

Biochimie des hormones stéroïdes

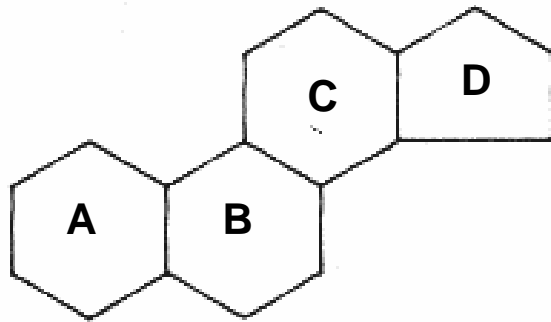
1 - Généralités

- Structure**
- Relations structure-activité**
- Sécrétion et transport plasmatique**
- Récepteurs nucléaires**
- Biochimie clinique: explorations**
- Pathologies**

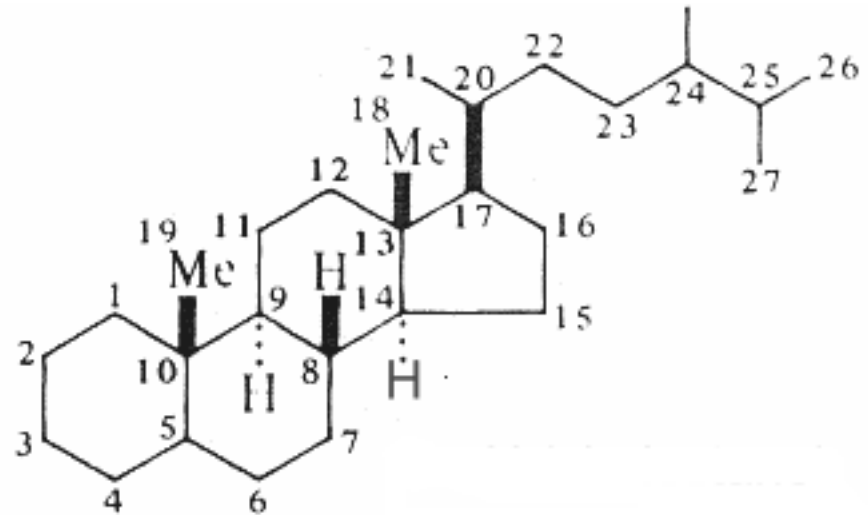
- Structure de base

Ils dérivent du cholestérol et conserve les 4 noyaux (A,B,C et D).

Il y a une scission de la chaîne latérale du cholestérol pour donner une hormone active.

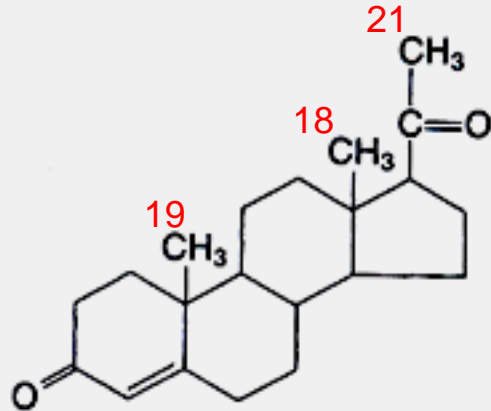


Noyau
cyclopentano-perhydro-phenanthrene
ou
Gonane

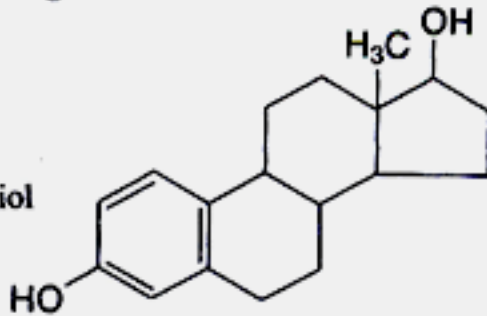


Structures de base: exemples de stéroïdes

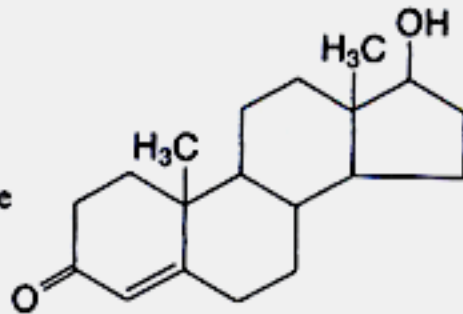
Progesterone



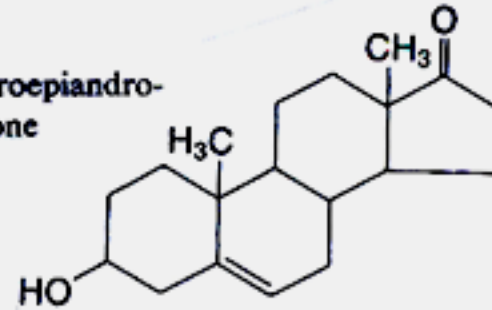
17 β -Estradiol



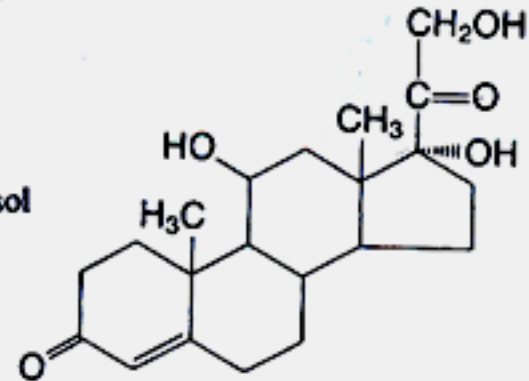
Testosterone



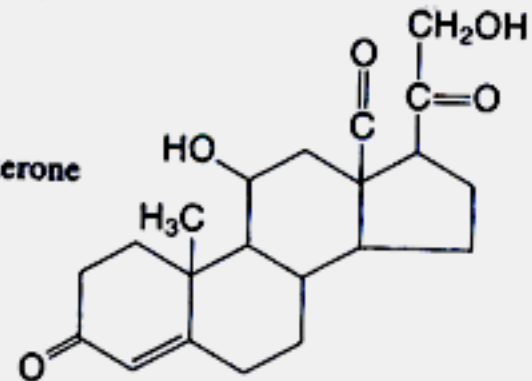
Dehydroepiandrosterone



Cortisol

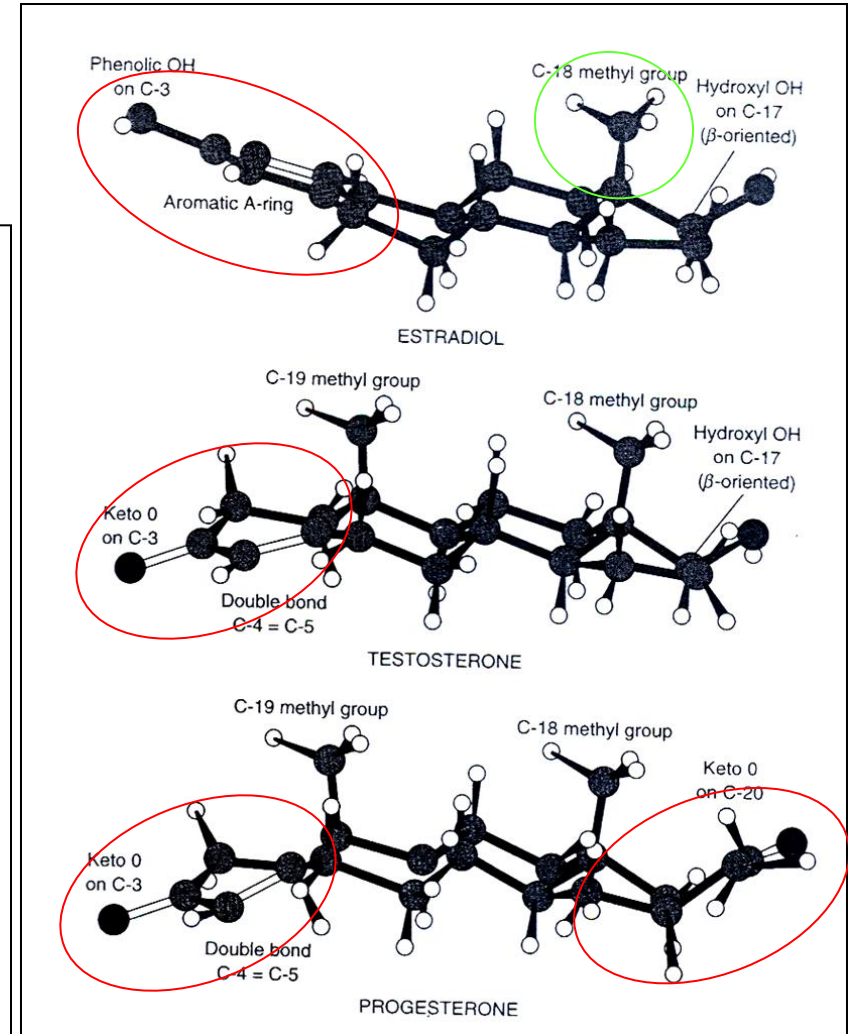
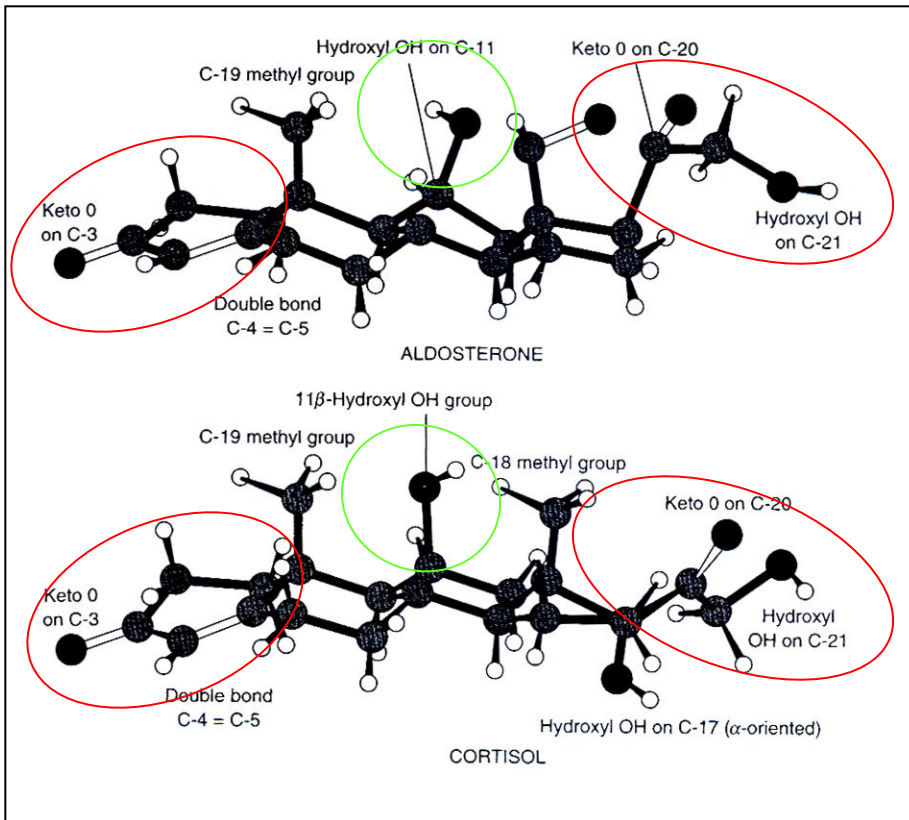


Aldosterone



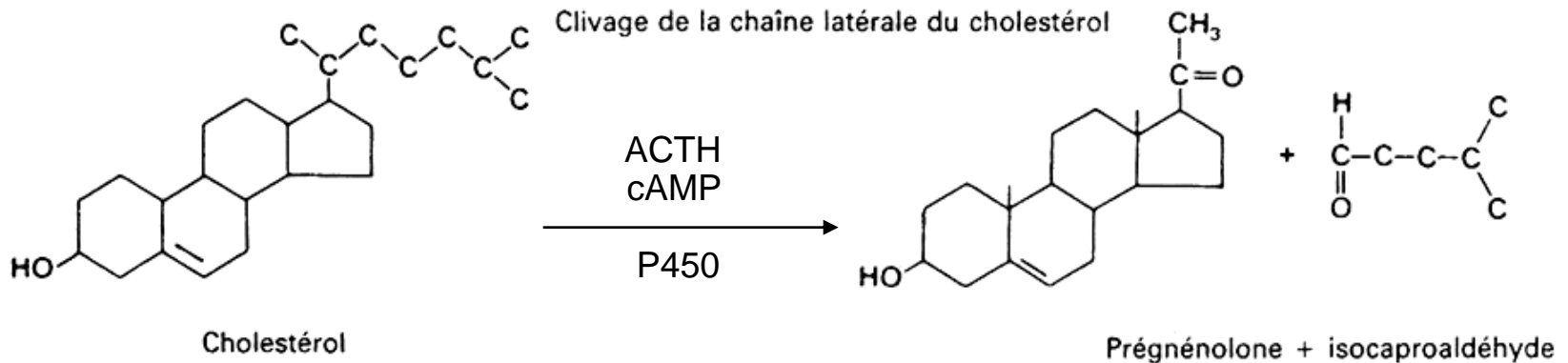
Exemples de stéréochimie des stéroïdes

La conformation moléculaire est reconnue de manière spécifique par les récepteurs. Ainsi les cycles A et B, les chaînes latérales ont différentes conformations, sont plus ou moins longues, sont saturés ou insaturés.

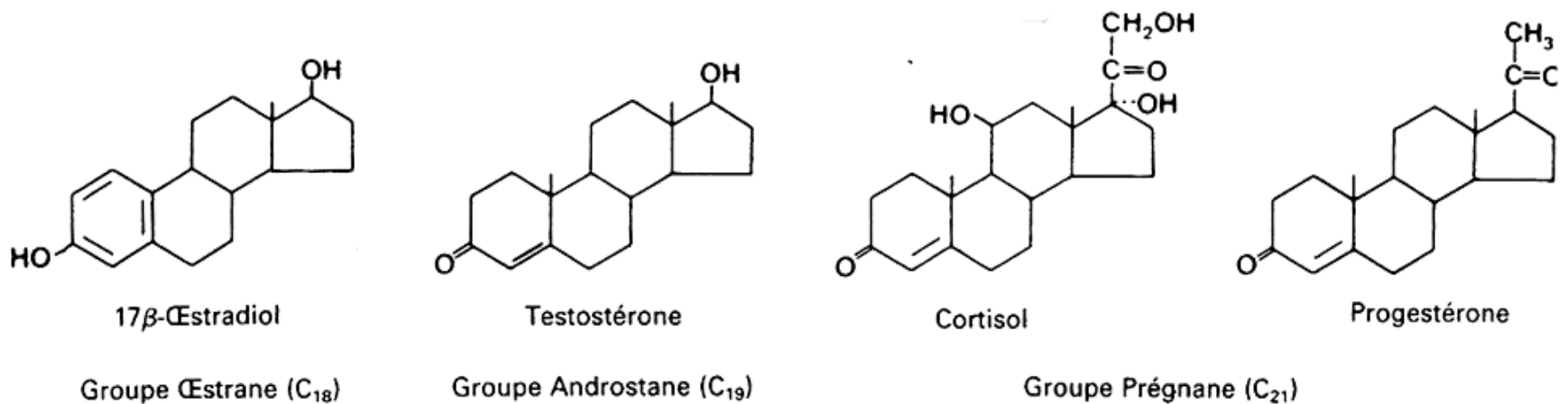


Principes généraux de biosynthèse des stéroïdes

Clivage de la chaîne latérale



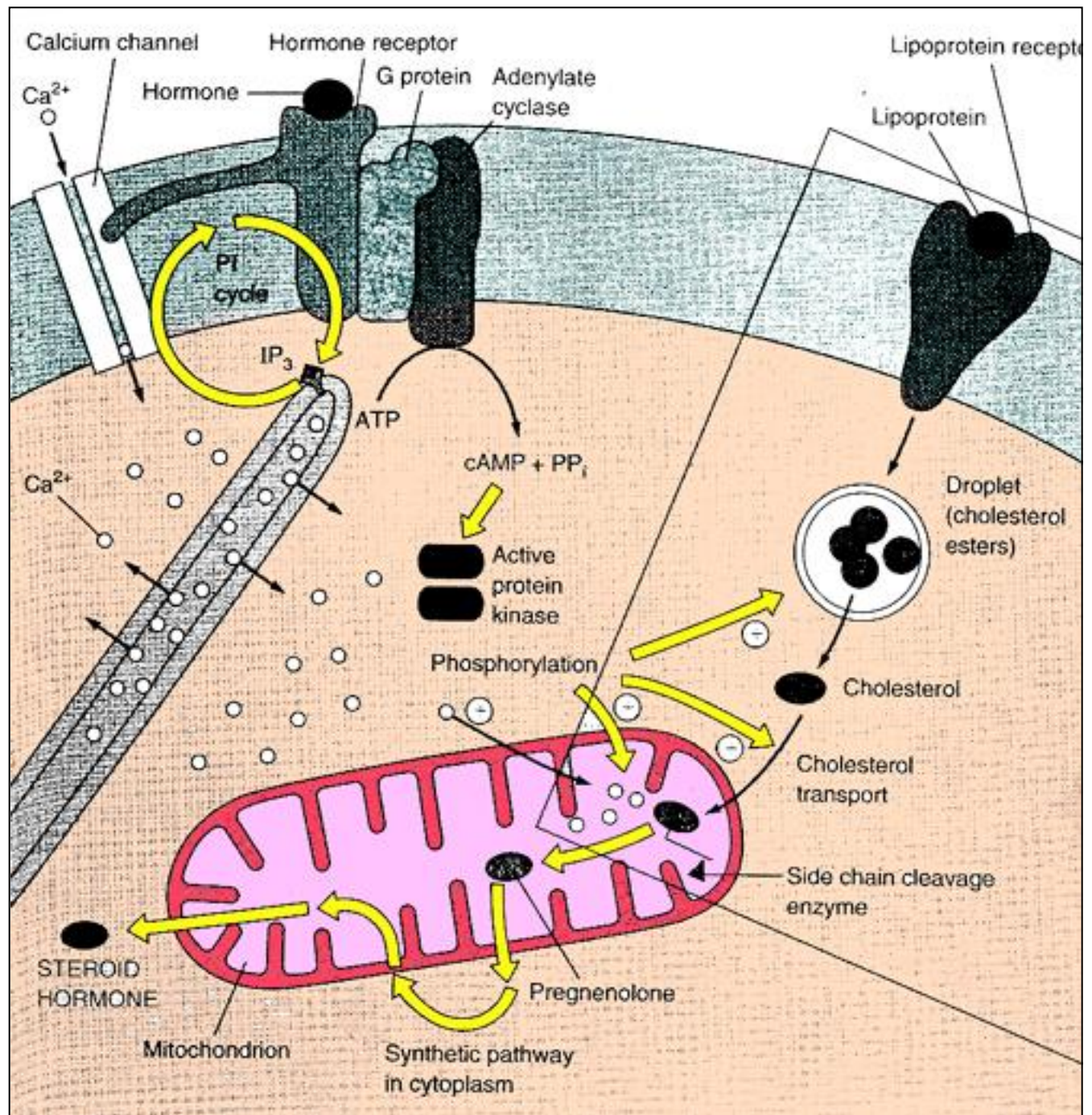
Hydroxylations



Principes généraux de biosynthèse des stéroïdes

- Le cholestérol utilisé provient de sources endogènes et exogènes (HDL, LDL)
- Tout d'abord il y a coupure de la chaîne latérale du cholestérol.
- Celui-ci subit des hydroxylations successives bien précises par des hydroxylases spécifiques. En cas d'absence d'une de ces enzymes on observera une carence de certaines hormones.

Régulations de la biosynthèse des stéroïdes

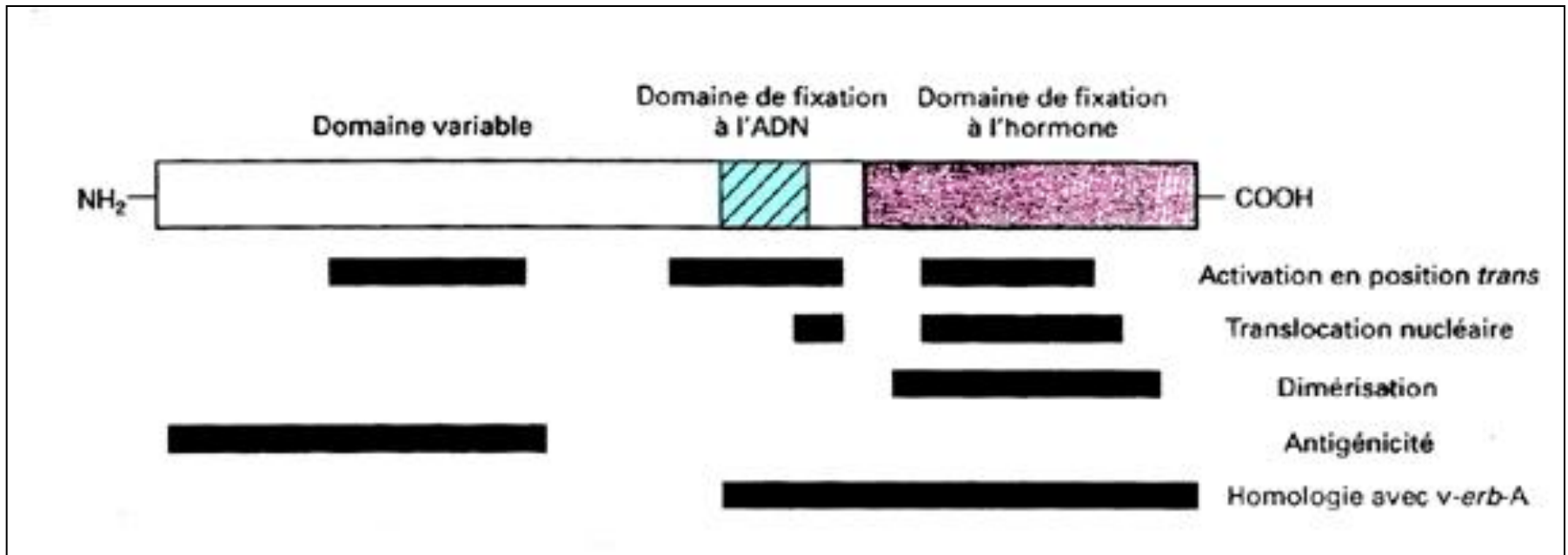


Régulation de la biosynthèse des stéroïdes

- Le cholestérol entre dans la cellule si il ne provient pas de sources endogène.
- Celui –ci est métabolisé par les hydroxylases présentes dans le cytoplasme et les mitochondries.

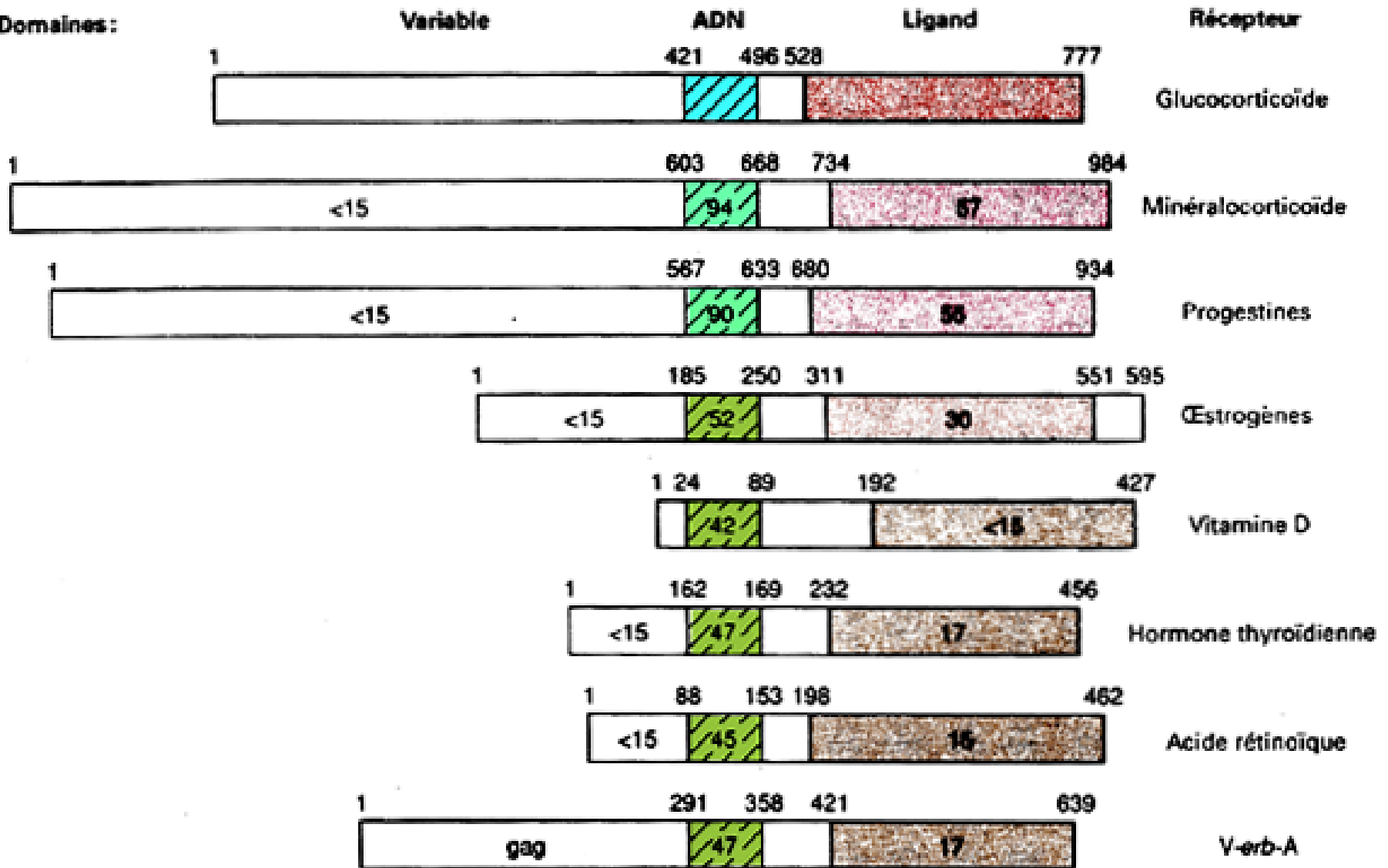
Récepteurs "nucléaires" des hormones stéroïdes

Structure générale: les domaines



La famille des récepteurs des hormones stéroïdes

Domaines:

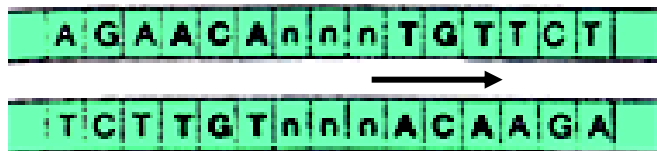
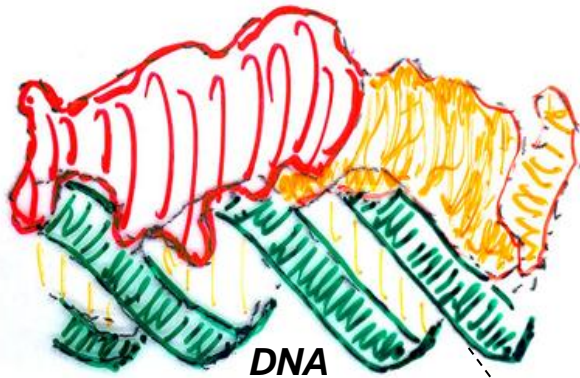


Les récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes

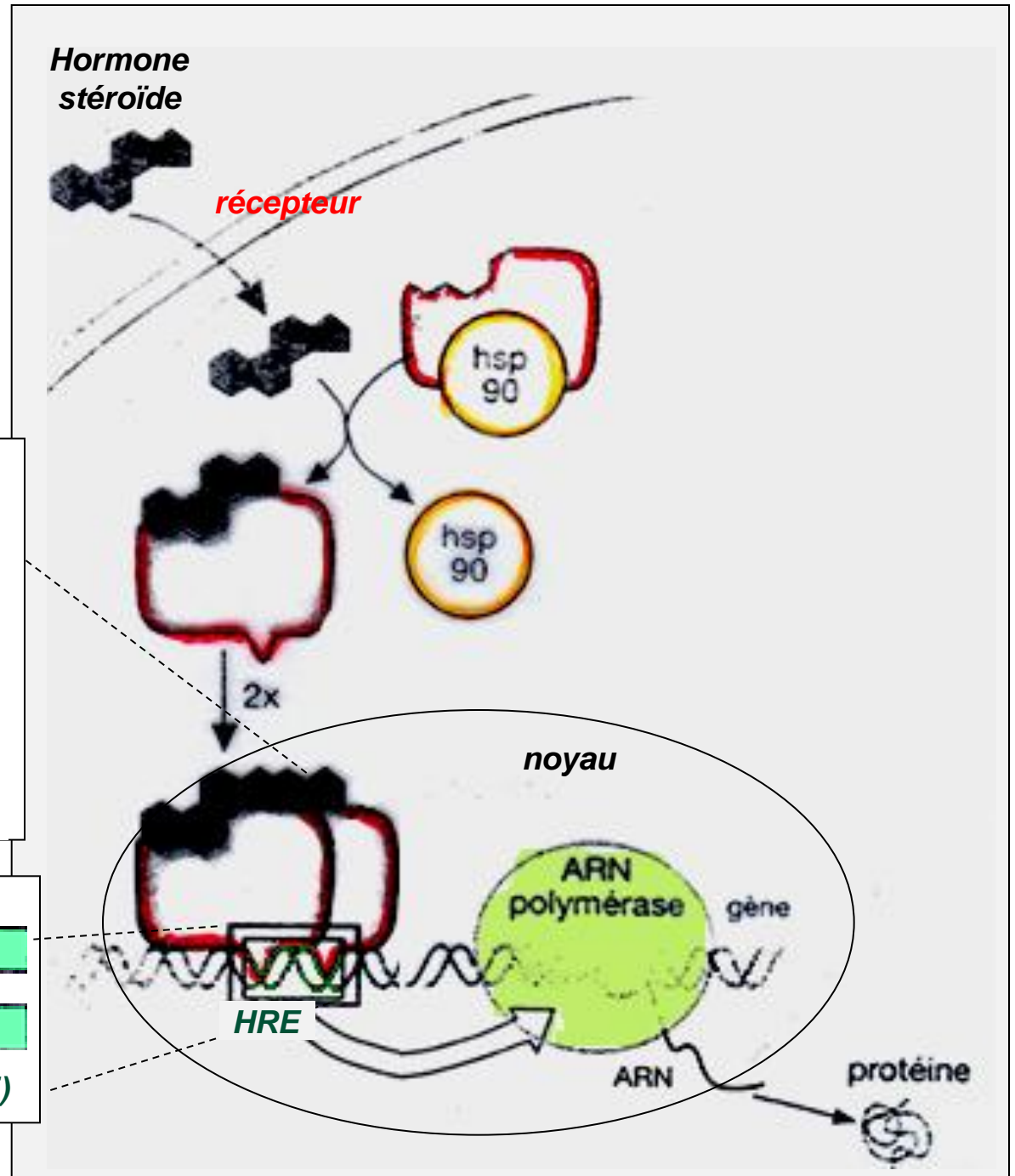
- IL y a une homologie de séquences au niveau de différents domaines: domaine de fixation a l'ADN et de fixation de l'hormone.
- Les autres domaines comportent peu d'homologie.
- On observe quand même quelques différences au niveau du site de fixation de l'hormone afin d'assurer la spécificité du récepteur à une hormone précise. De même Le domaine de fixation à l'ADN diffère afin d'assurer une spécificité vis-à-vis des éléments de réponses présents sur l'ADN.
- Ces récepteurs ont évolués par duplication et mutation successives spécifiques en fonction des espèces.

**Mécanisme d'action
des stéroïdes et de
leurs Récepteurs
"nucléaires "**

Récepteur dimérisé



Hormone Response Element (HRE)



Mécanisme d'action

- Ces hormones interagissent au niveau cytoplasmiques et nucléaires.
- Au début le récepteur cytoplasmique est inactivé par la liaison à la protéine chaperonne Hsp90.
- Une fois que l'hormone pénètre dans le cytoplasme elle se lie aux récepteurs cytoplasmiques ce qui provoque le détachement de Hsp90 et par conséquent l'activation du récepteur.
- Une fois activé le récepteur va se dimériser, pénétrer dans le noyau et se fixer à l'élément de réponse à l'hormone (il se comporte comme un facteur de transcription: il régule les gènes).

Biochimie des hormones stéroïdes

2 - Aldostérone et Minéralo-corticoïdes

- Structure**
- Biosynthèse et régulations**
- Transport sanguin**
- Catabolisme**
- Effets biologiques**
- Exploration biochimique**
- Pathologies**

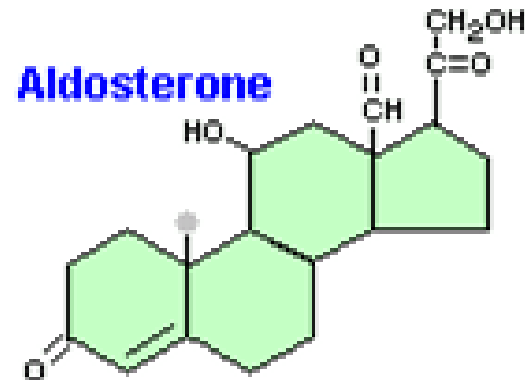
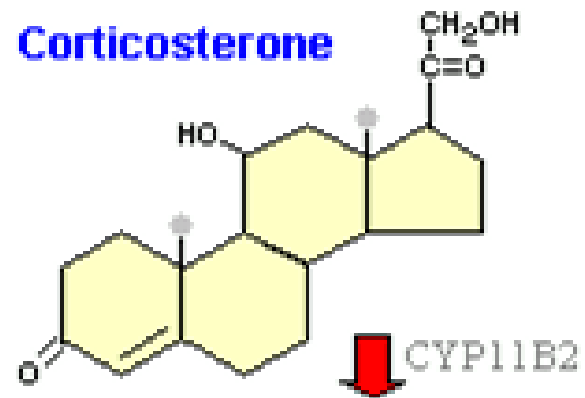
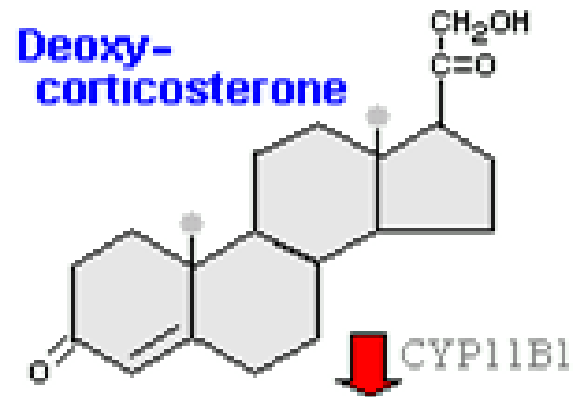
Structure de l'aldostérone et des minéralocorticoïdes physiologiques

Ils sont synthétisés par la corticosurrénale

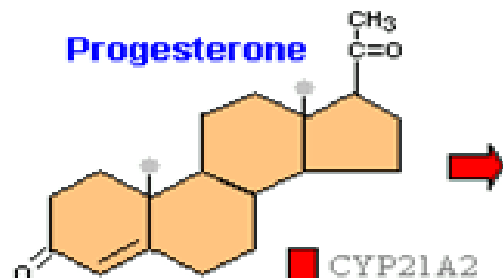
Ils régulent le métabolisme des ions et de l'eau

On observe sur l'aldostérone:

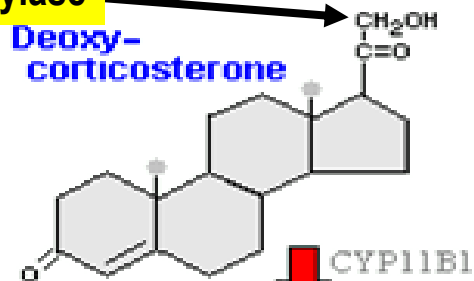
- une fonction cétone en 3
- 21 carbones
- une fonction hydroxyle en 11
- une fonction aldéhyde



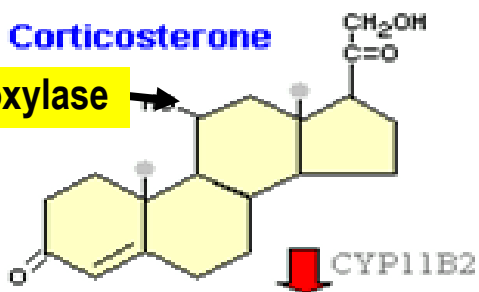
Biosynthèse (simplifiée) de l'aldostérone



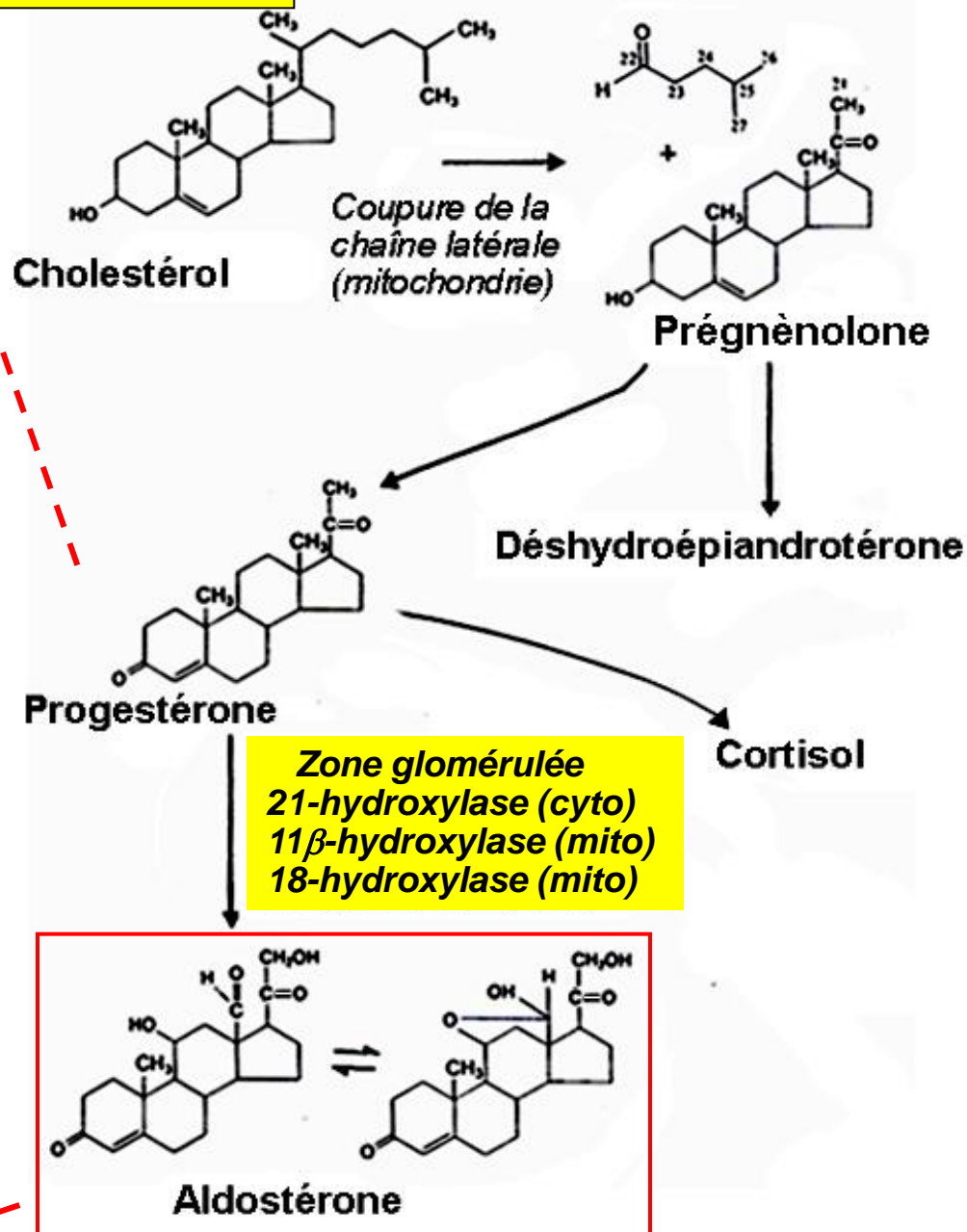
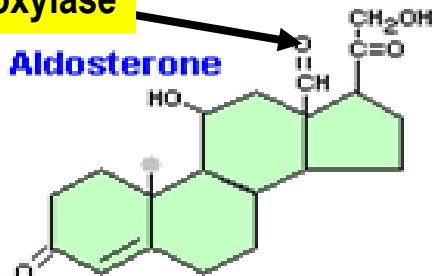
21-hydroxylase



11 β -hydroxylase



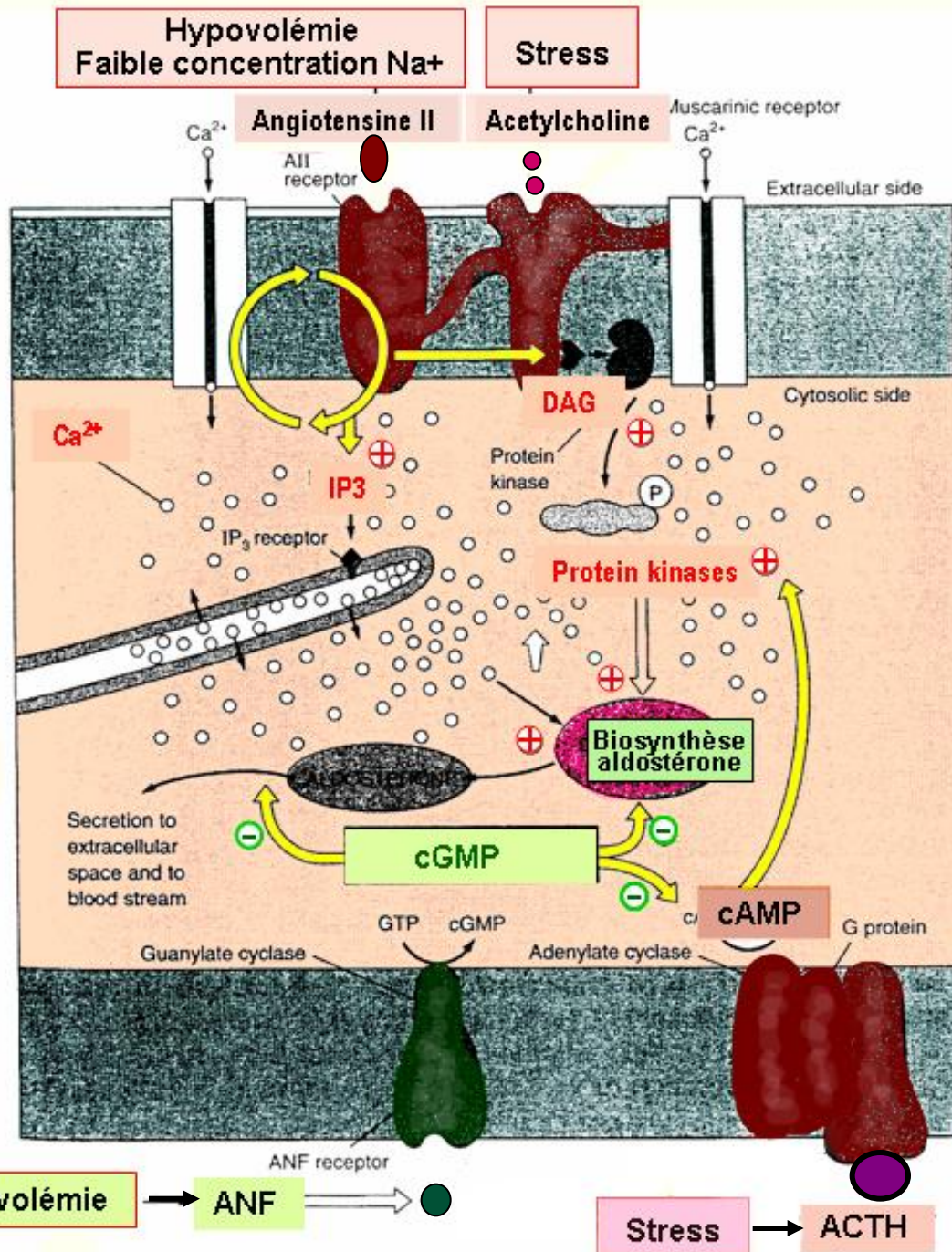
18-hydroxylase



Biosynthèse (simplifiée) de l'aldostérone

- Cette synthèse se déroule dans la zone glomérulé de la corticosurrenale.
- Si déficit dans une enzyme (21, 11béta ou 18 hydroxylase), on observe un déficit néonatal de ces minéralo-corticoides
- La 18 hydroxylase est une enzyme spécifique de la synthèse de l'aldostérone et n'intervient pas dans la synthèse du cortisol.

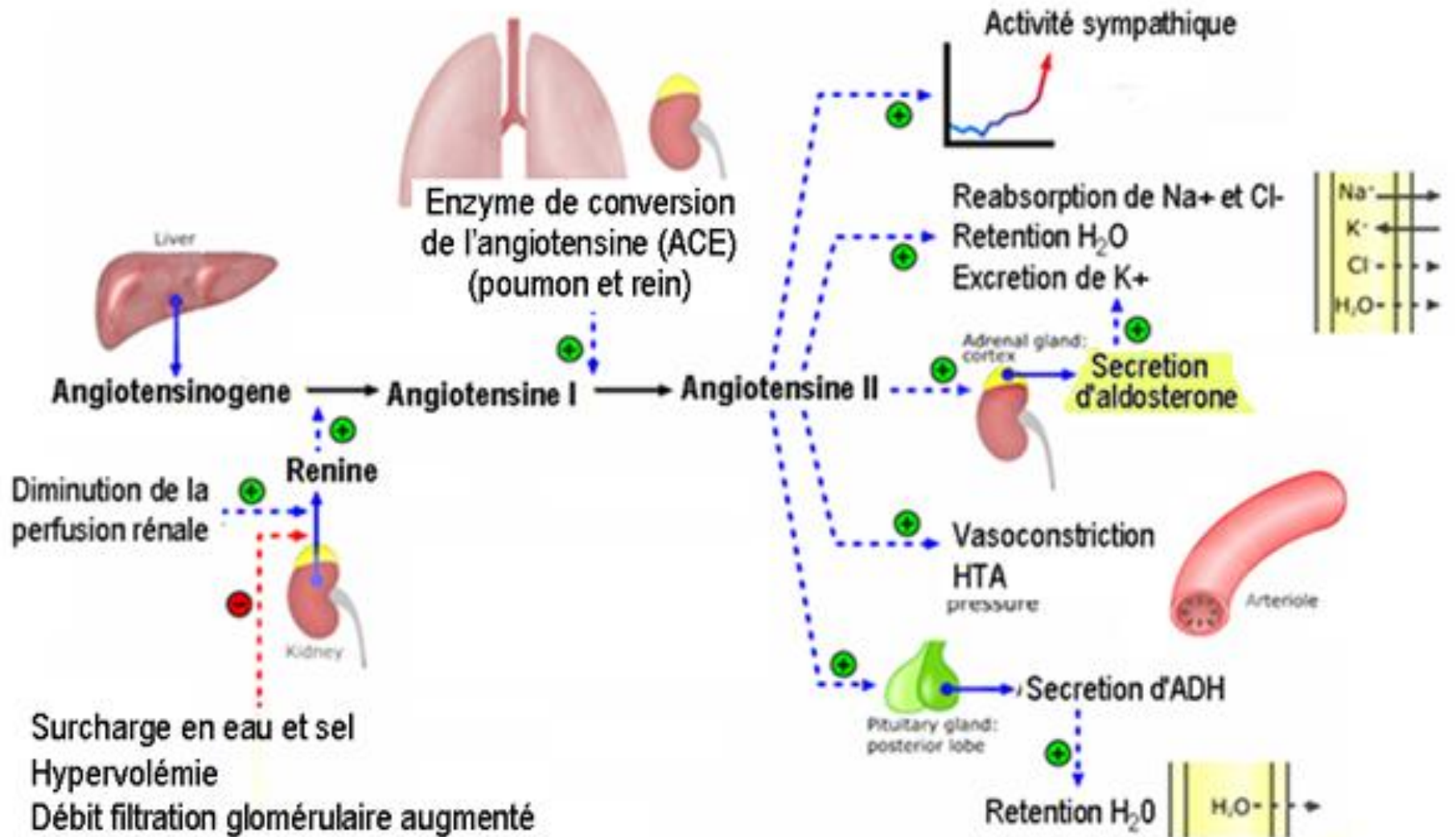
Régulation cellulaire de la biosynthèse de l'aldostérone



Régulation cellulaire de la biosynthèse de l'aldostérone

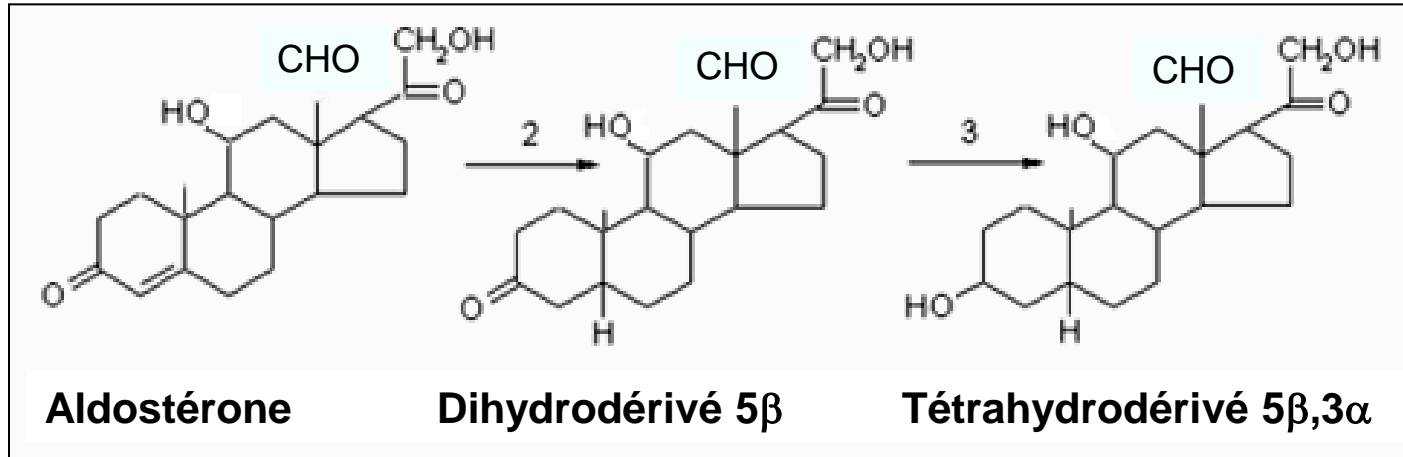
- Les facteurs hormonaux interagissent avec les cellules de la zone glomérulée en les régulant positivement ou négativement.
- L'ACTH agit en augmentant la production d'AMPc, ce qui active la protéine kinase A (PKA) et provoque une augmentation de la synthèse d'aldostérone.
- L'ANF agit par le biais de la GMP cyclase en augmentant de la GMPc, ce qui entraîne une diminution de la synthèse d'aldostérone.
- L'angiotensine II agit sur la cellule via deux récepteurs (AT1 et AT2), ils sont couplés à une phospholipase C qui provoque une augmentation d'IP3 et de calcium intracellulaire, ce qui a un effet positif sur la biosynthèse d'aldostérone.
- Le stress peut stimuler la production d'aldostérone via des récepteurs muscariniques.
- Remarque: L'ANF est sécrété au niveau du cœur lors de la dilatation des oreillettes (cette sécrétion peut être pathologique ou physiologique en cas d'hypervolemie).

Régulation de la production d'aldostérone par le système rénine-angiotensine



Catabolisme de l'aldostérone

- Formation de dérivés hydrogénés au niveau du foie.



- Formation de dérivés d'oxydation et de conjugués (glycurono-conjugués)
Qui rendent les hormones plus hydrophiles et donc permettent leur
Élimination dans les urines et la bile.

- Transport sanguin (plasmatique) de l'aldostérone

- Molécule très hydrophile car richement hydroxylée**
- Forme libre: 40 à 50 %**
- Forme "liée" (50 à 60 %)**
 - . Transcortine ou CBG qui a la plus forte affinité mais est présente en faible quantité, elle est donc rapidement saturée**
 - . Albumine et α 1-glycoprotéine ont une plus faible affinité mais sont présentes en grande quantité.**

- Effets biologiques de l'aldostérone

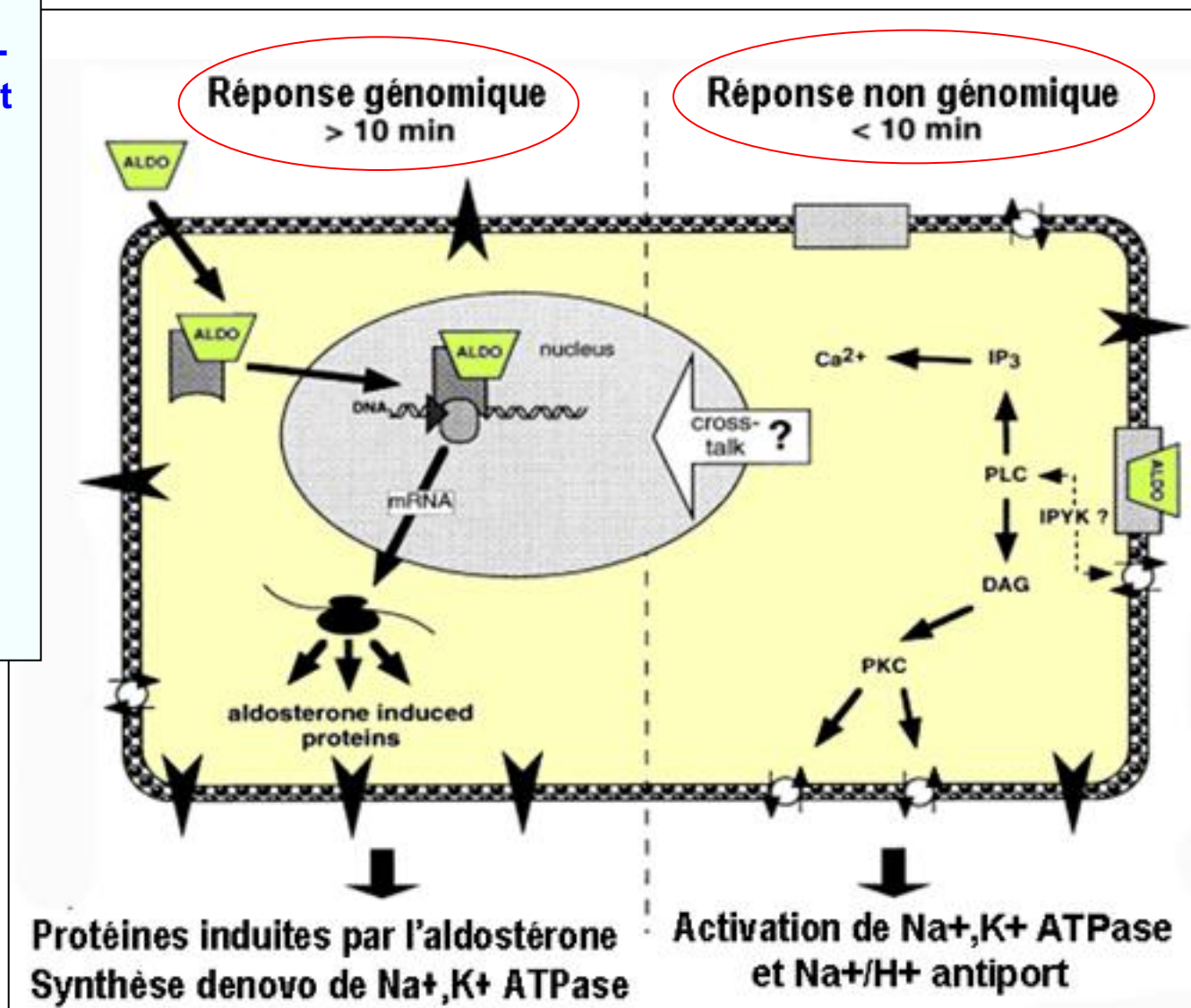
L'aldostérone et les minéralo-corticoïdes régulent les échanges de Na^+ (réabsorption) et de K^+ , H^+ (sécrétion) au niveau du tube contourné distal du néphron.

L'aldostérone contrôle (augmente) donc la masse de Na^+ de l'organisme (réparti principalement dans le secteur extracellulaire) et de l'eau extracellulaire (par effet osmotique du Na^+). Ce qui permet d'éviter les déshydratations mais peut aussi être à l'origine d'hyperhydratation (oedemes).

- Effets biologiques de l'aldostérone

L'aldostérone stimule la réabsorption de Na^+ et la sécrétion de K^+ et H^+ au niveau du tube contourné distal du néphron, par 2 types de mécanismes régulant la Na^+ , K^+ ATPase et l'échangeur Na^+/H^+ :

- signalisation (non génomiques)
- expression de gènes (génomiques)



Effets biologiques de l'aldostérone

- Il existe deux types d'action de l'aldostérone au niveau des cellules cibles:
- Une réponse génomique lente par transcription de gènes liée à la présence de récepteurs dans le noyau. Cette réponse entraîne une synthèse de Na^+ , K^+ ATPase.
- Une réponse non génomique rapide par activation enzymatique par le biais de récepteurs de surface présents sur la membrane. Cette réponse entraîne une activation des Na^+/K^+ ATPase et des Na^+/H^+ antiport.

- Explorations biologique de l'aldostérone

- Aldostérone plasmatique et tests dynamiques simple

. Adulte

- | | |
|--|----------------|
| * Régime <u>normo-sodé</u> + position <u>couché</u> | 90-240 pmol/L |
| * Régime <u>normo-sodé</u> + position <u>debout</u> (1/2h) | 220-370 pmol/L |
| * Régime <u>hypo-sodé</u> + position <u>couché</u> | 280-820 pmol/L |
| * Régime <u>hypo-sodé</u> + position <u>debout</u> | 550-970 pmol/L |

. Age et circonstance physiologiques

- * plus élevé chez le nouveau-né
- * plus bas (- 20 à 60 %) chez le sujet agé
- * grossesse: augmentation: à la 32e sem 1400 +/- 600 pmol/L
liée à une augmentation de la progesterone et à une hypotension physiologique.

- Explorations biologique de l'aldostérone (suite)

- Métabolites urinaires

- . Dosage urinaire des dérivés tetra-hydrogénés (foie) de l'aldostérone (reflet de la sécrétion journalière d'aldostérone)

- Test dynamiques

. Test de stimulation

par orthostatisme (3h debout),

par restriction saline+ diurétique → rénine ↗ et aldost ↗

par Angiotensine → renine = et aldostérone ↗

. Test de freination

par charge en sel (NaCl: perfusion IV de serum physio.,)

→ rénine ↘ et aldost ↘

par dexaméthasone (minéralo-corticoïde de synthèse) et cortexone.

- Pathologies de l'aldostérone et des minéralocorticoïdes

1 - Hypoaldostéronisme

- . Symptômes: syndrome de perte de sel (deshydratation extracellulaire), acidose, hyperkaliémie, hypoaldostéronémie et taux faible de dérivés hydrogénés dans l'urine.

1.1 – Hypoaldostéronisme primitif.

- . **Isolé**: déficit en méthyloxydase (18-OHase ou 18-ol DHase)
- . **Associé** à un déficit en cortisol ou glucocorticoïdes par déficit en 21-OHase ou 11 β -OHase.

1.2 – Hypoaldostéronisme acquis ou secondaire

. **Insuffisance cortico-surrénalienne**

- . aiguë (hémorragie, traumatisme des surrénales..). Ceci est une urgence médicale car elle provoque une deshydratation grave.
- . chronique ou lente: maladie d'Addison.

. **Autres causes**

- . déficit enzymatique génétique (ex. déficit en 17 α -OHase)
- . thérapeutiques (héparine, inhibiteurs enzymatiques...)

- Pathologies de l'aldostérone et des minéralocorticoïdes

2 - Pseudo-Hypoaldostéronisme

- . **Symptômes: ressemblent au déficit en aldostérone, mais taux d'aldostérone sanguin et urinaire normaux.**
- . **Cause déficit en récepteur de l'aldostérone**

3 - Hyperaldostéronisme

3.1 . Syndrome de Conn (adénome sécrétant)

Clinique: HTA, asthénie, crampes, polyurie, polydipsie..

Bio: alcalose, hypokaliémie, hyperaldostéronémie (non freinable), taux élevé de dérivés hydrogénés de l'aldostérone.

Paradoxalement on observe pas d'oedèmes.

3.2 . Hyperaldostéronisme de la grossesse (physio)

3.3 . Hyperaldostéronismes secondaires (par activation du système rénine-angiotensine) au cours de:

- oedèmes

- HTA

- causes familiales (hypersécrétion d'ACTH)

- syndrome de Bartter et de Gitelman: tubulopathies génétiques avec hypokaliémie, alcalose métabolique, hyperaldostéronisme sans hypertension et avec anomalies du Ca^{++} , du Mg^{++} et de la concentration de l'urine.

Remarque sur les œdèmes

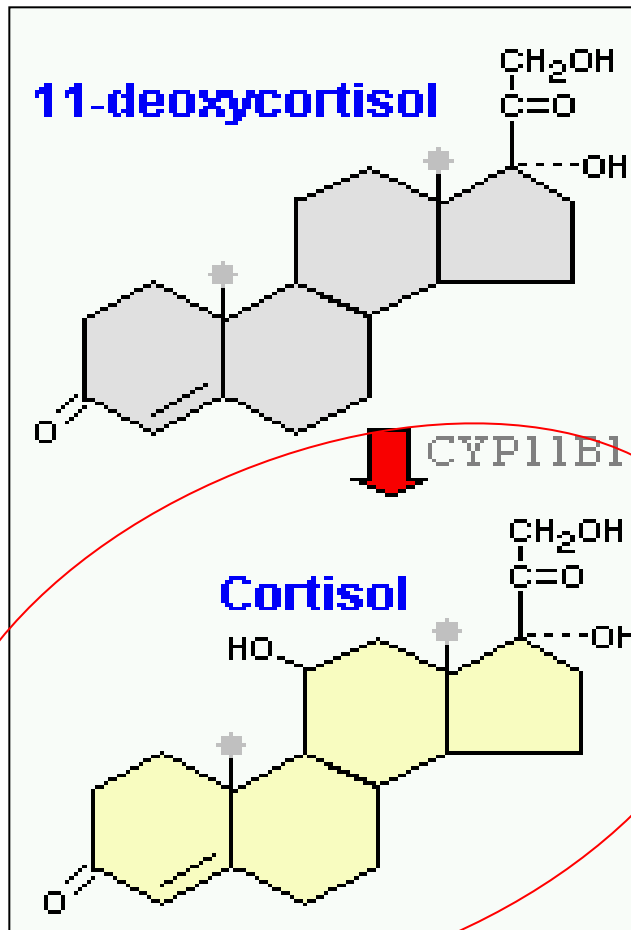
- Ils sont dus à une réabsorption excessive de Na^+ (réabsorption de Na^+ lente qui provoque un gonflement du tissu interstitiel perceptible dans les zones déclives)
- Il existe trois grandes causes:
 - insuffisance cardiaque qui provoque une diminution du débit sanguin. Le rein perçoit une diminution de sa perfusion et active le Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA).
 - insuffisance rénale qui provoque une stimulation du complexe juxta glomérulaire et donc une activation du SRAA.
 - insuffisance hépatique qui provoque un ralentissement de la dégradation de l'aldostérone au niveau du foie, la concentration d'aldostérone est donc augmentée ce qui provoque une augmentation de la réabsorption de Na^+ .

Biochimie des hormones stéroïdes

2 - Cortisol et gluco-corticoïdes

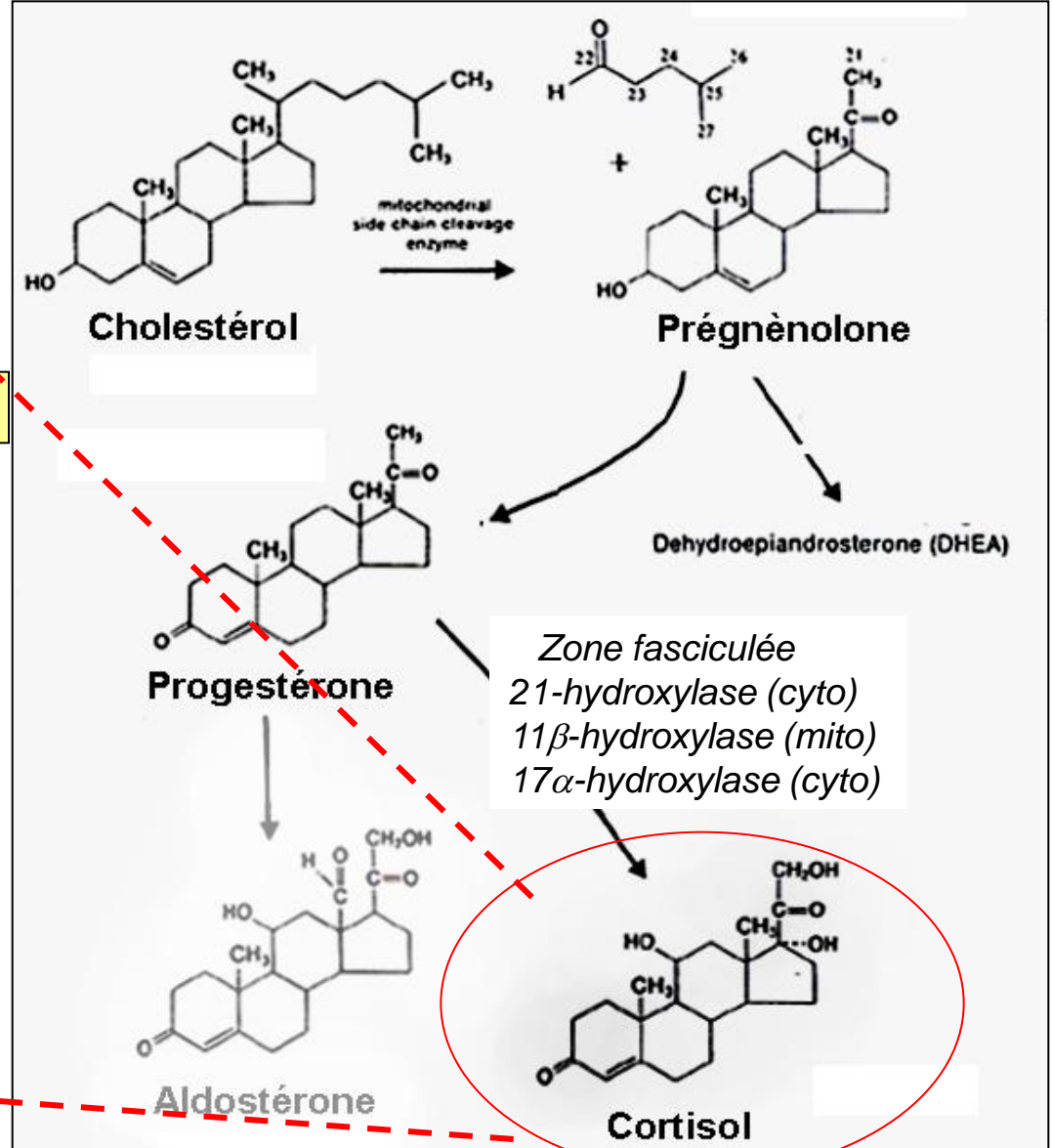
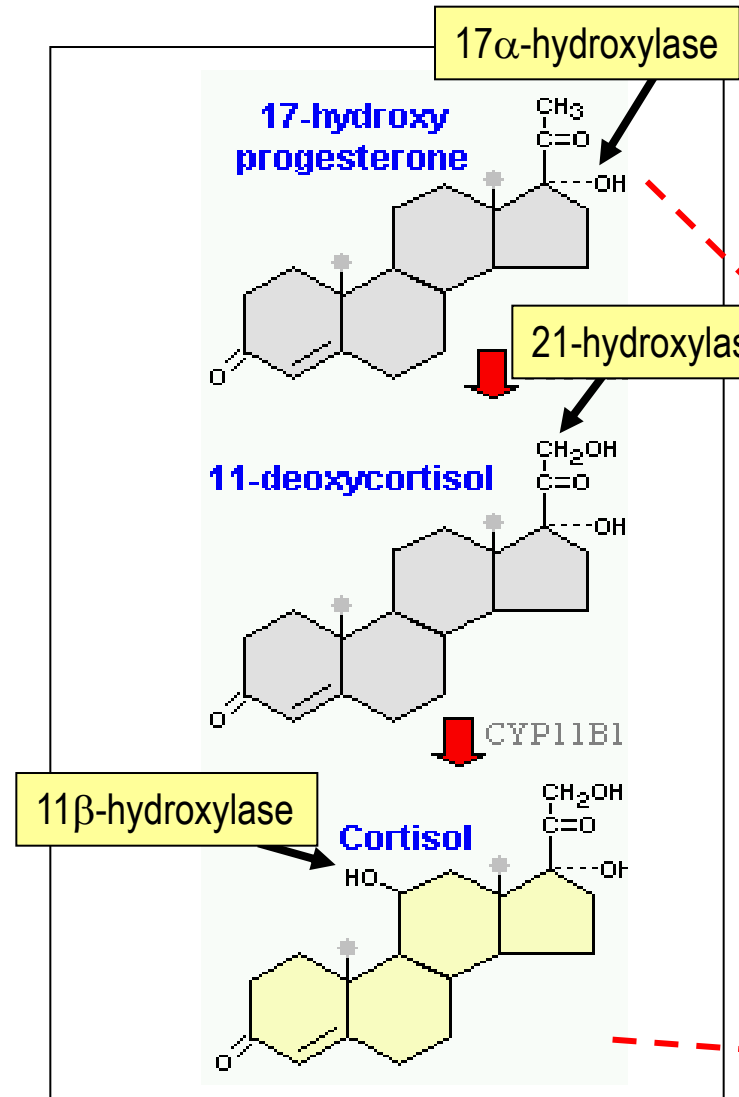
- Structure**
- Biosynthèse et régulations**
- Transport sanguin**
- Catabolisme**
- Effets biologiques**
- Exploration biochimique**
- Pathologies**

Structure du cortisol et des glucocorticoïdes physiologiques



On observe une cétone en 3 et des hydroxyles en 11 et 17.

Voie de biosynthèse (simplifiée) du cortisol

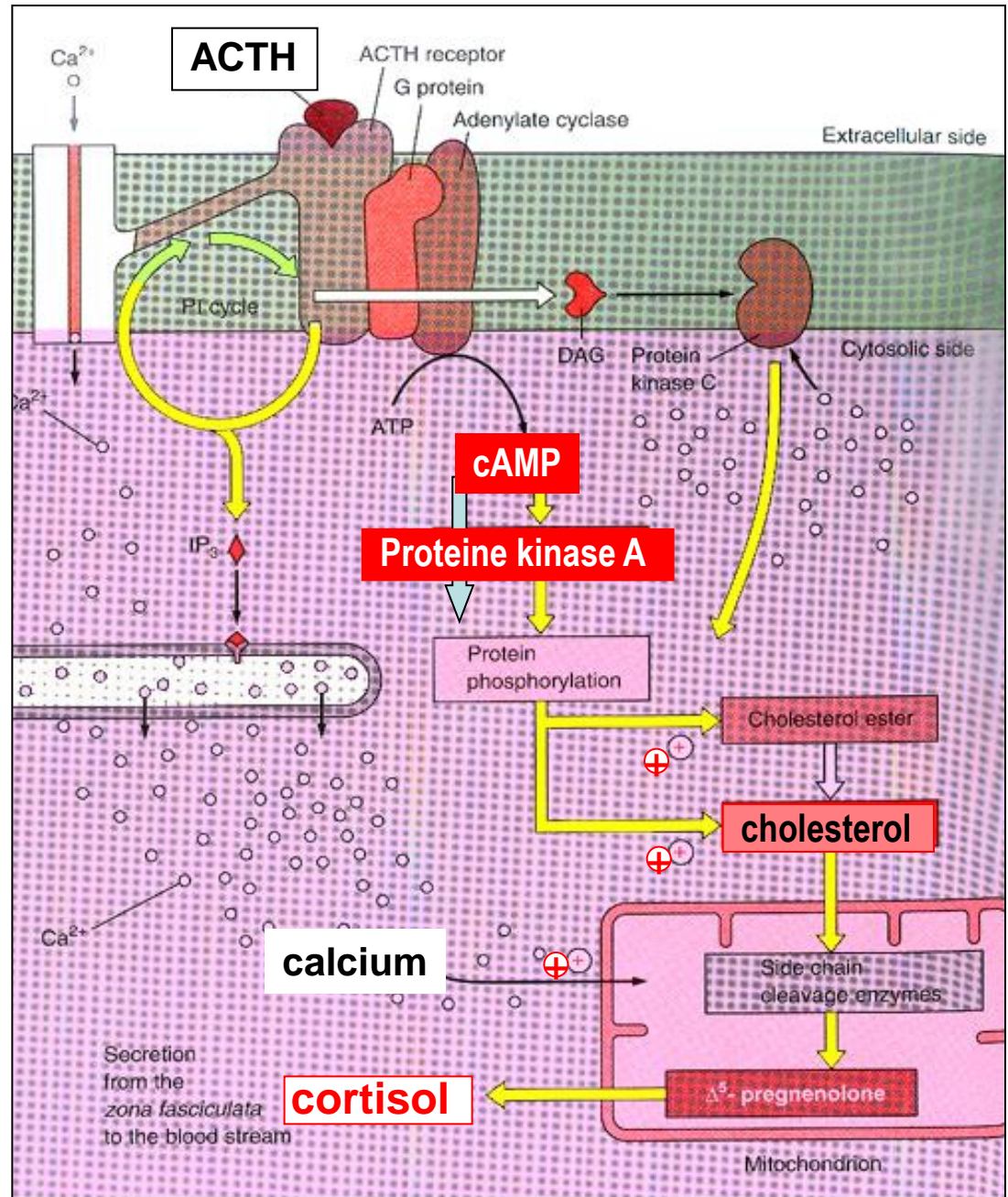


Voie de biosynthèse du cortisol

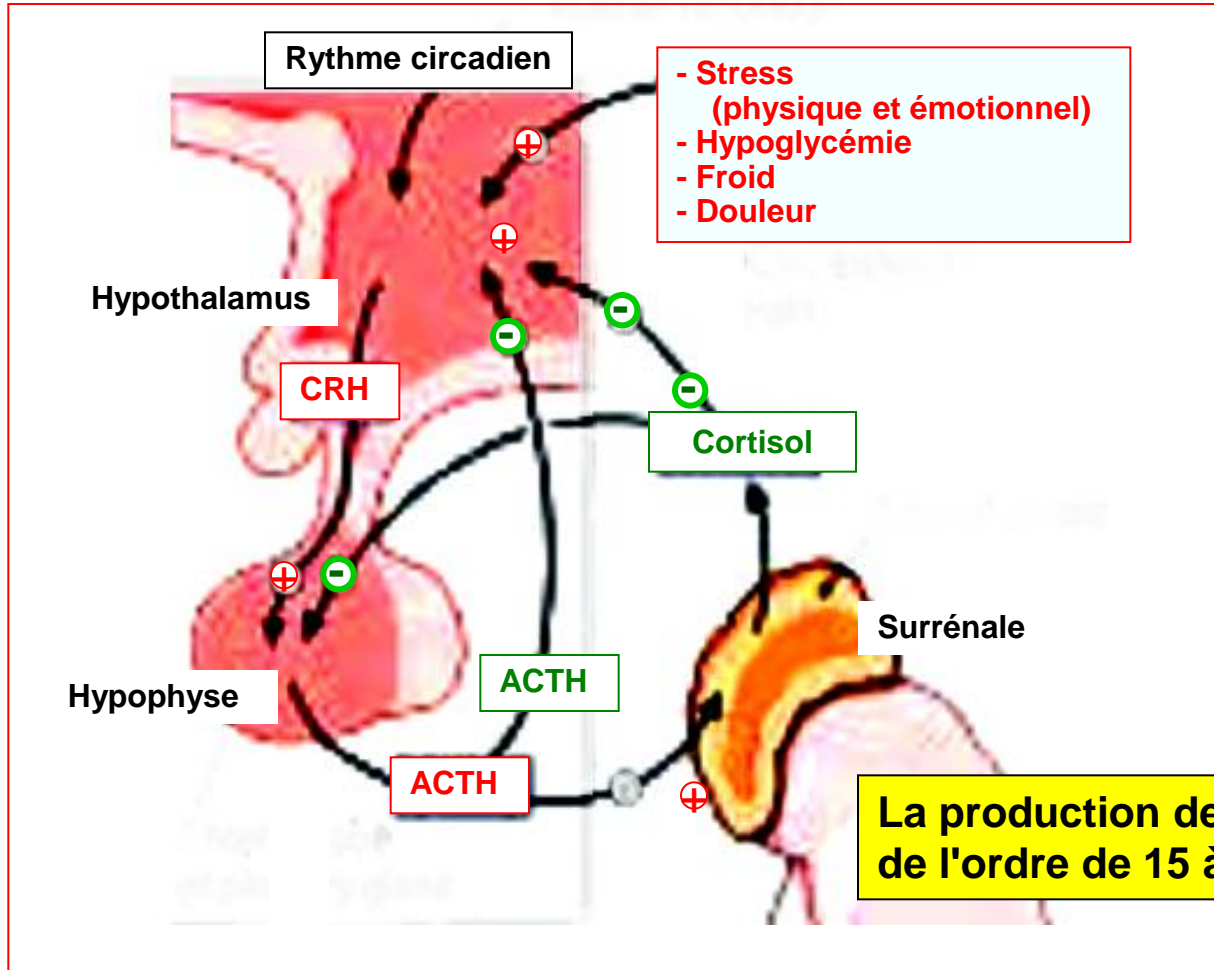
- La 21 hydroxylase est une enzyme spécifique de la synthèse du cortisol.

Régulation cellulaire de la biosynthèse du cortisol par l'ACTH

L'ACTH produite au niveau de l'hypophyse agit via des récepteur au niveau de la corticosurrenale par le biais d'une cascade médiée par l'AMPc et le calcium en entraînant une stimulation de la synthèse de cortisol.



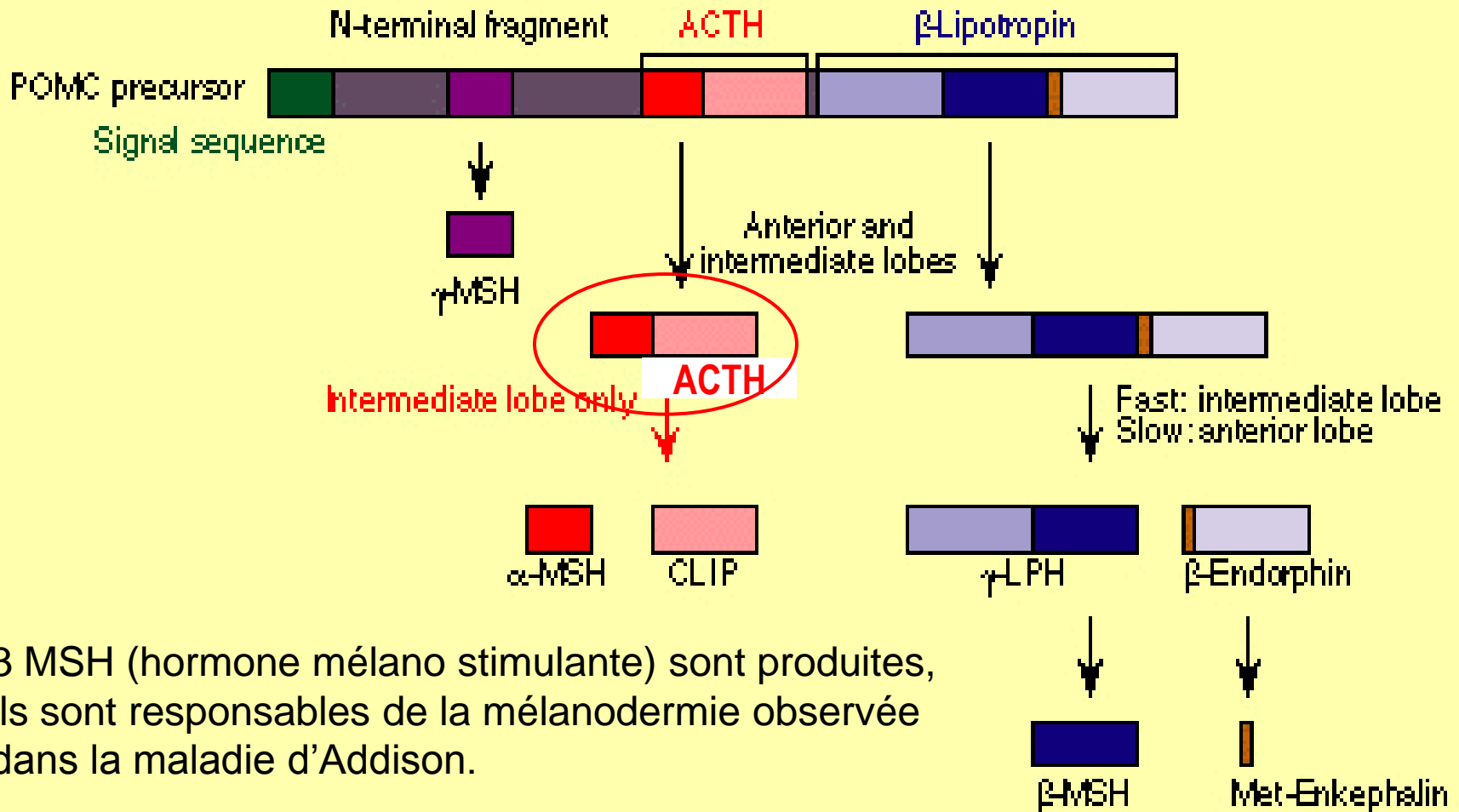
Régulation de la production de cortisol par le système hypothalamo-hypophysaire (CRH-ACTH).



Régulation de la production de cortisol par le système hypothalamo-hypophysaire

- Cette régulation est essentiellement médiée par l'ACTH.
- L'axe hypothalamo-hypophysaire subit un rétrocontrôle négatif par l'ACTH et le cortisol.

Biosynthèse de l'ACTH à partir du gène de la Pro-Opio-Mélano-Cortine (POMC)



- Transport sanguin (plasmatique) du cortisol

Equilibre entre forme libre (forme 'active') et forme 'liée' à des protéines de transport :

- forme libre: 5 %**
- forme "liée" 95 %**
 - . Transcortine ou CBG: 90 % (Plus forte affinité pour le cortisol que l'albumine)**
 - . Albumine**

Catabolisme (simplifié) du cortisol

Dans le foie, le cortisol est transformé par une 17 β -déshydrogénase en cortisone (réaction est réversible). L'activité biologique de la cortisone est voisine de celle du cortisol. Les 2 hormones, cortisol et cortisone subissent ensuite les mêmes transformations métaboliques dont les principales étapes sont les suivantes :

- hydrogénation (ou réduction) qui supprime la double liaison entre C4 et C5 menant au dihydrocortisol qui subit ensuite la réduction du groupe 3-céto en 3-dihydro avec formation de tétrahydrocortisol et de tétrahydrocortisone
- réduction du groupe C20 donnant le cortol à partir du cortisol et le cortolone à partir de la cortisone
- la séparation de la chaîne latérale en 17 créant ainsi des 17-cétostéroïdes.

Quantitativement, 1% de la cortisone et du cortisol est excrétée sous forme intacte dite libre.

La majeure partie de tous les métabolites est excrétée sous forme de glycuronoconjugués hydrosolubles (60 à 70%).

- Effets biologiques du cortisol

Le cortisol et les gluco-corticoïdes participent à la lutte contre le stress.

- sur le plan métabolique, ils stimulent la néo-glucogenèse et la dégradation des protéines (qui servent à la néo-glucogenèse) et donc sont hyperglycémifiants.**
- ils ont des effets immuno-suppresseurs, anti-inflammatoires, anti-allergiques et pro-apoptotique (utilisé dans la lutte contre certaines leucémies).**
- Existence de complications métaboliques lors d'un traitement au long cours (diabète).**

- Explorations biologique du cortisol

- Dosages "statiques" sanguins et urinaires

* Sang

. Cortisolémie

à 8 h

140-700 nmol/L

à 16 h

80-350 nmol/L

. ACTH plasmatique

à 8 h

10-55 ng/L

* Urines

. 17-cétostéroïdes urinaires (actuellement considéré comme obsolète)

chez l'homme

5-8 mg/24 h

chez la femme

3-6 mg/24 h

. Cortisolurie (reflet de la production de cortisol) 50-250 µg/24 h

NB: les 17-cétostéroïdes (Norymberski) sont peu spécifiques car constitués par un grand nombre de molécules incluant cortisol et tetrahydro-cortisol, cortisone, 11-desoxycortisol (composé S) et tetrahydro- 11-desoxycortisol, cortol, cortolone, pregnanetriol..

- Explorations biologique du cortisol

- Test dynamiques

- . Test de stimulation par ACTH exogène (Synactene, peptide de synthèse)
→ cortisolémie ↗
- . Test de stimulation par Métopirone (inhibiteur de 11 β -hydroxylase donc inhibiteur de synthèse du cortisol)
→ ACTH endogène ↗ (nb: cortisol bas car biosynthèse inhibée)
- . Test de stimulation par CRH → ACTH ↗
- . Test de freinage (ou freination) par Dexaméthasone (corticoïde puissant qui entraîne un freinage au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire)
→ ACTH endogène ↘ et cortisolémie ↘

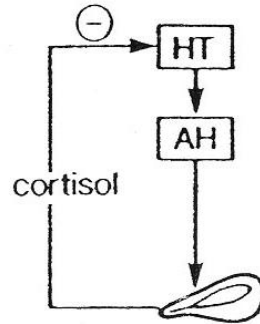
Dans les tests dynamiques, on peut doser à la fois l'ACTH sanguin et la Cortisolémie après des tests de stimulation et de freination.

Ces Tests dynamiques servent à distinguer les causes centrales (hypothalamo-hypophysaires) et périphériques (surrénales).

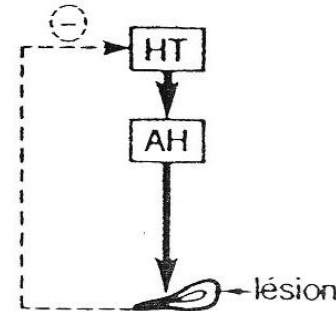
Pathologies du cortisol

Hypo- ou Hyper-corticisme de cause centrale (hypophysaire) ou périphérique

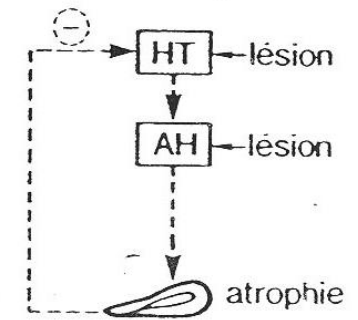
INSUFFISANCES CORTICOSURRÉNALES



AXE HYPOTHALAMO
HYPOPHYSO-SURRÉ-
NALIEN SAIN

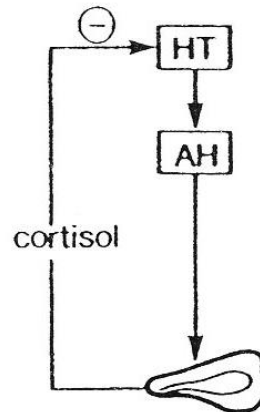


INSUFFISANCE
PRIMITIVE

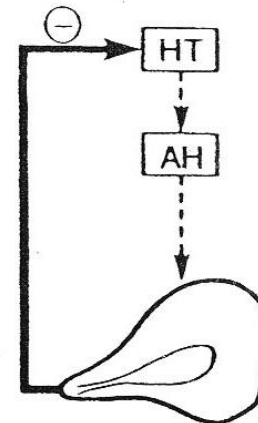


INSUFFISANCE
D'ORIGINE CENTRALE

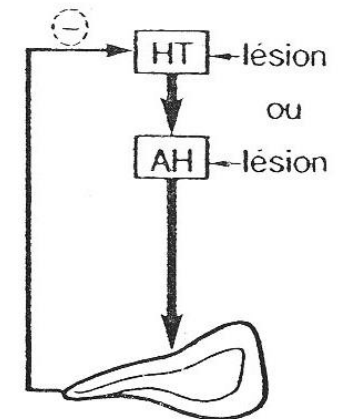
HYPERCORTICISMES GLUCOCORTICOIDES



AXE HYPOTHALAMO
HYPOPHYSO-SURRÉ-
NALIEN SAIN



TUMEUR
CORTICO-
SURRÉNALE



MALADIE DE CUSHING
(origine centrale)

- Pathologies du cortisol

1 – Insuffisances cortico-surréaliennes

1.1 – Insuffisances cortico-surréaliennes (ICS) primaires.

. **ICS aiguë** (hémorragie, traumatisme des surrénales..) :
hypotension, douleurs abdominales, anorexie, collapsus
DEC (prot ↗, Hte ↗) , K⁺ ↗, Glc ↘, ...)
bio: cortisol ↘ et aldostérone ↘, ACTH ↗

. **ICS lente: maladie d'Addison.**
mélanodermie (plis palmaires foncés), asthénie, hTA,
amaigrissement, troubles digestifs ...
bio: cortisol ↘ et aldostérone ↘, ACTH ↗

- Pathologies du cortisol

1 – Insuffisances cortico-surréaliennes (ICS) (suite)

1.1 – ICS primaires: autres causes

- . **Déficits enzymatiques génétiques (enfant)**
 - Déficit en 21 Hydroxylase
 - Déficit en 3 β -ol deshydrogénase, 20,22 Desmolase
- . **Hypoplasie congénitale des surrénales (enfant)**
- . **Adrénoleucodystrophie (liée à l'X) encéphalopathie + ISC chronique**
déficit de dégradation des acides gras à très longue chaîne (C24, C26), atteinte du système nerveux central et de la cortico-surrenale.
- . **Maladie de Wolman (enfant) = mortelle**
déficit en lipase acide lysosomale
- . **Insensibilité à l'ACTH**
- . **Formes associées (non développées en cours)**
 - à une endocrinopathie
 - . thyroïdite d'Hashimoto = syndrome de Schmidt)
 - . hypoparathyroïdie 1° et moniliase (syndrome de Whitaker)
 - . pseudo-panhypopituitarisme
 - . diabète de type I (dangers des hypoglycémies sous insuline)

- Pathologies du cortisol

1 – Insuffisances cortico-surréaliennes (suite)

1.2 – Insuffisances cortico-surréaliennes (ICS) secondaires

- . à un déficit en ACTH

- . secondaire à une pathologie (déficit) hypothalamo-hypophysaire

- . secondaire à une corticothérapie prolongée

- par freination hypothalamo-hypophysaire

- Remarque: lors d'une corticothérapie prolongée il faut terminer par paliers progressifs pour que l'axe hypothalamo-hypophysaire se relance.

- Pathologies du cortisol

2 – Hypercortisolisme ou Syndrome de Cushing

Syndrome clinique lié à l'excès chronique de gluco-corticoïdes
Obésité facio-tronculaire (90%), HTA, asthénie, atrophie musculaire et cutanée + vergetures (75%), hirsutisme et troubles menstruels.

Etiologie:

- Cushing ACTH dépendant (80%)
 - * adénome hypophysaire sécrétant (Maladie de Cushing) (80%)
 - * sécrétion ectopique d'ACTH (ou "ACTH-like") par tumeur extra-hypophysaire sécrétante (20%)
- Cushing ACTH indépendant (20%)
 - par tumeur surrénalienne bénigne (80%) ou maligne (20%)

Démarche diagnostique

1/ diagnostic positif de l'hypercortisolisme

cortisol sanguin et urinaire ↗ perte de rythme nyctéméral, non freinable

2/ est-il ACTH dépendant ?

- * si ACTH très bas → tumeur surrénalienne probable (Δ par imagerie)
- * si ACTH élevé → cause centrale (hypothalamo-hypophysaire) probable