

Syndrome de Cushing surrénalien : **la diversité des récepteurs hormonaux anormaux permettra de nouvelles approches pharmacologiques**

La production excessive de cortisol par les glandes cortico-surrénales (syndrome de Cushing) peut avoir des origines diverses [1]. Elle peut résulter, dans la majorité des cas (80-85%), d'une sécrétion excessive de corticotropine (ACTH) provenant, soit d'un adénome corticotrope hypophysaire (maladie de Cushing), soit d'une tumeur extra-hypophysaire (sécrétion hormonale ectopique) ou, plus exceptionnellement, d'une sécrétion ectopique du facteur de libération de la corticotropine, la corticolibérine (CRH). A l'opposé, l'hypercorticisme primaire d'origine surrénalienne (15-20 % des cas) induit, par mécanisme de rétroaction négative, une inhibition profonde de la synthèse et de la libération du CRH et de la corticotropine ; la sécrétion de cortisol provient, le plus souvent, d'un adénome ou carcinome unilatéral, plus rarement d'hyperplasies bilatérales. Des études récentes nous permettent maintenant de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques qui modulent la production de cortisol et la prolifération cellulaire dans ces lésions préalablement dites autonomes puisqu'elles ne dépendaient pas de la corticotropine.

Anomalies génétiques et moléculaires des tumeurs cortico-surrénales

Comme la plupart des tumeurs, la majorité des adénomes et carcinomes surrénaliens sont d'origine monoclo-

nale, alors que les hyperplasies bilatérales sont d'origine polyclonale [2, 3]. Les hyperplasies et tumeurs cortico-surrénales sont plus fréquentes dans divers syndromes cliniques ou génétiques dans lesquels des mutations de proto-oncogènes ou de gènes suppresseurs sont maintenant connues (pour revue, voir [4]). Une perte d'hétérozygotie du chromosome 17p et des mutations du gène suppresseur *P53* ont été décrites dans des tumeurs cortico-surrénales isolées ou associées au syndrome de Li-Fraumeni. Des délétions alléliques de la région 11p15 ont été identifiées dans des lésions sporadiques ou associées au syndrome de Wiedemann-Beckwith ; on a aussi rapporté, associées à une surexpression d'*IGF-II* par les cortico-surrénalomes malins, des disomies uniparentales au locus 11p15.5 qui comprend, entre autres, les gènes *H-RAS-1*, *IGF-II*, *insuline*, *H-19*, et *P57^{KIP2}* [4, 5]. Un gain de fonction d'un proto-oncogène inconnu situé au locus 2p16 est soupçonné dans le syndrome de Carney qui associe une dysplasie micronodulaire pigmentaire bilatérale des surrénales à des myxomes, des lésions pigmentées cutanées, des schwannomes et d'autres néoplasies endocriniennes diverses [6]. Des adénomes cortico-surrénaliens sont aussi très fréquents dans le syndrome d'endocrinopathies multiples (MEN-1), dont le gène situé sur le chromosome 11q13 vient tout juste d'être cloné (*m/s* 1997, n° 8-9, p. 1077) [7], mais dont

la fonction est encore inconnue. Des mutations activatrices du gène codant pour la protéine $G_s\alpha$ (mutations *gsp*) dans le syndrome de McCune-Albright entraînent une hyperactivité constitutive de la voie de signalisation de l'AMP cyclique responsable de l'augmentation de la stéroïdogenèse dans les nodules surrénaliens bilatéraux malgré l'absence du ligand pour le récepteur de la corticotropine (*m/s* 1992, n° 2, p. 184) [8]. De même, des mutations ponctuelles de $G_s\alpha 2$ ont été rapportées dans des adénomes surrénaliens [9], mais n'ont pas été retrouvées avec une grande fréquence [10]. Des mutations activatrices du proto-oncogène *N-RAS* sont rarement retrouvées dans ces tumeurs ; une surexpression du gène de susceptibilité au rétinoblastome (*RB*) a aussi été rapportée dans un cas de corticosurrénalome malin [4].

Rôle des récepteurs hormonaux anormaux dans le syndrome de Cushing surrénalien

Des études datant de 1971 par Robert Ney *et al.* [11] ainsi que par d'autres équipes (pour revue, voir [12]) avaient montré, *in vitro*, une stimulation de l'adénylyl cyclase par diverses hormones autres que la corticotropine dans des adénomes ou des carcinomes surrénaliens chez le rat et l'homme ; la notion de récepteur aberrant ou ectopique fut proposée pour expliquer la stéroïdogenèse en l'absence de corticotropine.

• *Syndrome de Cushing dépendant du GIP*

Il fallut cependant attendre les premières observations de l'hypercorticisme induit par l'alimentation par notre équipe [13, 14] et celle de Jacques Mahoudeau au CHU de Caen [15] pour réaliser l'impact clinique de la présence probable de récepteurs anormaux ou ectopiques dans la physiopathologie du syndrome de Cushing. Ces études réalisées *in vivo* chez deux femmes dans leur cinquième décennie montraient que la sécrétion de cortisol provenant des surrénales atteintes d'hyperplasie macronodulaire diffuse et bilatérale était indépendante de la sécrétion de la corticotropine, indécélable. Cette suppression de la corticotropine endogène induisait plutôt des concentrations inhabituellement basses de cortisol plasmatique à jeun le matin, alors que la cortisolémie s'élevait de façon reproductible après chaque repas. Il fut possible de démontrer que la sécrétion de cortisol était étroitement corrélée à l'augmentation physiologique du GIP (*gastric inhibitory polypeptide* ou *glucose-dependent insulinotropic peptide*) en situation postprandiale; en outre, la perfusion de GIP à doses physiologiques induisait la même augmentation de production du cortisol chez ces deux patientes mais pas chez des sujets sains. Il fut montré que la stéroïdogénèse était stimulée par le GIP dans les cellules surrénales de cette patiente *in vitro*, mais non dans les cellules surrénales fœtales ou adultes humaines normales [14]. Ces observations suggéraient fortement l'hypothèse étiologique de l'expression anormale ou ectopique du récepteur du GIP qui était encore mal caractérisé à cette époque. Le même type de syndrome de Cushing dépendant du GIP a maintenant été décrit chez une autre patiente avec hyperplasie macronodulaire bilatérale [16] ainsi que chez un autre patient présentant un adénome unilatéral [17] tout comme le premier patient rapporté par Hamet *et al.* [13]; quatre autres cas non publiés de Cushing dépendant du GIP (deux cas d'adénome unilatéral, et deux cas d'hyperplasie macronodulaire bilatérale) ont aussi été portés à notre

connaissance (O. Chabre, W.W. de Herder, N. N'Diaye et L. Nieman). De Herder *et al.* [17] ont mis en évidence une forte expression du récepteur du GIP par hybridation *in situ* dans un adénome surrénalien dépendant du GIP, alors qu'aucun signal n'était retrouvé dans un adénome sécrétant du cortisol de façon indépendante du GIP. Récemment, notre équipe a montré par RT-PCR que le récepteur du GIP était très surexprimé dans les tissus surrénaux de patients atteints de Cushing dépendant du GIP, comparés au pancréas normal [18]; un signal très faible fut retrouvé dans des tissus cortico-surrénaux fœtaux ou adultes normaux, qui n'était pas couplé efficacement à la stéroïdogénèse. Aucune mutation ne fut retrouvée dans le récepteur du GIP surexprimé [19]. Ces études confirment donc que le syndrome d'hypercorticisme lié à l'alimentation est secondaire à l'expression fonctionnelle ectopique ou du moins à la surexpression du récepteur du GIP non muté qui est couplé efficacement à la stéroïdogénèse dans la surrénale (*figure 1*). Soulignons que le récepteur du GIP est exprimé dans le cortex surrénalien du rat [20]; cependant on n'a pas décrit de rôle du GIP dans la stéroïdogénèse ou la fonction cortico-surrénalienne chez le rat.

• *Syndrome de Cushing et activation anormale du récepteur vasopressinergique V_{1a} surrénalien*

Trois équipes ont récemment rapporté une augmentation importante de la production de cortisol en réponse à l'administration exogène de lysine – ou d'arginine – vasopressine chez des patients atteints de syndromes de Cushing surrénaux secondaires à des adénomes unilatéraux [21] ou à des hyperplasies macronodulaires bilatérales [22, 23]; cette réponse exagérée était assurée par le récepteur vasopressinergique V_{1a} [21, 23]. Ce récepteur est normalement exprimé dans le cortex surrénalien chez l'humain (pour revue voir [24]) et, *in vitro*, son activation peut produire une modeste augmentation de la production de cortisol; cependant, *in vivo*, l'administration de vasopressine exo-

gène n'augmente pas de façon décelable le cortisol plasmatique si la sécrétion de corticotropine est vraisemblablement inhibée par l'administration de dexaméthasone [23]. Cependant, la modulation de la sécrétion de cortisol par des variations physiologiques de la vasopressine endogène chez ces patients n'a pas encore été clairement établie. Nous avons montré une corrélation entre l'augmentation du cortisol plasmatique et la station debout chez notre patiente qui présentait aussi une hypotension orthostatique inhabituelle, mais dont la concentration de vasopressine endogène était malheureusement inférieure au seuil de sensibilité de l'essai radio-immunologique [23]; des études réalisées sur des artérioles prélevées chez cette patiente révèlent une réponse vasoconstrictive anormalement prolongée suggérant une anomalie de couplage du récepteur vasopressinergique V_{1a} à son effecteur non seulement dans la cortico-surrénale mais dans d'autres tissus. Il faut cependant demeurer prudent face à l'interprétation d'une réponse exagérée à l'administration exogène de doses pharmacologiques de vasopressine chez ces patients; ainsi, nous avons montré chez l'un d'eux que la sécrétion de cortisol n'était pas influencée par les variations physiologiques de la concentration de vasopressine [25]. Dans le cas du récepteur V_{1a} -vasopressine, il s'agirait non pas d'un véritable récepteur ectopique, mais plutôt de l'activation anormale d'un récepteur « eutopique » par un mécanisme moléculaire encore inconnu. Des mutations activatrices du récepteur de la corticotropine n'ont pas encore été identifiées dans des adénomes ou cancers surrénaux [4].

• *Syndrome de Cushing secondaire à l'expression fonctionnelle d'un récepteur β -adrénergique dans le cortex surrénalien*

Notre équipe a rapporté dans un numéro récent du *New England Journal of Medicine* [25] une autre observation, celle d'un homme atteint de syndrome de Cushing avec hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales, chez lequel la production de cortisol était corrélée aux variations

physiologiques de ses concentrations de catécholamines endogènes. La perfusion d'isoprotérénol augmentait rapidement la production de cortisol chez ce sujet, mais pas chez des sujets sains dont la corticotropine avait été supprimée par l'administration de dexaméthasone. Une liaison spécifique à un récepteur de type β 1- ou β 2-adrénergique fut montrée *in vitro* dans le tissu surrénalien de ce patient, mais pas dans le cortex surrénalien témoin (*figure 1*). En outre, l'activité de l'adénylyl cyclase était stimulée de façon dépendante de la dose par l'isoprotérénol dans le tissu cortico-surrénalien de ce patient mais pas dans le cortex surrénalien témoin. Nous avons aussi étudié une autre patiente présentant une hyperplasie macronodulaire bilatérale dont l'hypercorticisme était modulé par les catécholamines et par la vasopressine.

• *Syndrome de Cushing secondaire à l'expression d'autres récepteurs surrénaliens anormaux*

Enfin, nous avons aussi étudié récemment une patiente avec hyperplasie macronodulaire bilatérale, dont l'hypercorticisme s'est manifesté en postménopause seulement; nous avons observé la présence d'une forte stimulation de la production de cortisol en réponse à l'hormone lutéotrope (LH) et aux agonistes 5HT-4 de la sérotonine [26]. Ces résultats récents ainsi que les études *in vitro* préalables [11, 12] montrent qu'une diversité encore peu explorée de récepteurs hormonaux ectopiques ou anormaux peut être présente dans les hyperplasies et tumeurs cortico-surrénaliennes; il est probable que tout récepteur capable de se coupler efficacement aux protéines G et autres effecteurs et de moduler la stéroïdogénèse pourra éventuellement être retrouvé et qu'on pourra montrer qu'il est responsable de la production anormale de cortisol ou d'autres stéroïdes chez certains patients. Des études récentes ont montré que la régulation de la fonction cortico-surrénalienne normale chez plusieurs espèces, dont l'humain, est assurée par de nombreuses hormones et neurotransmet-

teurs autres que la corticotropine [24]. Bien que préliminaires encore, nos études suggèrent que la prévalence des anomalies diverses des récepteurs hormonaux serait plus élevée dans les hyperplasies macronodulaires bilatérales que dans les lésions unilatérales [27]. Il reste à élucider les mécanismes moléculaires responsables d'une expression anormale de ces récepteurs (surexpression ou expression ectopique). Il est

probable que ces affections inciteront à mieux étudier les facteurs transcriptionnels responsables de l'expression tissulaire spécifique des récepteurs hormonaux liés aux protéines G.

Vers une nouvelle approche thérapeutique pharmacologique

La caractérisation de la présence de récepteurs hormonaux ectopiques ou

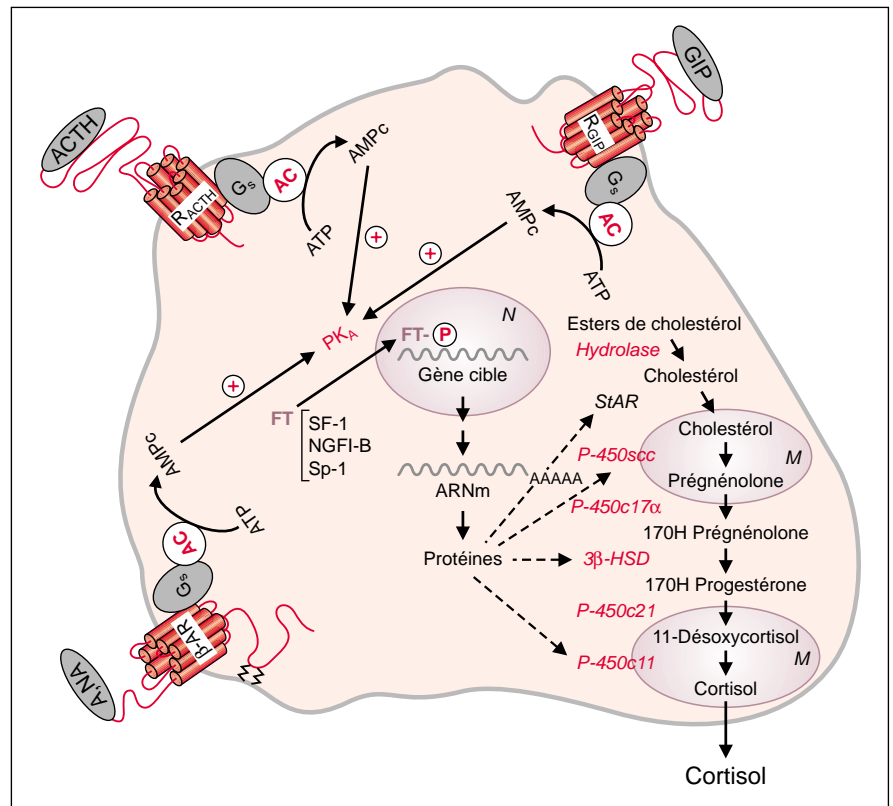


Figure 1. Cushing surrénalien: régulation de la stéroïdogénèse par des récepteurs hormonaux anormaux ou ectopiques. Au niveau de la cellule cortico-surrénalienne, l'ACTH est le modulateur physiologique principal de la stéroïdogénèse. Suite à la liaison de l'ACTH à son récepteur (R_{ACTH}), la protéine de couplage G_s est activée, puis l'enzyme adénylyl cyclase (AC) qui active la production d'AMPc. Ce dernier active la protéine kinase A (PKA) qui, à son tour, active les facteurs de transcription cibles (SF-1, NGFI-B, Sp-1). Ceux-ci contrôlent directement la transcription de gènes cibles. Des effets directs, non illustrés ici, sont également relayés par l'ACTH tels que l'activation de l'enzyme P450scc (P450 side chain cleavage), de la 3 β -HSD (hydroxystéroïde déshydrogénase), et de la protéine StAR (steroidogenic acute regulatory). L'expression ectopique/anormale ou la surexpression de récepteurs hormonaux confèrent une sensibilité inappropriée de la cellule à leurs ligands, par exemple, au GIP (gastric inhibitory polypeptide) ou aux catécholamines (A, NA). Ces récepteurs fonctionnellement couplés à la stéroïdogénèse exerceraient leur action selon les mêmes mécanismes que le récepteur de l'ACTH. N: noyau; M: mitochondrie; FT: facteur de transcription; A: adrénaline; NA: noradrénaline.

anormaux constitue non seulement une percée dans la compréhension des mécanismes pathophysiologiques, mais débouche, en plus, sur des possibilités d'approches thérapeutiques nouvelles. Le traitement conventionnel des tumeurs sécrétantes du cortex surrénalien repose essentiellement sur leur résection chirurgicale. La chirurgie des adénomes unilatéraux bénins présente peu de difficultés, et l'approche laparoscopique rend l'intervention encore moins pénible pour le patient; cependant, la suppression de l'axe hypophysio-surrénalien demande souvent de 9 à 15 mois de remplacement par des glucocorticoïdes avant d'atteindre la récupération complète. Les cancers cortico-surrénaliens sont malheureusement souvent très avancés et répondent mal aux autres formes de traitement lorsque la chirurgie est non curative. Enfin, les hyperplasies ou tumeurs bilatérales nécessitent une surrénalectomie bilatérale, laissant le patient totalement dépendant d'une corticothérapie de remplacement permanente.

Reznik *et al.* (Caen, France) [15] ont réussi à améliorer l'hypercorticisme de leur patiente avec Cushing dépendant du GIP en inhibant la libération de GIP par l'administration sous-cutanée préprandiale d'octréotide; malheureusement, ce traitement relativement complexe et dispendieux ne fut efficace que pendant quelques mois et une surrénalectomie bilatérale fut pratiquée. Par ailleurs, chez notre malade atteint de Cushing secondaire à l'expression ectopique surrénalienne de récepteur β -adrénergique, nous avons pu normaliser la sécrétion de cortisol et faire régresser le syndrome clinique en utilisant des β -bloquants par voie orale depuis plus de deux ans. La dose de propranolol fut réduite progressivement de 320 mg à 20 mg par jour afin d'éviter l'hypocorticisme. Celui-ci pourrait être secondaire à l'effet agoniste inverse du propranolol [28]; alternativement il est possible que le contrôle adéquat de l'hypercorticisme ait à son tour réduit l'expression du récepteur β -adrénergique, puisqu'il a déjà été montré que les glucocorticoïdes peuvent stimuler l'expression des récepteurs β 2-adrénergiques via un élément de réponse pour les récepteurs des glucocorti-

coïdes (GRE) dans leur promoteur [29, 30]. Nous n'avons cependant pas observé de régression morphologique de l'hyperplasie surrénalienne après le traitement par le propranolol; il est possible qu'un blocage plus complet soit nécessaire sous couverture d'un remplacement par des glucocorticoïdes.

Nos résultats préliminaires [26] indiquent aussi qu'on peut également normaliser complètement la production de cortisol de la patiente qui exprime un récepteur LH ectopique surrénalien, en inhibant ses niveaux de LH par l'injection mensuelle d'une forme retard d'un agoniste du facteur hypothalamique de libération des gonadotrophines (GnRH). La disponibilité d'une vaste gamme d'inhibiteurs de production des ligands ou d'antagonistes spécifiques des récepteurs ectopiques potentiels nous laisse entrevoir de nouvelles possibilités thérapeutiques, évitant la surrénalectomie bilatérale; dans les cas d'adénomes unilatéraux, un traitement médical préopératoire pourrait permettre de normaliser l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien avant de procéder à la résection de l'adénome. Enfin, il est possible que le concept de l'expression anormale de divers récepteurs hormonaux puisse s'appliquer à la physiopathologie de plusieurs autres types de tumeurs endocriniennes ou de toute autre cellule dont la fonction ou la croissance est modulée par des hormones ■

André Lacroix

Professeur titulaire de médecine.

Nina N'Diaye

Étudiante en doctorat.

Johanne Tremblay

Professeur titulaire de médecine.

Pavel Hamet

Professeur titulaire de médecine.

Service d'endocrinologie et Centre de recherche du centre hospitalier de l'université de Montréal (CHUM), Campus Hôtel-Dieu, 3840, rue Saint-Urbain, Montréal, Québec H2W 1T8, Canada.

Remerciements

Les auteurs remercient Michel Bouvier, Guy Rousseau, Édouard Bolté, Ernesto Schiffrin, Rhian Touyz, Richard Larivière, Walter de Herder et Jean R. Cusson pour leurs contributions à nos travaux ainsi que Marie-France Lepage pour son assistance dans la préparation de ce manuscrit.

RÉFÉRENCES

1. Nieman L, Cutler GB Jr. Cushing's syndrome. In: De Groot LJ, ed. *Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1995: 1741-70.
2. Beuschlein F, Reincke M, Karl M, *et al.* Clonal composition of human adrenocortical neoplasms. *Cancer Res* 1994; 54: 4927-32.
3. Gicquel C, Leblond-Francillard M, Bertagna X, *et al.* Clonal analysis of human adrenocortical carcinomas and secreting adenomas. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 465-77.
4. Latronico AC, Chrousos GP. Adrenocortical tumors: extensive personal experience. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1317-24.
5. Gicquel C, Bertagna X, Schneid H, *et al.* Rearrangements at the 11p15 locus and overexpression of insulin-like growth factor-II gene in sporadic adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1444-53.
6. Stratakis CA, Carney JA, Lin JP, *et al.* Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. Analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. *J Clin Invest* 1996; 97: 699-705.
7. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, *et al.* Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997; 276: 404-7.
8. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, *et al.* Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 1688-95.
9. Lyons J, Landis CA, Harsh G, *et al.* Two G protein oncogenes in human endocrine tumors. *Science* 1990; 249: 655-9.
10. Gicquel C, Dib A, Bertagna X, Anselem S, Le Bouc Y. Oncogenic mutations of α -Gi2 protein are not determinant for human adrenocortical tumorigenesis. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 166-72.
11. Hinshaw HT, Ney RL. Abnormal hormonal control in the neoplastic adrenal cortex. In: McKerns KW, ed. *Hormones and cancer*. New York: Academic Press, 1974: 309-27.
12. Lacroix A, Bolté E, Tremblay J, Hamet P. Syndrome de Cushing induit par le GIP: expression clinique d'un récepteur ectopique. *Med Sci* 1993; 9: 706-15.
13. Hamet P, Larochelle P, Franks DJ, Cartier P, Bolté E. Cushing's syndrome with food-dependent periodic hormonogenesis. *Clin Invest Med* 1987; 10: 530-3.

RÉFÉRENCES

14. Lacroix A, Bolté E, Tremblay J, *et al.* Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion: a new cause of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 974-80.
15. Reznik Y, Allali-Zerah V, Chayvialle JA, *et al.* Food-dependent Cushing's syndrome mediated by aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide. *N Engl J Med* 1992; 327: 981-6.
16. Archambeaud-Mouvier JM, Comas JM, Tessier MP, *et al.* Food-dependent Cushing's syndrome associated with the Carney complex. Proceedings of the 10th International Congress of Endocrinology, International Endocrine Society, San Francisco, 1996. Bethesda MD: the Endocrine Society Press, 1998; 2: 899.
17. De Herder WW, Hofland LJ, Usdin TB, *et al.* Food-dependent Cushing's syndrome resulting from abundant expression of gastric inhibitory polypeptide receptors in adrenal adenoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3168-72.
18. N'Diaye N, Tremblay J, De Herder WW, Hamet P, Lacroix A. Adrenal overexpression of gastric inhibitory polypeptide receptor underlies food-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2781-5.
19. Gremlich S, Porret A, Hani EH, *et al.* Cloning, functional expression, and chromosomal localization of the human pancreatic islet glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor. *Diabetes* 1995; 44: 1202-8.
20. Usdin TB, Mezey E, Button DC, Brownstein MJ, Bonner TI. Gastric inhibitory polypeptide receptor, a member of the secretin-vasoactive intestinal peptide receptor family, is widely distributed in peripheral organs and the brain. *Endocrinology* 1993; 133: 2861-70.
21. Perraudin V, Delarue C, De Keyser Y, *et al.* Vasopressin-responsive adrenocortical tumor in a mild Cushing's syndrome: *in vivo* and *in vitro* studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2661-7.
22. Horiba N, Suda T, Aiba M, *et al.* Lysine vasopressin stimulation of cortisol secretion in patients with adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2336-41.
23. Lacroix A, Tremblay J, Touyz RM, *et al.* Abnormal adrenal and vascular responses to vasopressin mediated by a V1-vasopressin receptor in a patient with adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome and orthostatic hypotension. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2414-22.
24. Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocrine Rev* 1998; 19: 101-43.
25. Lacroix A, Tremblay J, Rousseau G, Bouvier M, Hamet P. Propranolol therapy for ectopic β -adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1997; 337: 1429-34.
26. Lacroix A, N'Diaye N, Hamet P, Tremblay J, Boutin JM, Sairam MR. LH-dependent Cushing's syndrome (CS) in a woman with bilateral macronodular adrenal hyperplasia: control of hypercortisolism with leuprolide. Proceedings of the 80th Annual Meeting of the Endocrine Society, New Orleans, 1998. Bethesda MD: the Endocrine Society Press, 1998: 80.
27. Mircescu H, Jilwan J, Hamet P, Lacroix A. Systematic clinical screening for abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. Proceedings of the 80th Annual Meeting of the Endocrine Society, New Orleans, 1998. Bethesda MD: the Endocrine Society Press, 1998: 80.
28. Chidiac P, Hebert TE, Valiquette M, Dennis M, Bouvier M. Inverse agonist activity of β -adrenergic antagonists. *Mol Pharmacol* 1994; 45: 490-9.
29. Mak JCW, Nishikawa M, Barnes PJ. Glucocorticoids increase β_2 -adrenergic receptor transcription in human lung. *Am J Physiol* 1995; 268: 141-6.
30. Malbon ML, Hadcock JR. Evidence that glucocorticoid response elements in the 5' non-coding region of the hamster β_2 -adrenergic receptor gene are obligate for glucocorticoid regulation of hamster mRNA levels. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 54: 676-81.

TIRÉS À PART

A. Lacroix.

10^e Cours Francophone de Biologie de la Peau (COBIP)

**Structure et fonctions
Acquisitions récentes
24-25-26 mars 1999 à Lyon, France**

Le COBIP est un cours francophone de biologie de la peau visant à diffuser régulièrement les acquisitions récentes sur les structures et fonctions de la peau humaine. Il s'adresse aux médecins, pharmaciens, biologistes de toutes spécialités, du secteur public ou privé, aux étudiants.

Contact : Madame Nathalie Jacquet
Inserm Unité 346, Clinique Dermatologique, Pavillon R, Hôpital Édouard-Herriot, 69437
Lyon Cedex 03, France.
Tél. : 04 72 11 02 92 - Fax : 04 72 11 02 90