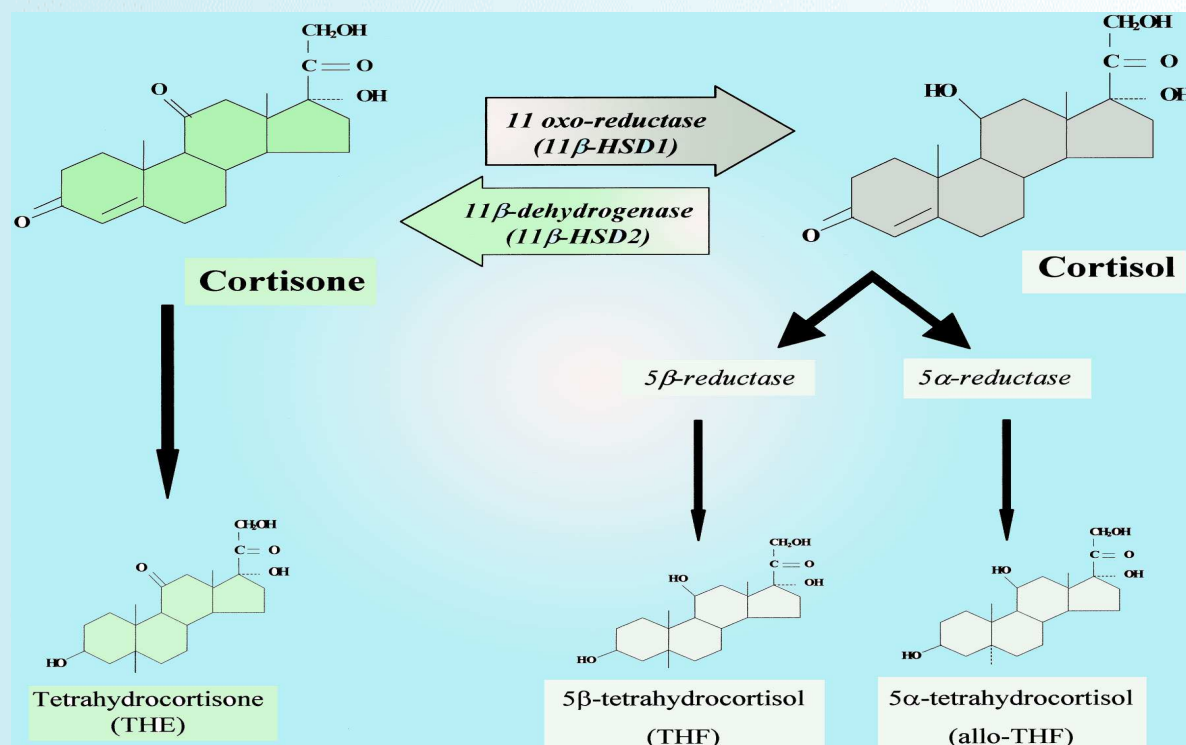
Un cas clinique à valeur expérimentale

Le n° 87 de 2002 du Journal of Clinical Endocrinology (JCEM) rapporte chez une étudiante de 22 ans, un syndrome de Cushing, confirmé par microadénectomie transphénoïdale, cliniquement muet, dont la suspicion diagnostique avait été éveillée par des Cortisoluries libres répétées entre 800 & 1100 nanomoles/24h (val.ref. < 350)

La jeune femme ne présentait

- ni adiposité centrale,
- ni bosse de bison,
- ni vergetures abdominales,
- ni HTA,
- ni troubles de la glycorégulation...

Le dosage Chromatographique des métabolites du Cortisol révélait un ratio **5 α THF + THF/THE à 0.7** au lieu de 1.7 observé dans les Cushing, objectivant un **déficit partiel en 11 β -hydroxysterioïde dehydrogenase de type 1 (11 β -HSD1)** qui avait éteint le **Phénotype classique**.



cartographie biochimique du catabolisme du Cortisol/Cortisone

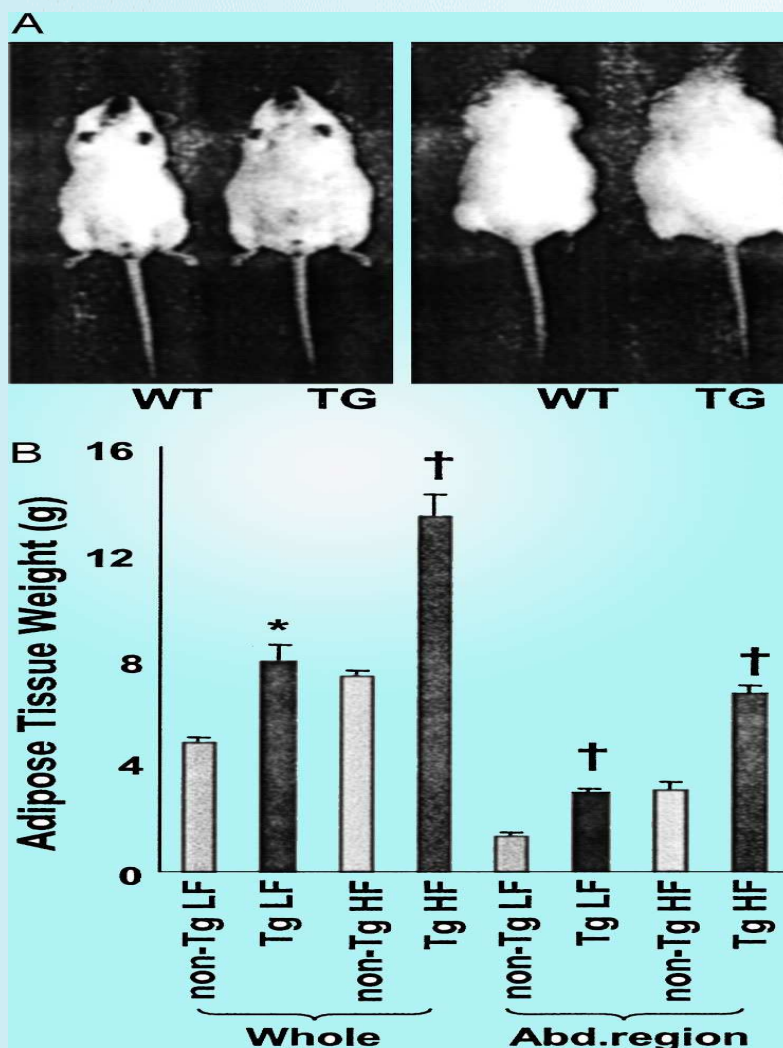
Jeremy W. Tomlinson, Nicole Draper, Joanna Mackie, Alan P. Johnson, Geoff Holder, Peter Wood, and Paul M. Stewart, **Absence of Cushingoid Phenotype in a Patient with Cushing's Disease due to Defective Cortisone to Cortisol Conversion**, J. Clin. Endocrinol. Metab., Jan 2002; 87: 57 - 62

Le Cortisol « intracrine » est l'acteur pathogénique, plus que le Cortisol systémique glandulaire.

les modèles murins génétiquement modifiés.

La délétion du gène de la 11 β -HSD1 chez la souris, améliore la, glycorégulation par diminution de la néoglucogénèse hépatique, l'insulino-sensibilité, prévient l'accumulation de graisse, l'HTA et ralentit l'athérosclérose.

A l'inverse, la surexpression du gène à un niveau 2 à 3 fois supérieur, induit diabète, insulino-résistance, syndrome métabolique, obésité, HTA, athérosclérose.



Obésité viscérale, Syndrome Métabolique, Insulino-Résistance, dépendent du Cortisol intracrine produit par la 11 β -HSD1.

La souris transgénique, surexprimant l'enzyme 2 ou 3 fois dans le tissu adipeux,, accumule 1.5 à 2 fois plus de graisse que la souris sauvage en régime hypo ou hyperlipidique

- Hermanovsky A. (2005) 11 β -HSD1 inhibition ameliorates metabolic syndrome and prevents progression of atherosclerosis in mice J Exp Med 202:517-527
- Koteletsev Y. (1997) 11 β -HSD1 "knock out" mice show attenuated glucocorticoid inducible responses and resist hyperglycaemia on obesity or stress Proc Natl Acad Sci USA 94:14924-14929
- Morton NM. (2004) Novel adipose tissue -mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 β -HSD1 deficient mice Diabetes 53:931-938
- Thieringer R. (2005) Inhibition of 11 β -HSD1 as a novel treatment for the metabolic syndrome: Do glucocorticoid play a role ? Expert Rev CardioVasc Ther 3:911-924

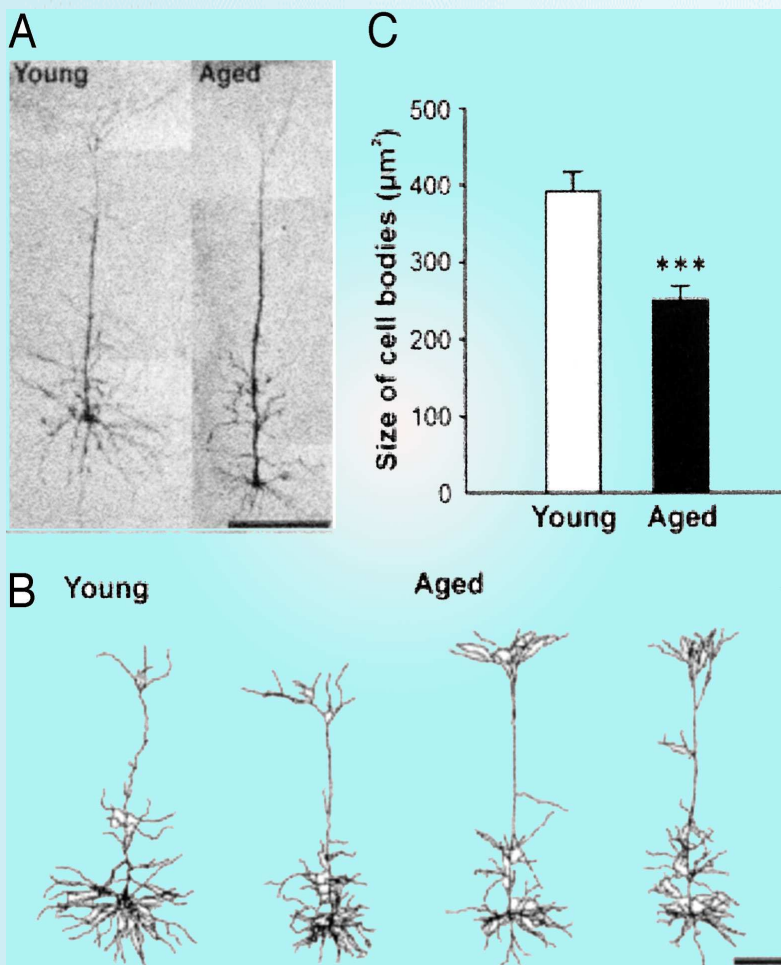
11 β -HSD1 & Cognition

Dans le cerveau, en dehors des sites clefs du retro-contrôle négatif de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA axis), noyau para ventriculaire de l'Hypothalamus (PVN) et hypophyses, la 11 β -HSD1 est « dense » dans l'Hippocampe, le Cortex Préfrontal et le Cervelet. Organes de contrôle du stress et eux mêmes freinateurs de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA axis).

Une exposition accrue au Cortisol, entraîne atrophie de l'hippocampe, avec réduction des corps neuronaux, de l'arborescence dendritique donc de la connectivité, et de la neurogénèse.

La souris agée « Knock Out » pour le gène de la 11 β -HSD1, performe dans des tâches d'apprentissage **mieux** que sa congénère de type sauvage et **aussi bien** que les jeunes, modifiées ou sauvages, suggérant un « échappement » à la détérioration de la cognition avec l'âge.

Chez l'homme, 2 petites études réunissant 10 sujets sains pour la première et 12 diabétiques dans la seconde, âgés de 50 à 70 ans, ont montré l'amélioration en 4 et 6 semaines, de la fluence verbale et d'autres fonctions cognitives, par la seule administration de Carbenoxolone, un inhibiteur non spécifique de la 11 β -HSD1.



•Sapolsky R, Krey L, McEwen BS. **The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis.** *Endocr Rev* 7: 284–301, 1986

•Hauger RL, Meaney MJ. **Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits.** *Nature Neurosci* 1: 69–73, 1998

•Geinisman Y, deToledo-Morrell L, Morrell F, Heller RE. **Hippocampal markers of age-related memory dysfunction: behavioral, electrophysiological and morphological perspectives.** *Prog Neurobiol* 45: 223–252, 1995

•Green KN. (2006) **Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in mouse model of Alzheimer's Disease.** *J Neurosci* 26:9047-9056

•Yau JL. (2001) **Lack of tissue glucocorticoid reactivation in 11d1 knock out mice ameliorates age-related learning impairments** *Proc Natl Acad Sci USA* 98:4716-4721

•Sandeep TC. (2004) **11 β -HSD1 Inhibition improves cognitive function in healthy elderly men and type 2 diabetics** *Proc Natl Acad Sci USA* 101:6734-6739

•Green KN. (2006) **Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in mouse model of Alzheimer's Disease.** *J Neurosci* 26:9047-9056

11 β -HSD1, inflammation & Vieillesse

L'inflammation est la partenaire du vieillissement :

Toutes les maladies liées à l'âge, de l'athérosclérose à la maladie d'Alzheimer ont un substrat inflammatoire.

Le stress répété, la dépression d'une part l'obésité, l'athérosclérose d'autre part se développent et se perpétuent sur des mécanismes inflammatoires, qui les « nourrissent » mutuellement. .

Le stress accélère l'athérosclérose des souris apoE -/- et l'insulino-résistance aggrave la maladie d'Alzheimer.

L'organisme vieillissant puise dans cette inflammation issue de l'activation de l'Immunité non Spécifique (Innate Immunity) une compensation au vieillissement précoce du Système Immunitaire Spécifique, plus élaboré mais délicat.

Il s'en suivrait une « up régulation » du Cortisol endocrine et surtout intracrine, qui en abrégeant et limitant les excès délétères de la réponse inflammatoire, en serait le modérateur nécessaire.

- Visser M. (2002) **Relationship of Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women : the Health ABC Study.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci 57:M326-332
- Yaffe K. (2003) **Inflammatory markers and cognition in well-functioning african-american and white elders.** Neurology 61:76-80
- Kumari M. (2003) **Chronic stress accelerates atherosclerosis in the apolipoprotein E deficient mouse.** Stress.6:297-299
- Stewart R. (1998) **Cardiovascular factors in Alzheimer disease** J Neurol Neurosurg Psychiatr 65:143-147
- Mattson MP. (2004) **Pathways towards and away from Alzheimer's disease** Nature 430-631

Le dosage du Cortisol libre urinaire, seul et par immunochimie doit être abandonné.

Parce que les Industriels ont par souci de rentabilité, abandonné les exigences de purification sur adsorbant qui ont présidé à la naissance il y a 40 ans, du premier test par compétition sur la protéine porteuse, la CBG, le dosage actuel du Cortisol, par immunochimie, manque de spécificité et fournit des valeurs trop élevées, en intégrant 60h & 200h Cortisol.

Le dosage proposé par le laboratoire Philippe Auguste, apporte en plus de sa spécificité et sensibilité intrinsèques à la spectrométrie de masse, l'évaluation associée des Cortisol endocrine et intracrine par l'estimation de l'activité de la 11 β -HSD1



119, avenue Philippe Auguste -
Docteur Robert Nataf

Tél : (33) 01.43.67.57.00 - fax : (33) 1

Réf : 25/09/09-2-0115 - Mardi 29 septembre 200
Monsieur DEPRIME INSOMNIAQUE

endocrinologie & métabolisme

fonction cortisolique

F/E urinaire

LC-MS/MS - dilution isotopique d4F & d4E

		val.ref.	unités molaires
cortisol libre ur / gCr	61 $\mu\text{g/gCr}$	20-60	165 nm/gCr
cortisone libre ur/ gCr	91 $\mu\text{g/gCr}$	60-150	247 nm/gCr

index d'activit de la 11 β -HSD1

UFF / UFE	0.67	val.ref. 0.2-0.4
cortisol/cortisone urinaire		
5a+5b THF / THE	1.60	val.ref. 1.15-1.45
ratio des métabolites tétrahydrogénés du Cortisol & de la Cortisone		

index d'activit de la 5 α ph réductase

aTHF / THF	0.36	val.ref. 0.35-0.35
ratio des métabolites 5 α ph & 5 β ta réduits du Cortisol & de la Cortisone		

Conclusion

-Beverley E. Pearson Murphy, How Much "UFC" Is Really Cortisol?, Clin. Chem., Jun 2000; 46: 793 - 794.

-Martin Fenske, How Much "Urinary Free Cortisol" Is Really Cortisol during Water Diuresis in Healthy Individuals?, Clin. Chem., Jun 2004; 50: 1102 - 1104.

-C Lee, 6 beta-hydroxycortisol interferes with immunoassay of urinary free cortisol; Clin. Chem., Aug 1996; 42: 1290 - 1291.