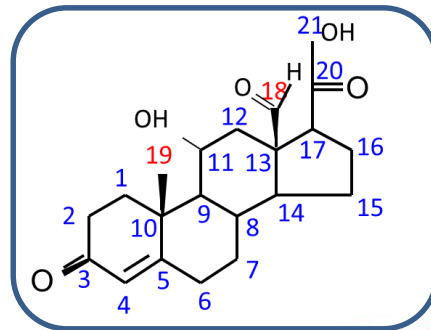


La stéroïdogénèse et ses pathologies

Florence Roucher-Boulez



wooclap

Comment participer ?



1

Allez sur wooclap.com

2

Entrez le code d'événement
dans le bandeau supérieur

Code d'événement

STEROIDO

[Copier le lien de participation](#)

ap

Votes - / 6



Messages



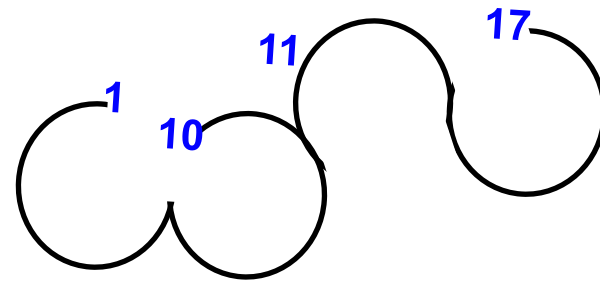
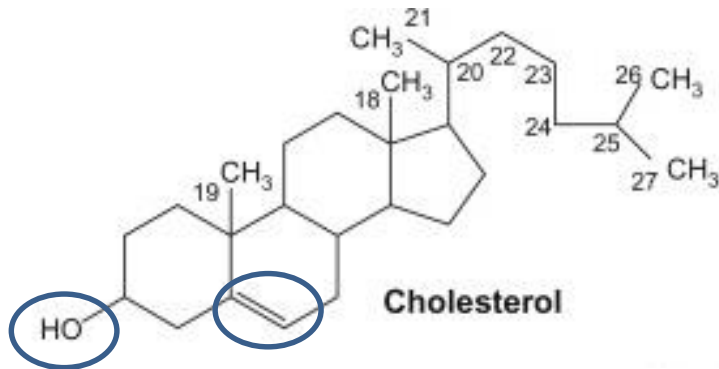
100 %



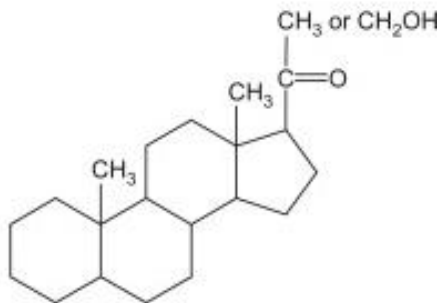
0



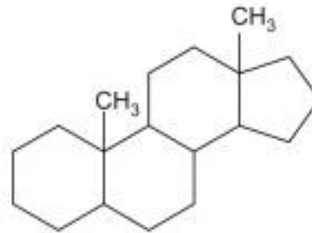
- La structure du cholestérol



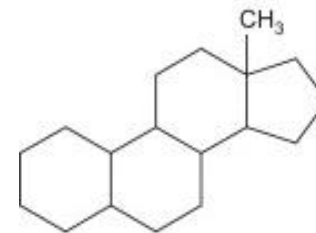
- Noyau perhydrocyclopentanophénanthrène = stérane



pregnane C21
Progestagènes
corticoïdes



Androstane C19
androgènes

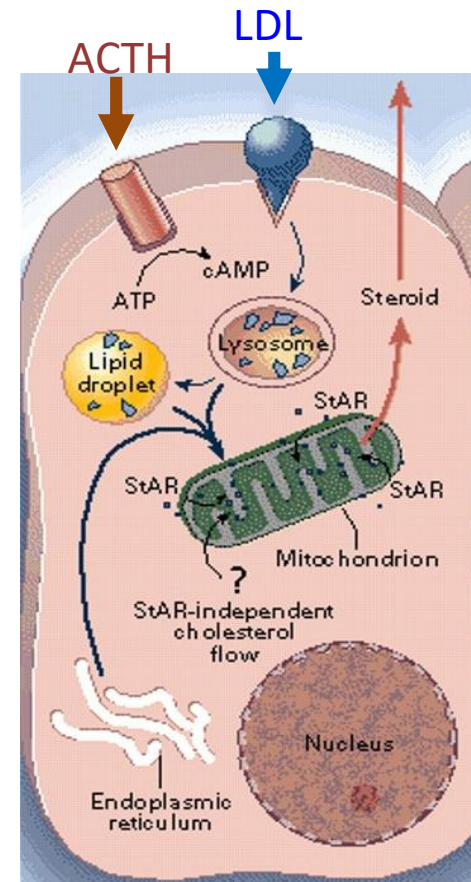
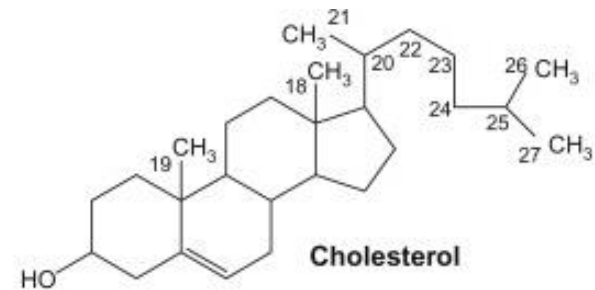


Oestrane C18
estrogènes

Les sources du cholestérol

Libre ou Estérifié (AG en 3)

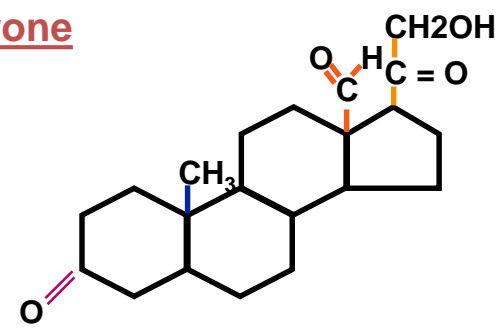
- **LDL plasmatique (200mg/j)**
 - « alimentaire »
- **Gouttelettes lipidiques**
 - Stock intracellulaire
- **Synthèse *de novo* (foie 800mg/j)**
 - à partir de l'acétyl-CoA



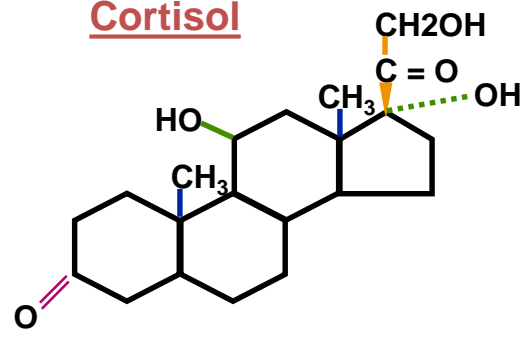
Hormones stéroïdiennes

cortico-surrénales

Aldostérone

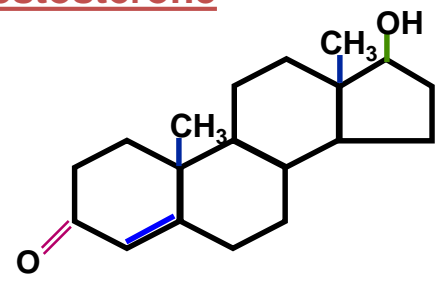


Cortisol



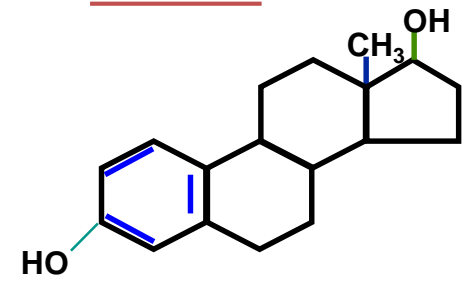
testicules

Testostérone



ovaires, placenta

Estradiol



- **La synthèse des stéroïdes à partir du cholestérol**
 - Minéralocorticoïdes C21
 - Glucocorticoïdes C21
 - Les stéroïdes sexuels
 - Progestagènes C21
 - Androgènes C19
 - Œstrogènes C18

- **2 lieux de la biosynthèse: mitochondrie et RE**

- **2 types d'enzymes: CYP450, les hydroxystéroïdes déshydrogénases (HSD)**
 - Les coenzymes

- I/ Introduction
- II/ Les différentes étapes de la stéroïdogénèse dans la surrénale
- III/ Dans les testicules, les ovaires et les conversions périphériques
- IV/ En pathologie et exemples de déficits

- I/ Introduction

Comment participer ?



WEB

1

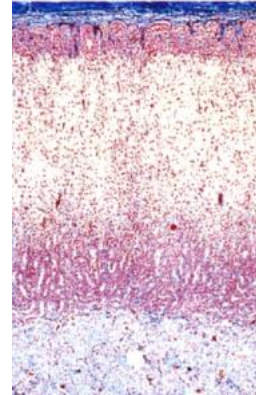
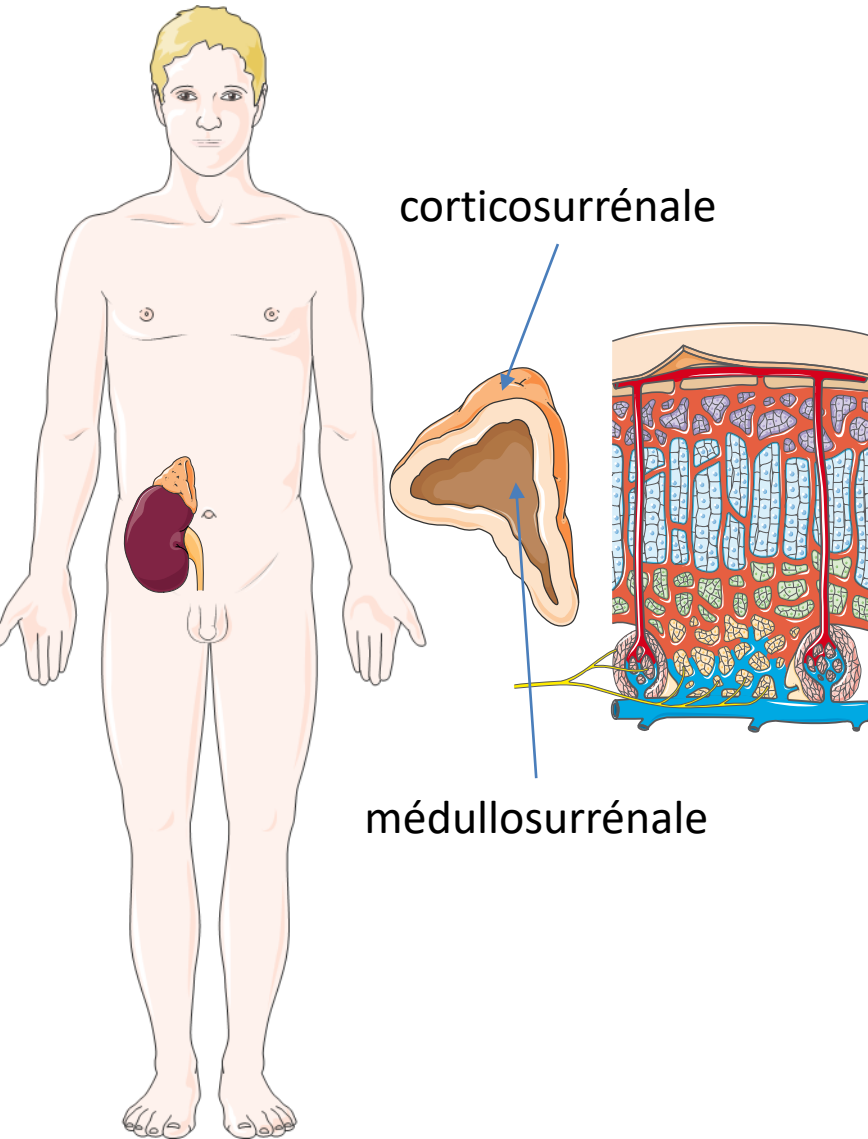
Connectez-vous sur
www.wooclap.com/STEROIDO

2

Vous pouvez participer



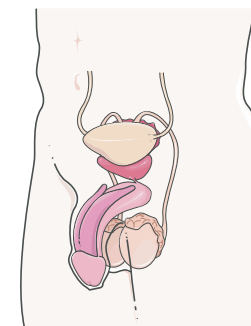
Le lieu de la biosynthèse



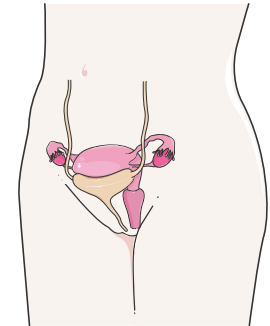
ZONA GLOMERULOSA
Minéralocorticoïdes (Aldo)

ZONA FASCICULATA
Glucocorticoïdes (cortisol)

ZONA RETICULARIS
Androgènes (DHEA)



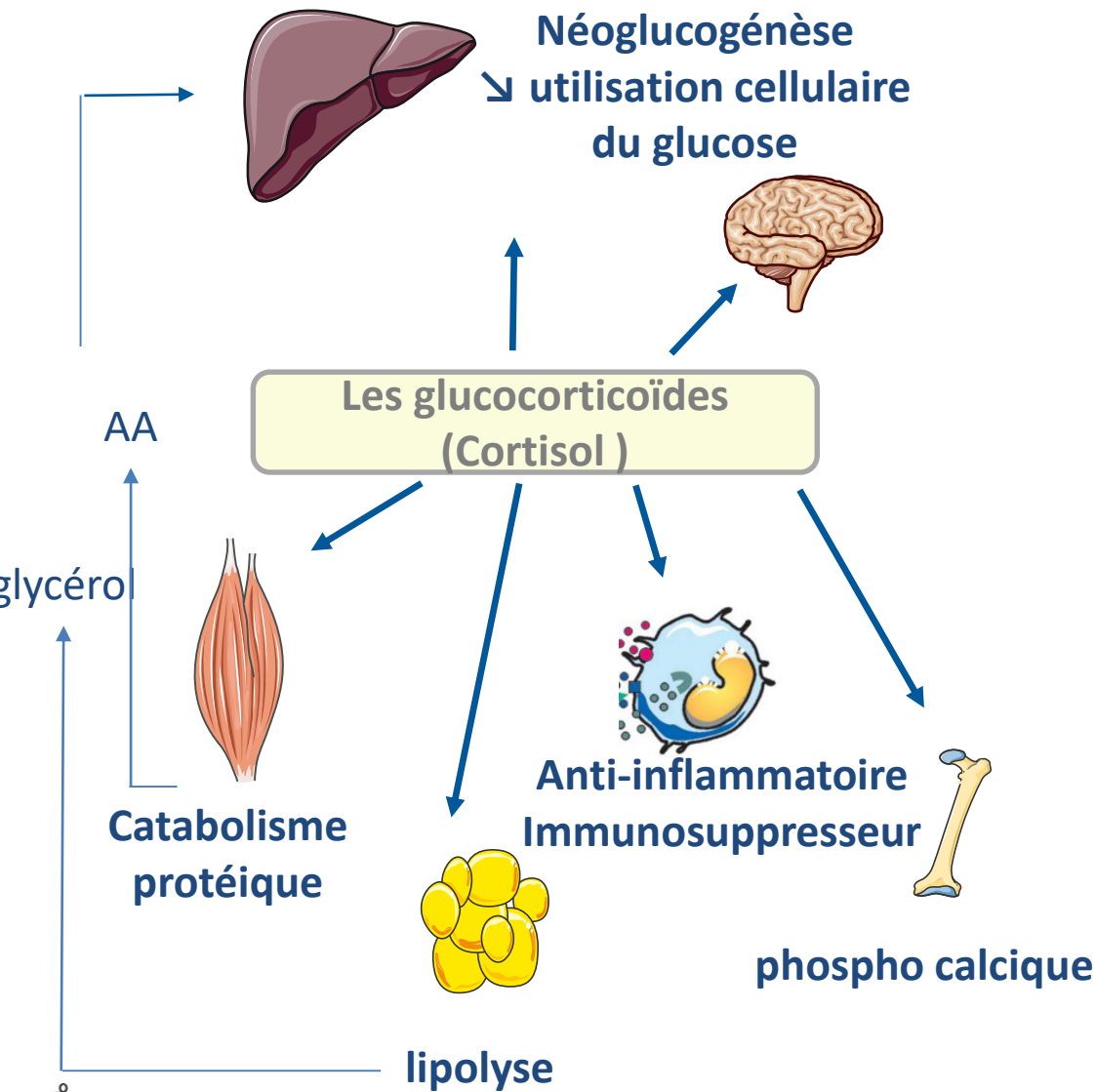
Testosterone
DHT



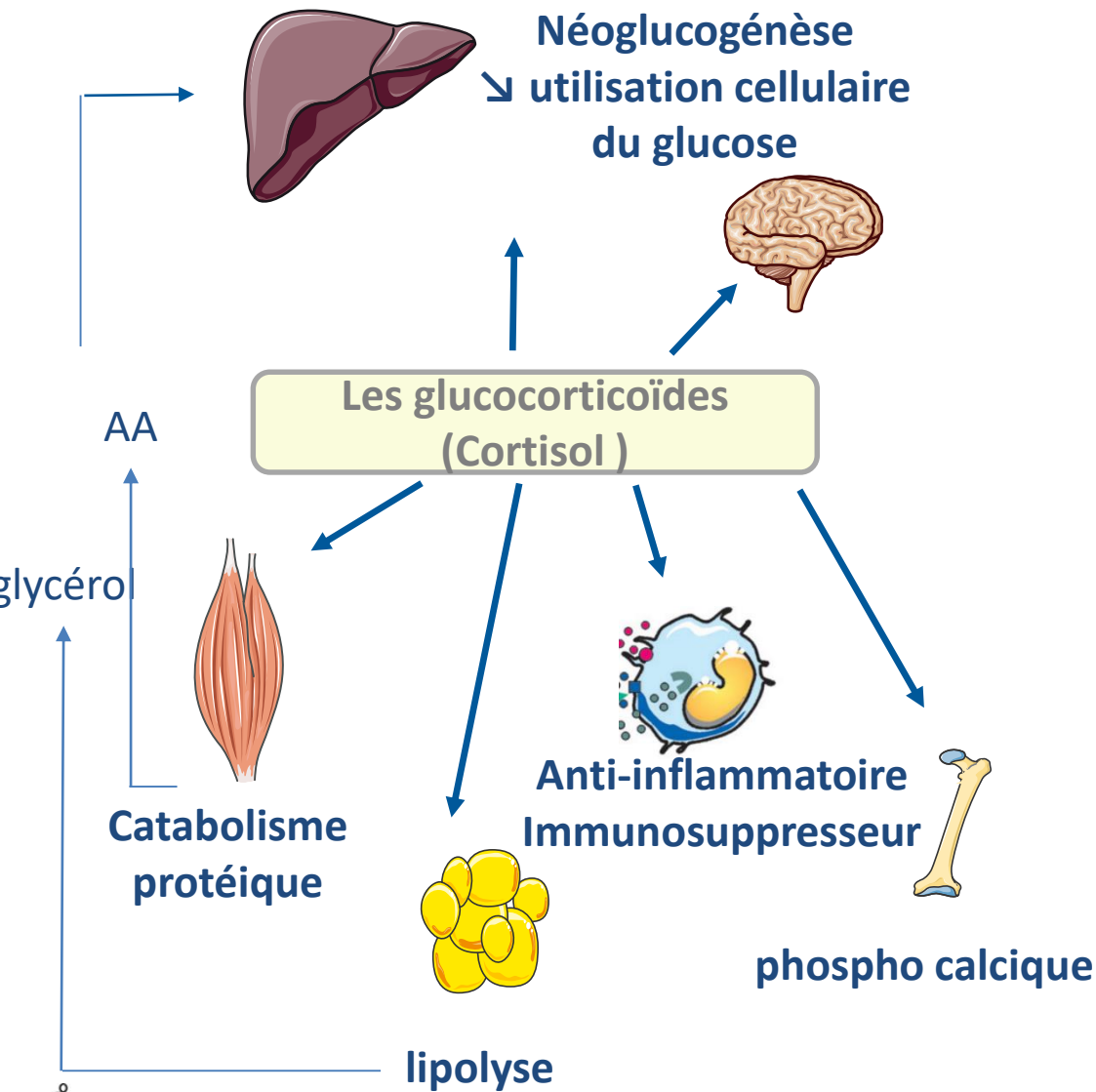
Estradiol

- **Lieu de la biosynthèse**
 - **Surrénale**
 - **Gonades**
 - **Placenta**
 - **Neurostéroïdes**
- **Conversion avec production par les tissus périphériques**
- **Dégradation essentiellement par le foie**

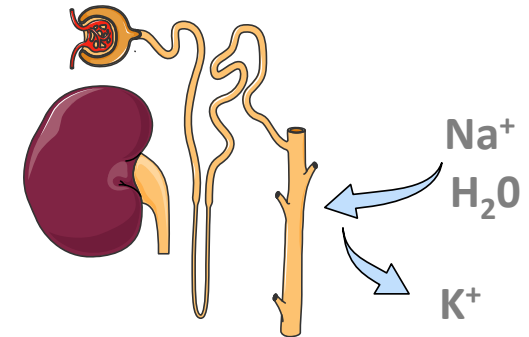
Des effets pléiotropes



Leur rôle

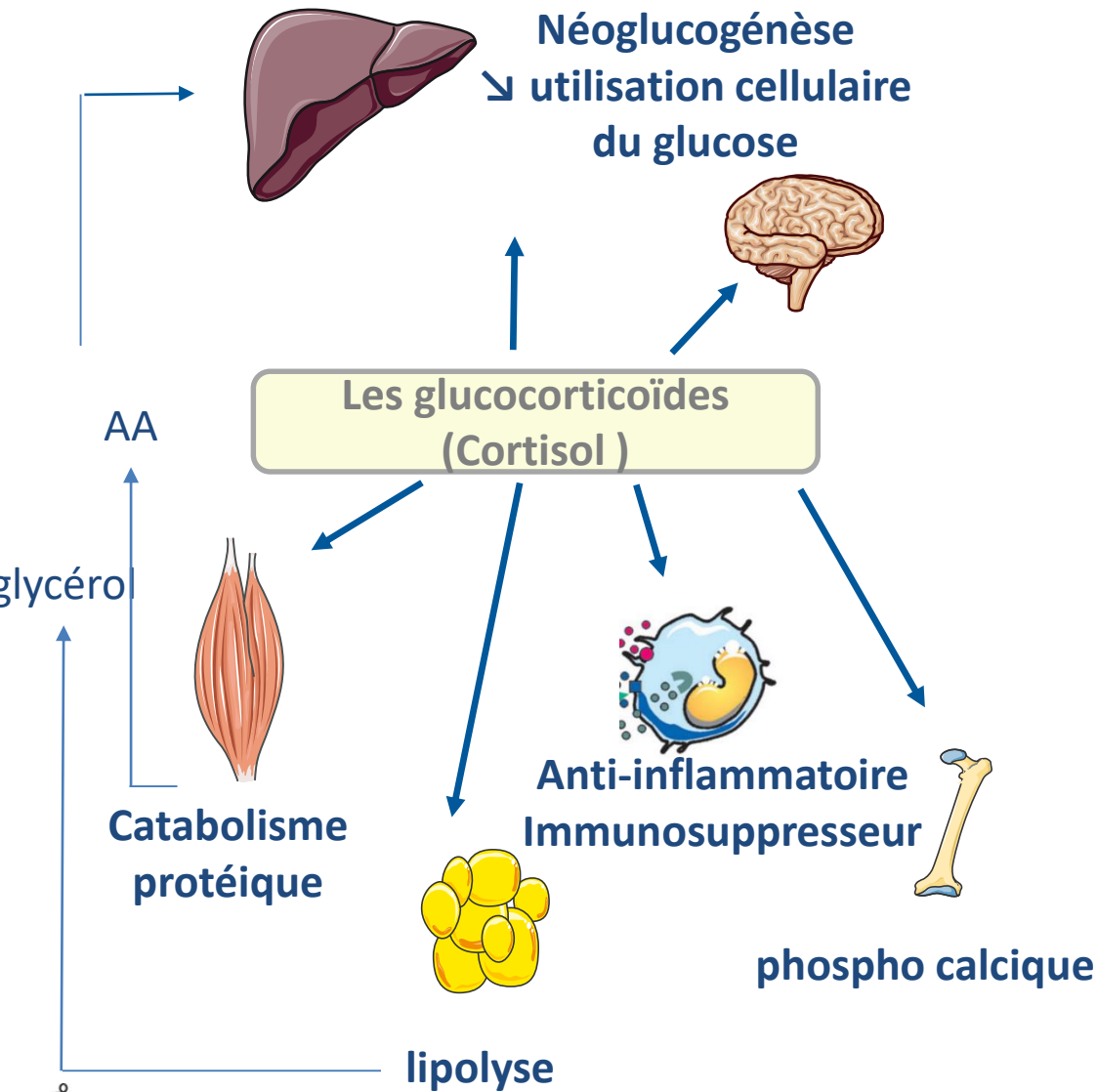


Les minéralocorticoïdes (aldostérone)

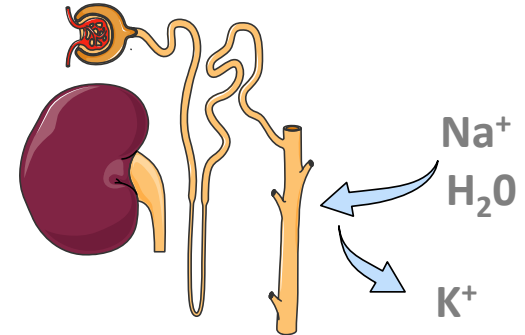


Équilibre hydro minéral
- Pression Arteriel

Leur rôle



Les minéralocorticoïdes (aldostérone)



Équilibre hydro minéral
- Pression Arteriel

Les stéroïdes sexuels

Les progestagènes

Les androgènes (DHEAS, T)

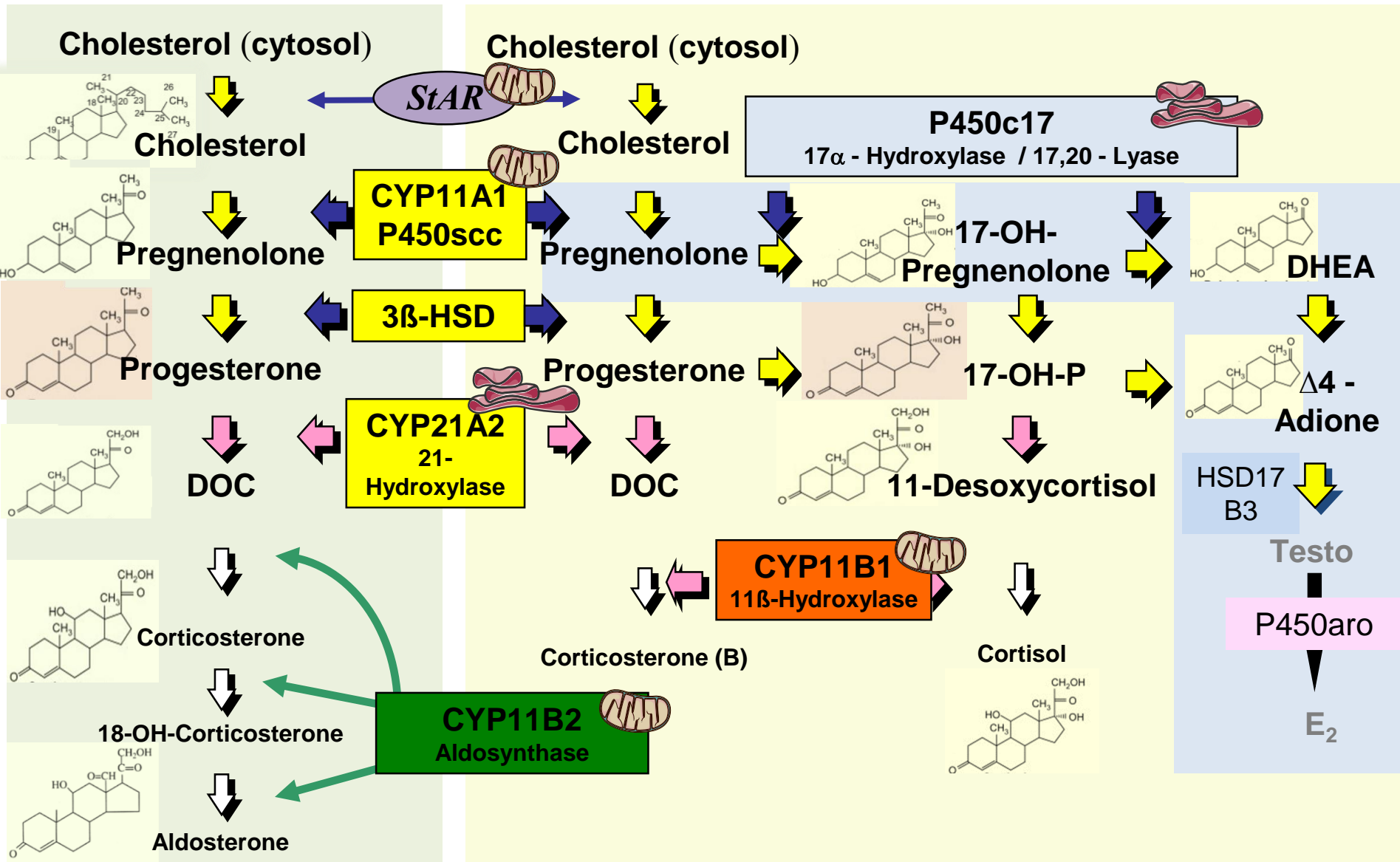
Les estrogènes

Caractères sexuels IIr,
reproduction,
grossesse
développement osseux

La stéroïdogénèse

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



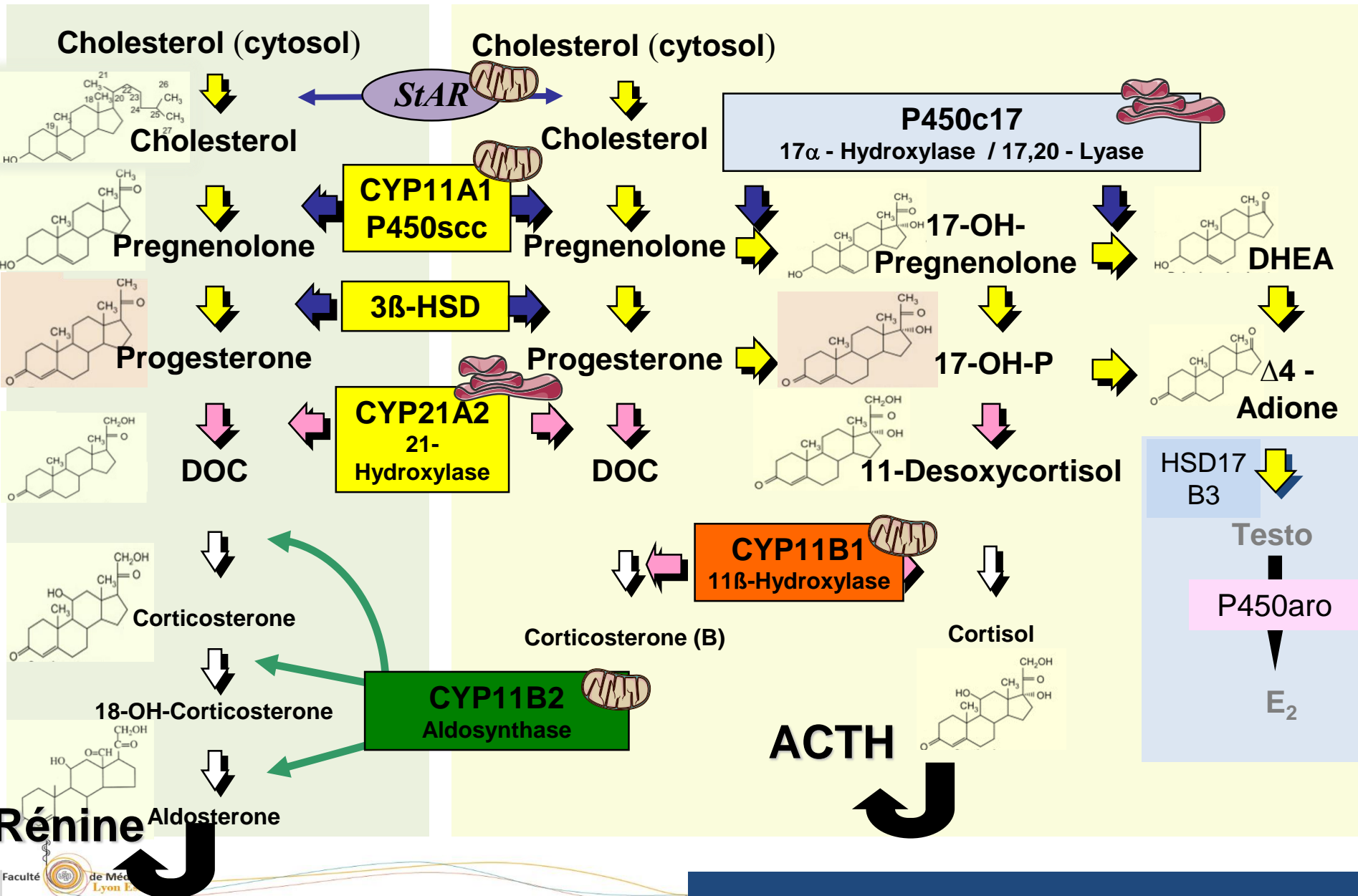
C21

C19

La stéroïdogénèse

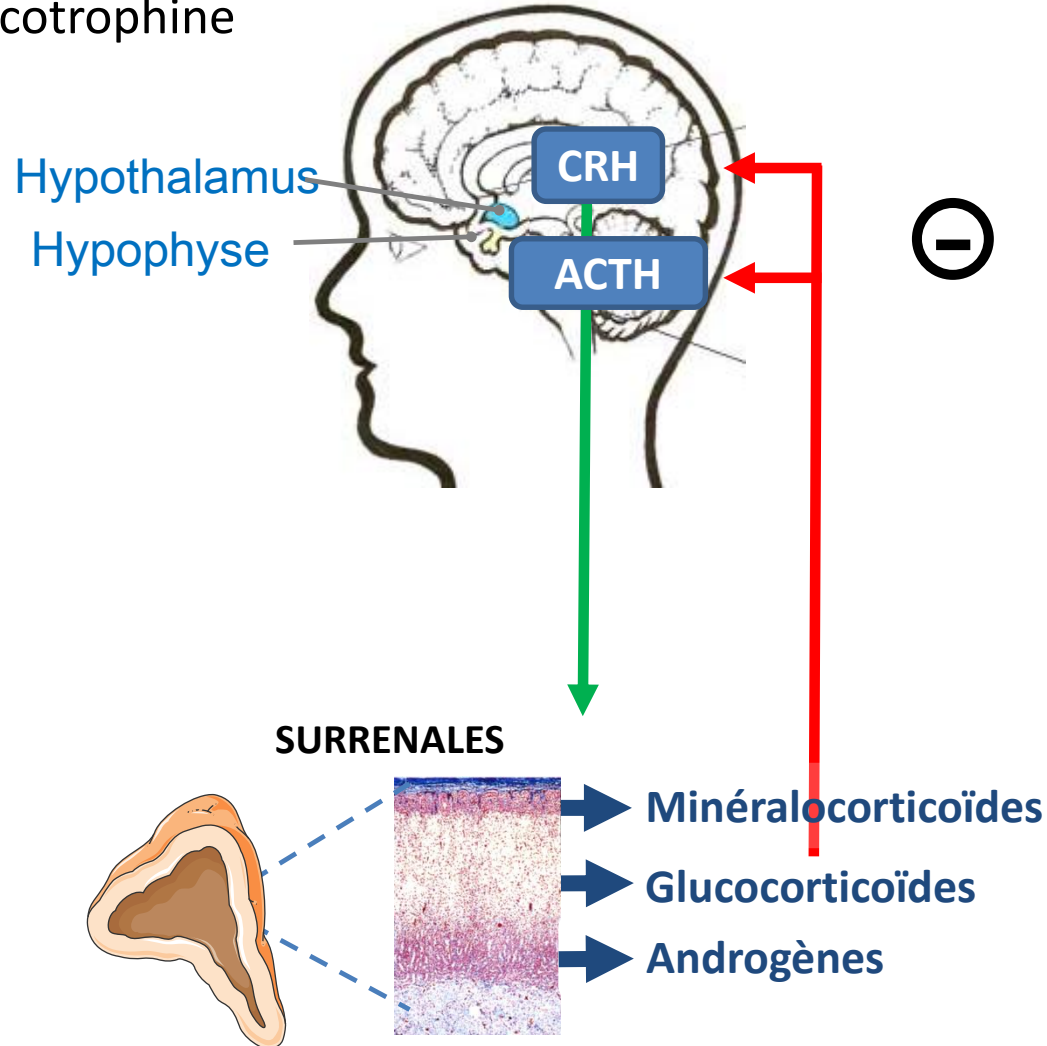
Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

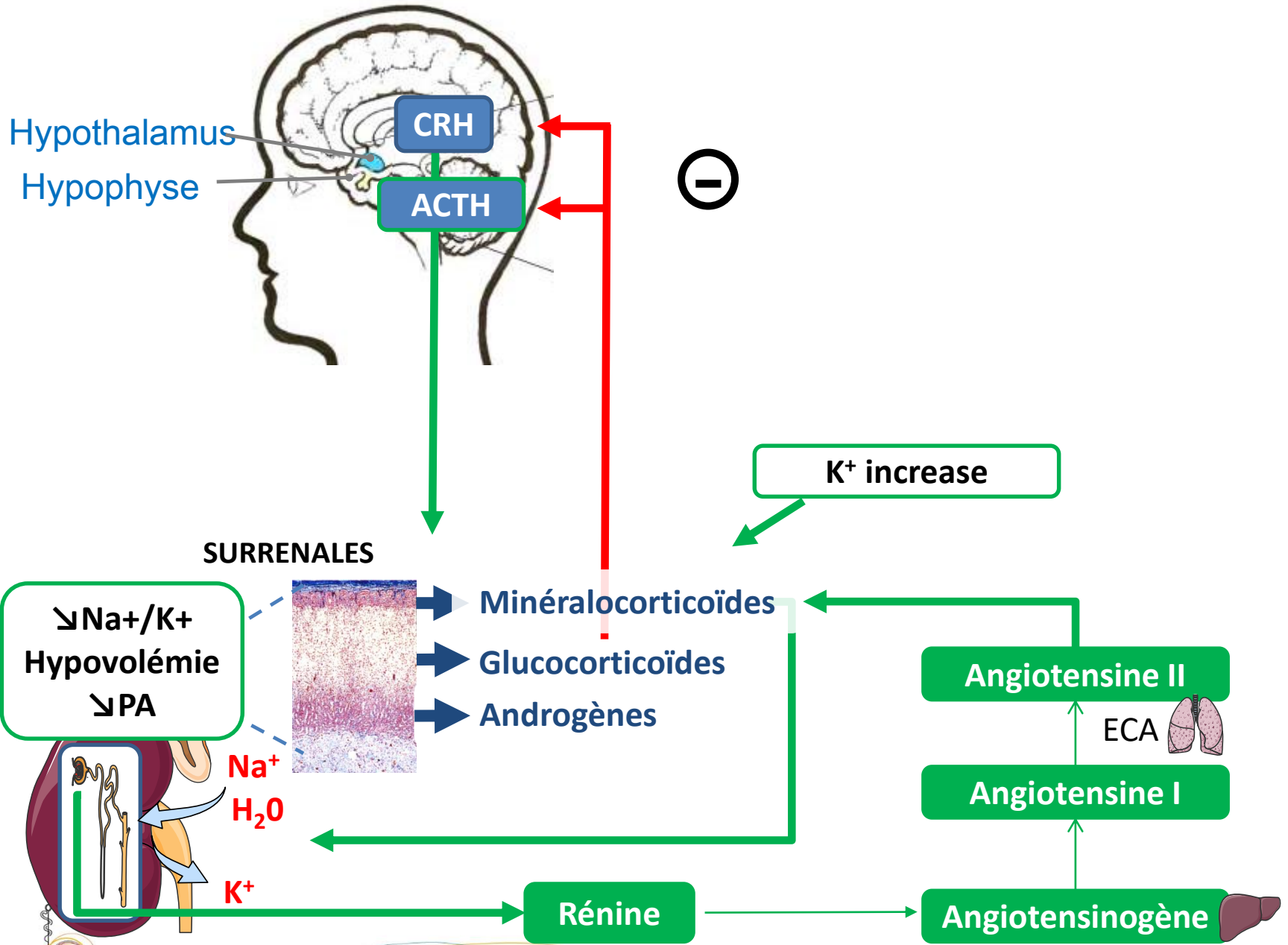


CRH= corticotropin releasing hormone

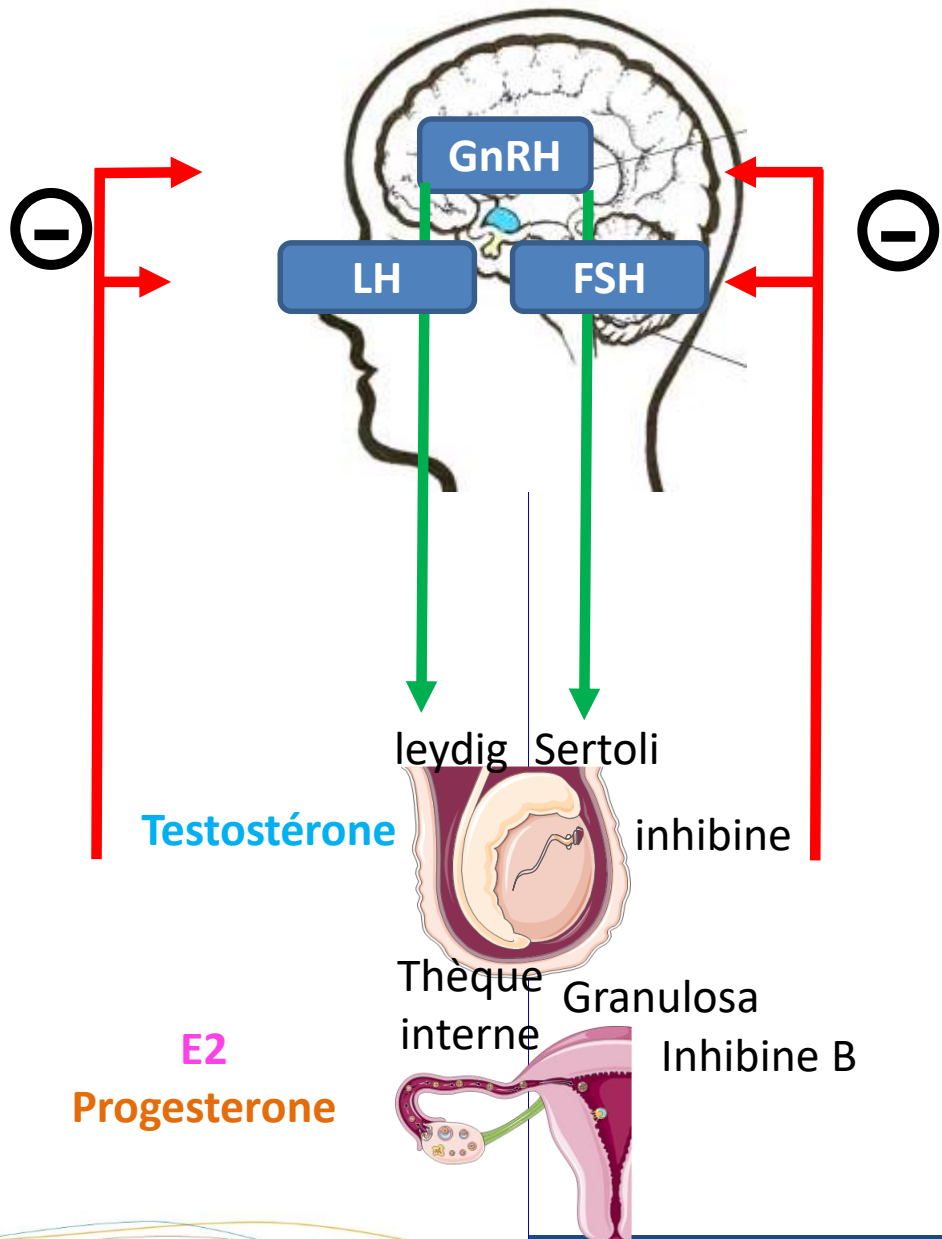
ACTH = adrénocorticotrophine



Régulation: Le système rénine angiotensine



Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire testiculaire / ovarien



Premières étapes de la stéroïdogénèse

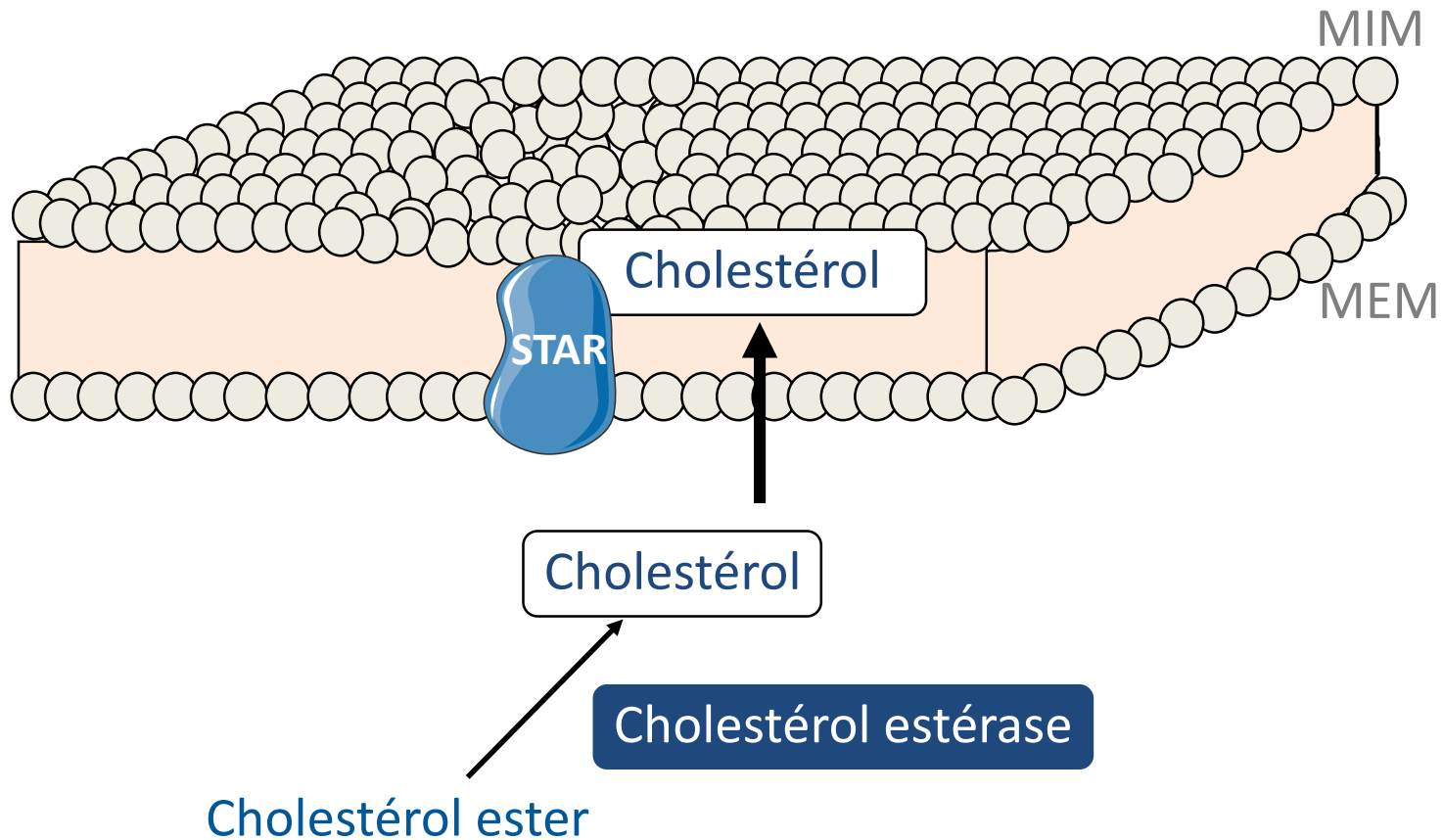
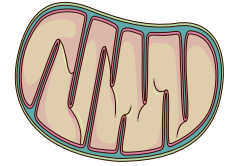
I/Introduction

II/ Les différentes étapes

III/Exemples de déficits

1. Les premières étapes
2. La 17-hydroxylation
3. Les étapes communes
4. L'aldosynthase
5. La 17,20 lyase

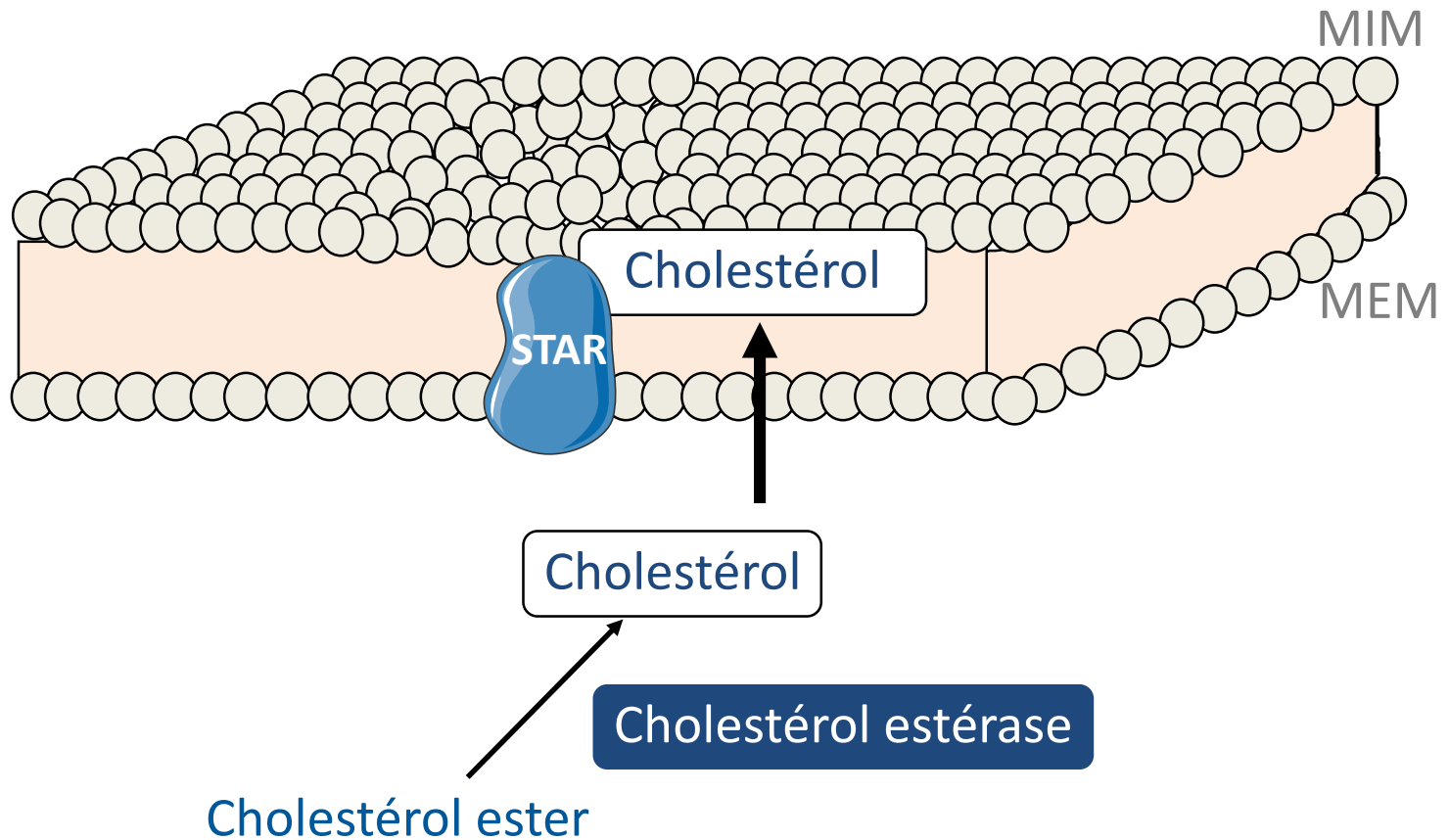
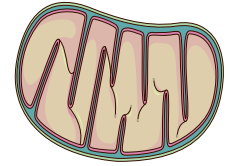
STAR: steroidogenic acute regulatory protein



Premières étapes de la stéroïdogénèse

I/ Les sources de cholestérol
II/ Les différentes étapes
III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes 4. L'aldosynthase
2. La 17-hydroxylation 5. La 17,20 lyase
3. Les étapes communes



Premières étapes de la stéroïdogénèse

I/ Les sources de cholestérol

II/ Les différentes étapes

III/ Exemples de déficits

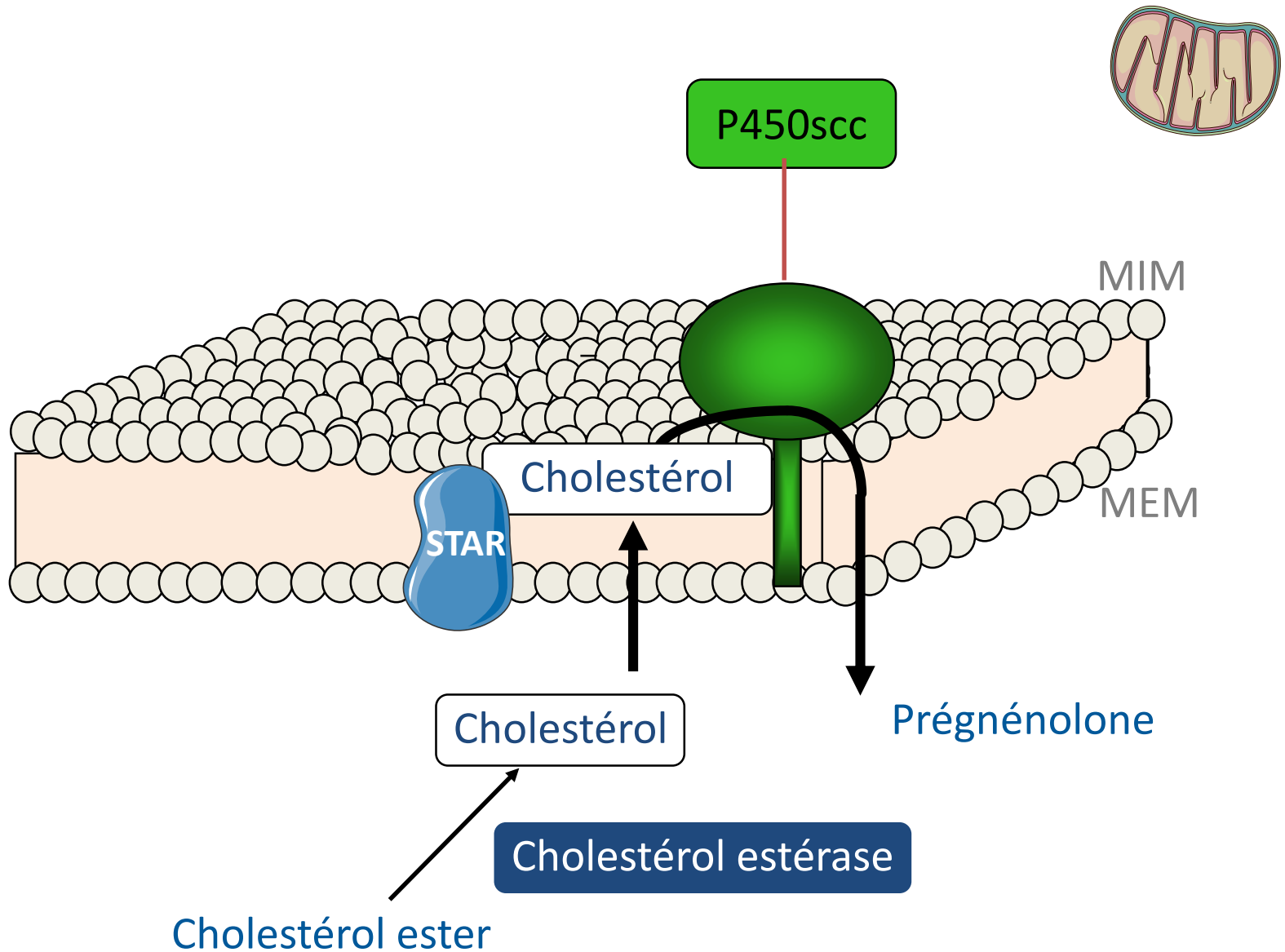
1. Les premières étapes

2. La 17-hydroxylation

3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

5. La 17,20 lyase



Premières étapes de la stéroïdogénèse

I/ Les sources de cholestérol

II/ Les différentes étapes

III/ Exemples de déficits

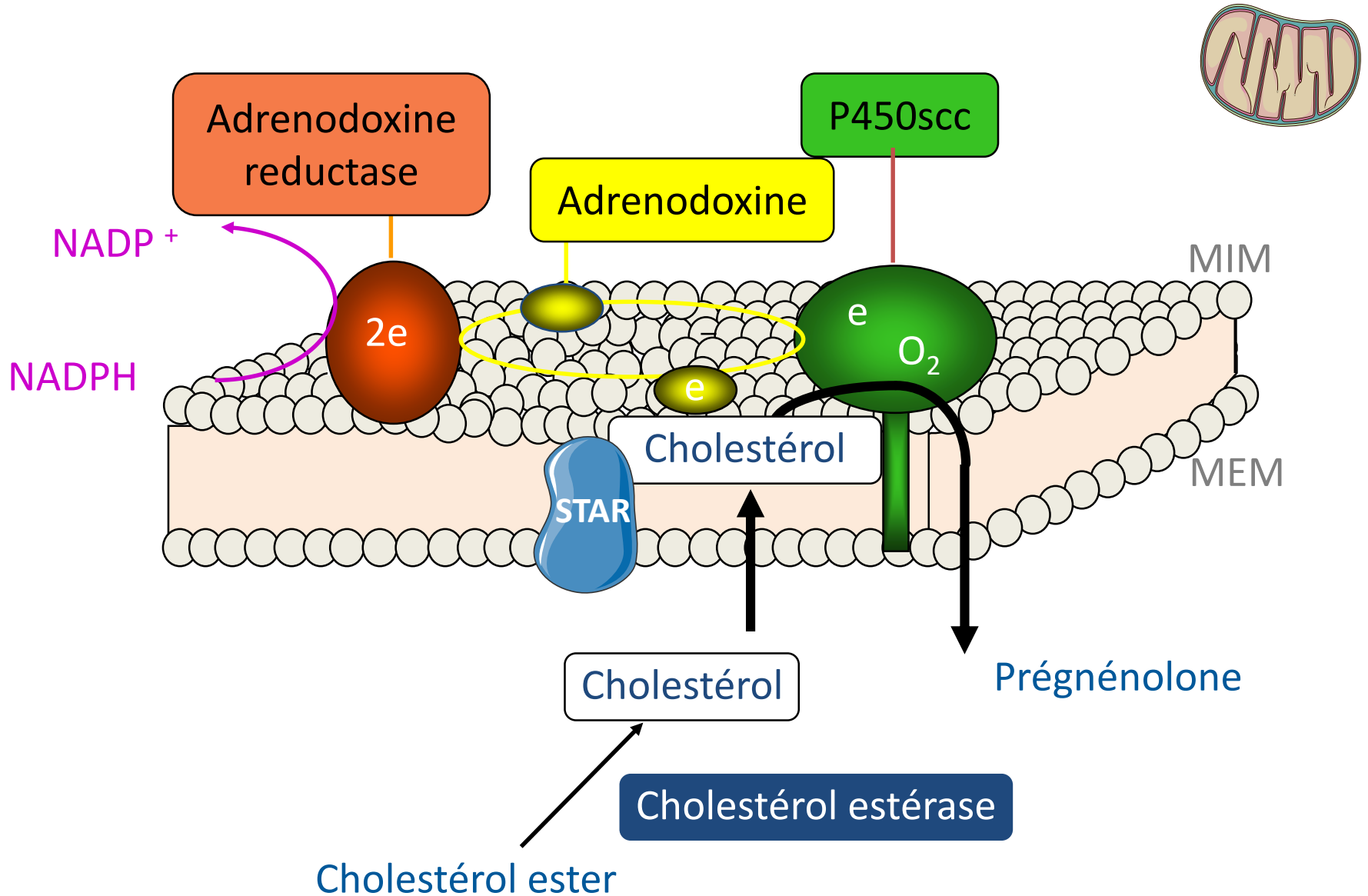
1. Les premières étapes

2. La 17-hydroxylation

3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

5. La 17,20 lyase



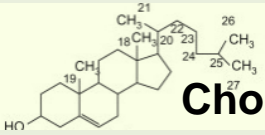
Premières étapes : transfert à la mitochondrie

I/ Les sources de cholestérol
II/ Les différentes étapes
III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
2. La 17-hydroxylation
3. Les étapes communes
4. L'aldosynthase
5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

Cholesterol (cytosol)



Cholesterol



Cholesterol

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)



Cholesterol

Premières étapes:

Clivage de la chaîne latérale → C21

I/ Les sources de cholestérol

II/ Les différentes étapes

III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes

2. La 17-hydroxylation

3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

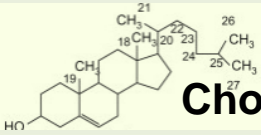
5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

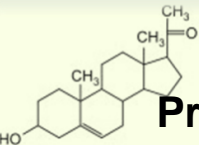
Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



Cholesterol

Cholesterol



Pregnenolone

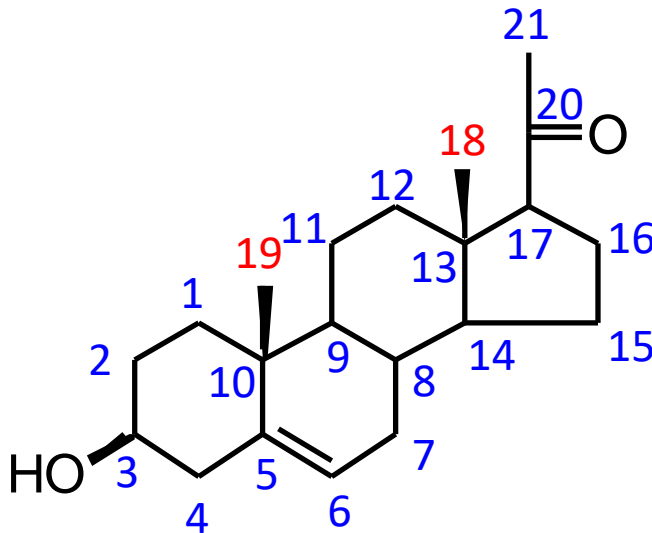
Pregnenolone

CYP11A1
P450scc

StAR

P450 side chain cleavage ou CYP11A1

20 hydroxylase, 22 hydroxylase, 20-22 desmolase



Comment participer ?



WEB

1

Connectez-vous sur
www.wooclap.com/STEROIDO

2

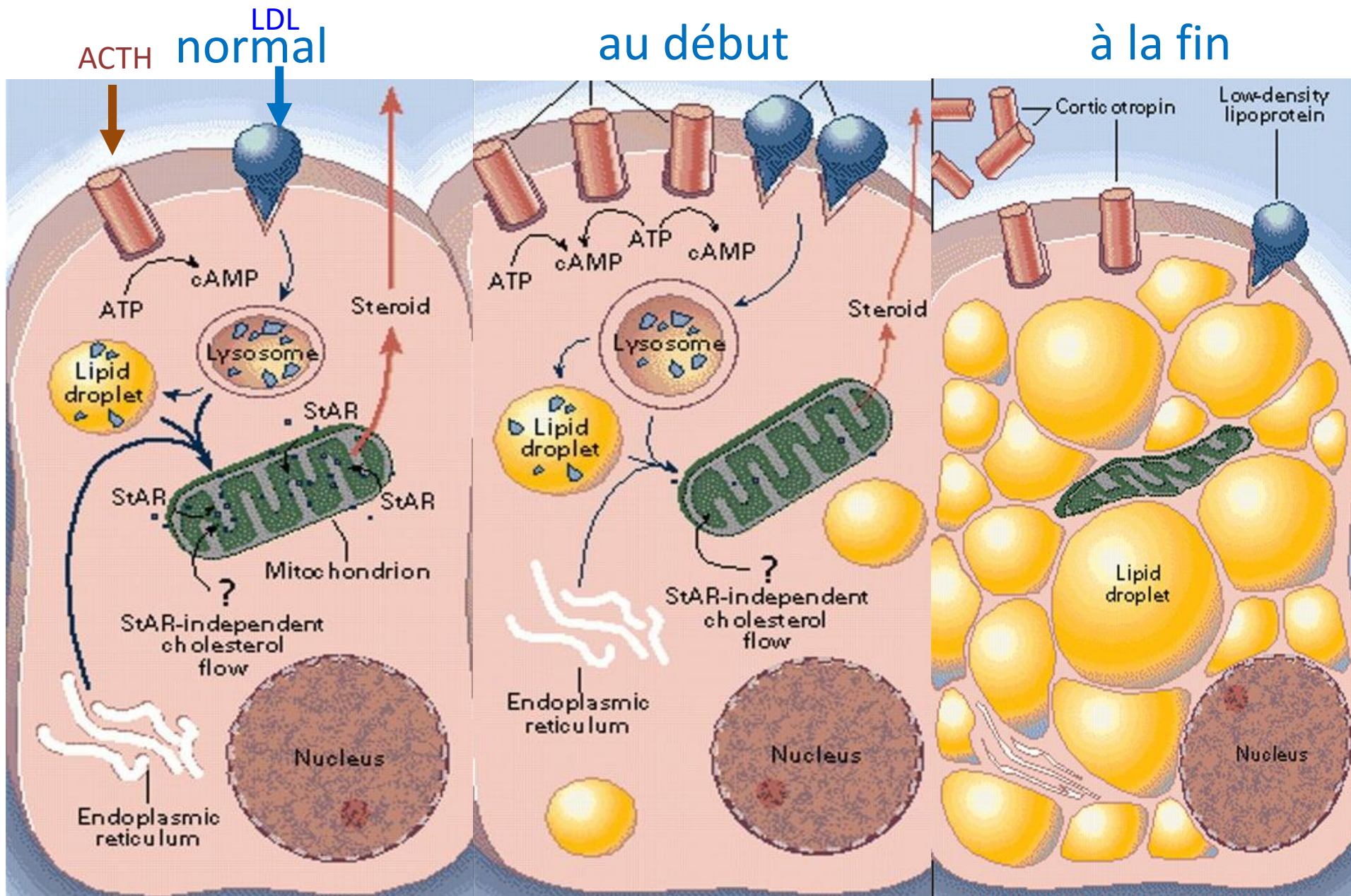
Vous pouvez participer

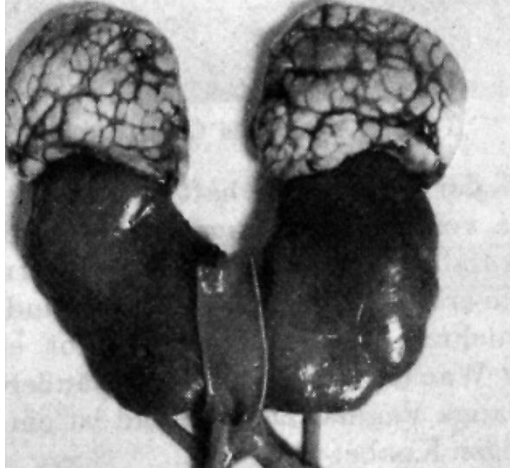


Hyperplasie lipoïde congénitale des surrénales

I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

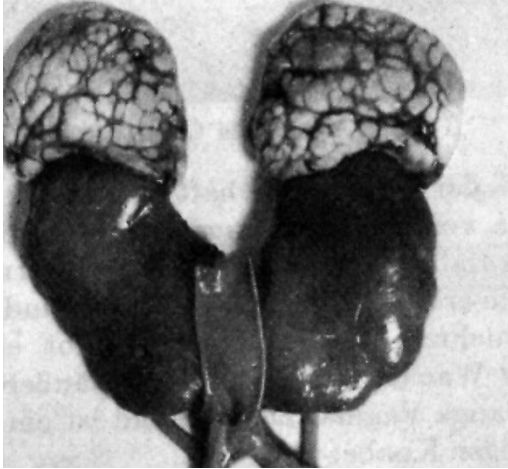
1. Les premières étapes
2. La 17-hydroxylation
3. Les étapes communes
4. L'aldosynthase
5. La 17,20 lyase





1 cas à 6 mois

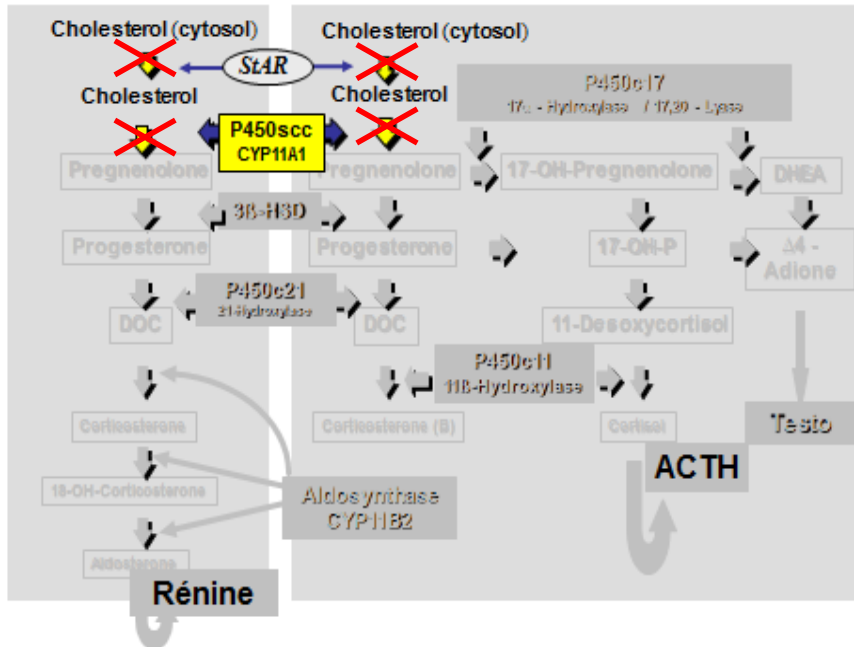
- **Hyperplasie Lipoïde Congénitale des surrénales**
Déficit de la 1ère étape de la stéroïdogénèse
 - Mutation de StAR
 - Mutation de CYP11A1 (P450scc)



■ Hyperplasie Lipoïde Congénitale des surrénales Déficit de la 1ère étape de la stéroïdogénèse

- Mutation de StAR
- Mutation de CYP11A1 (P450scc)

1 cas à 6 mois



Taux effondrés de tous les stéroïdes

perte de sel
 Déshydratation
 Hypoglycémie
 phénotype féminin ♀

Surrénale adulte

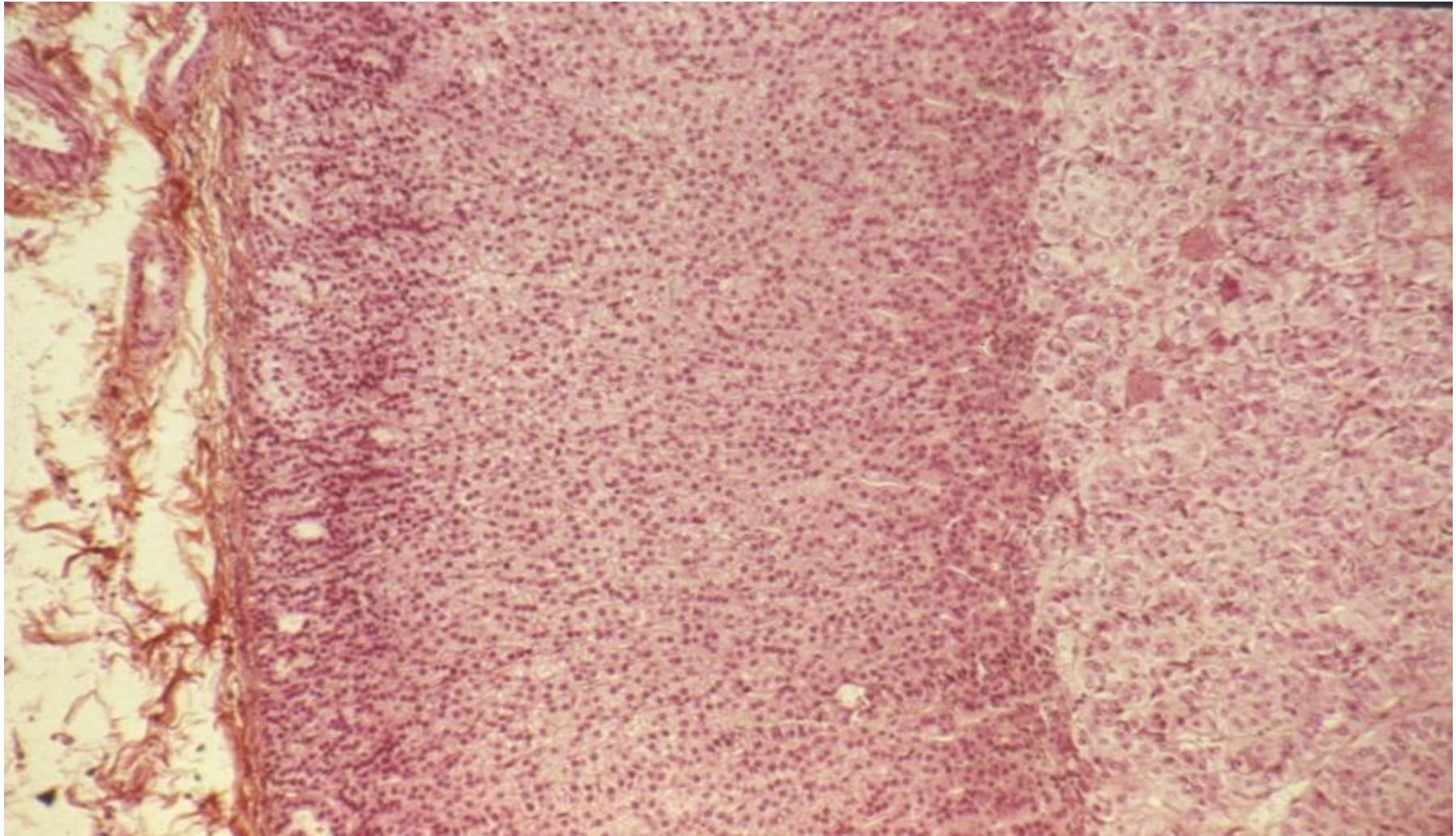
Cortex

Zona
glomerulosa

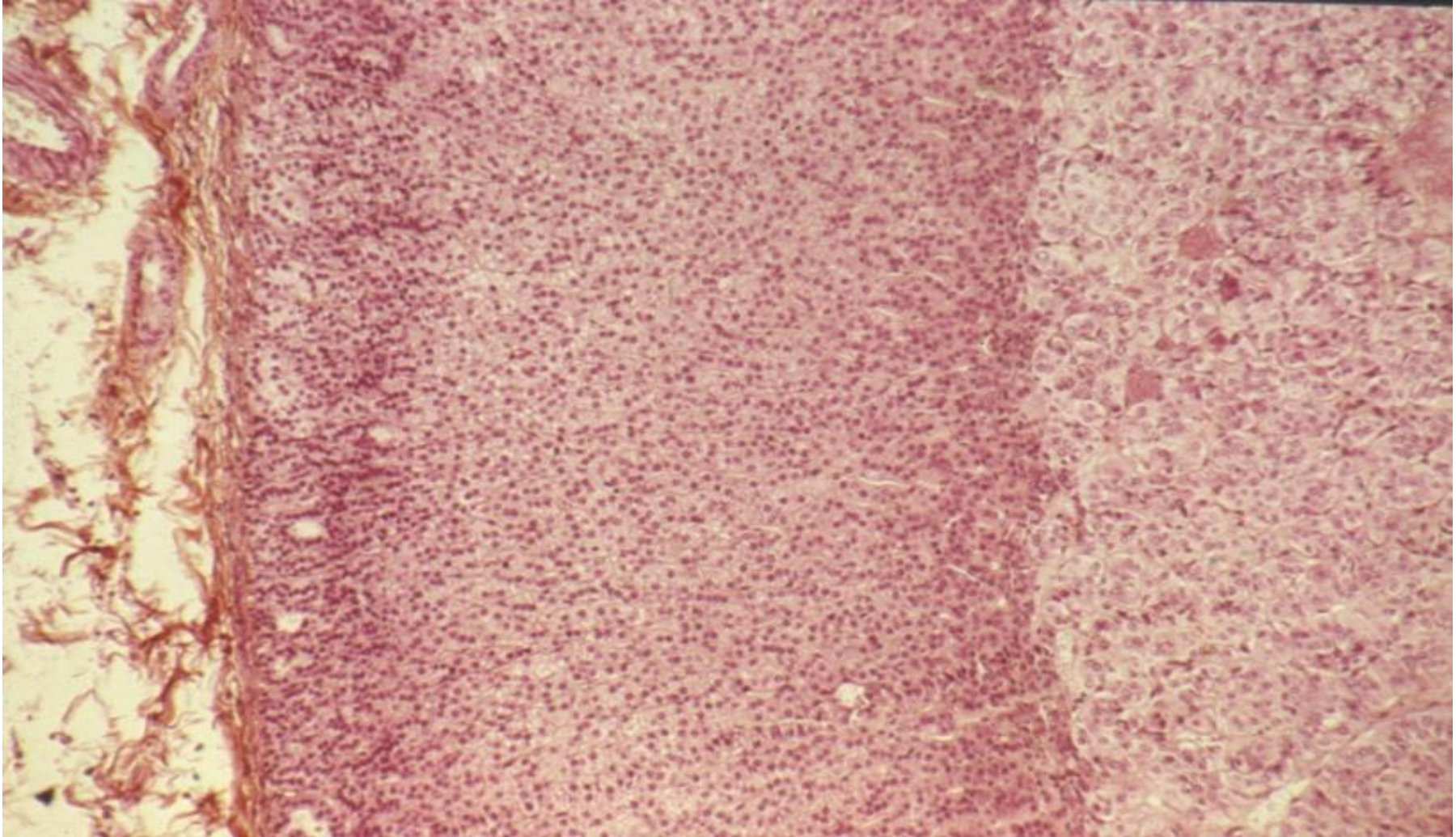
Zona
fasciculata

Zona
reticularis

Médullo-
surrénale



Zona fasciculata



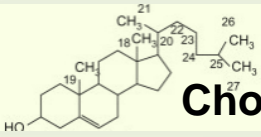
P450c17

I/ Les sources de cholestérol
II/ Les différentes étapes
III/ Exemples de déficits

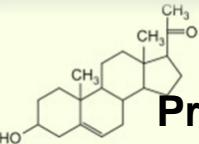
1. Les premières étapes
2. La 17-hydroxylation:
3. Les étapes communes
4. L'aldosynthase
5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

Cholesterol (cytosol)



Cholesterol



Pregnenolone



**CYP11A1
P450scc**



Pregnenolone



Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



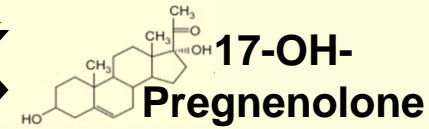
StAR



Cholesterol

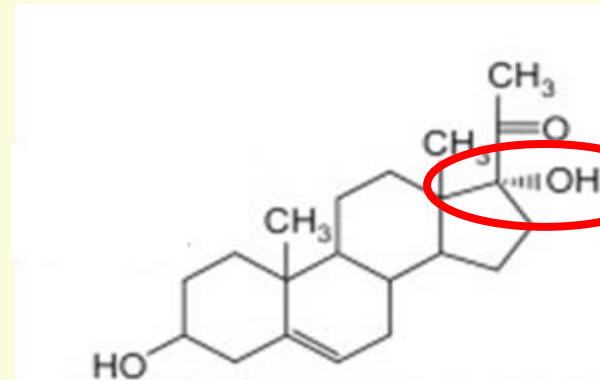
P450c17

Pregnenolone



17-OH-Pregnenolone

P450c17
17 α - Hydroxylase / 17,20 - Lyase



Voie $\Delta 5-\Delta 4$

I/ Les sources de cholestérol

II/ Les différentes étapes

III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes

2. La 17-hydroxylation

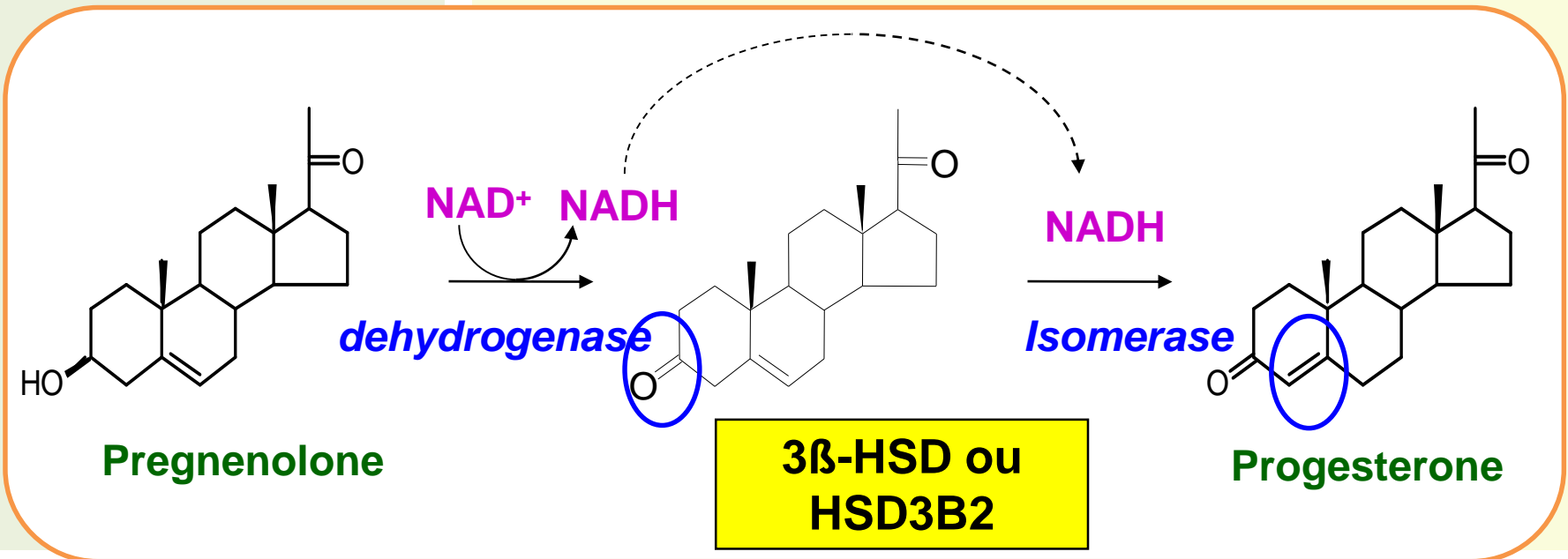
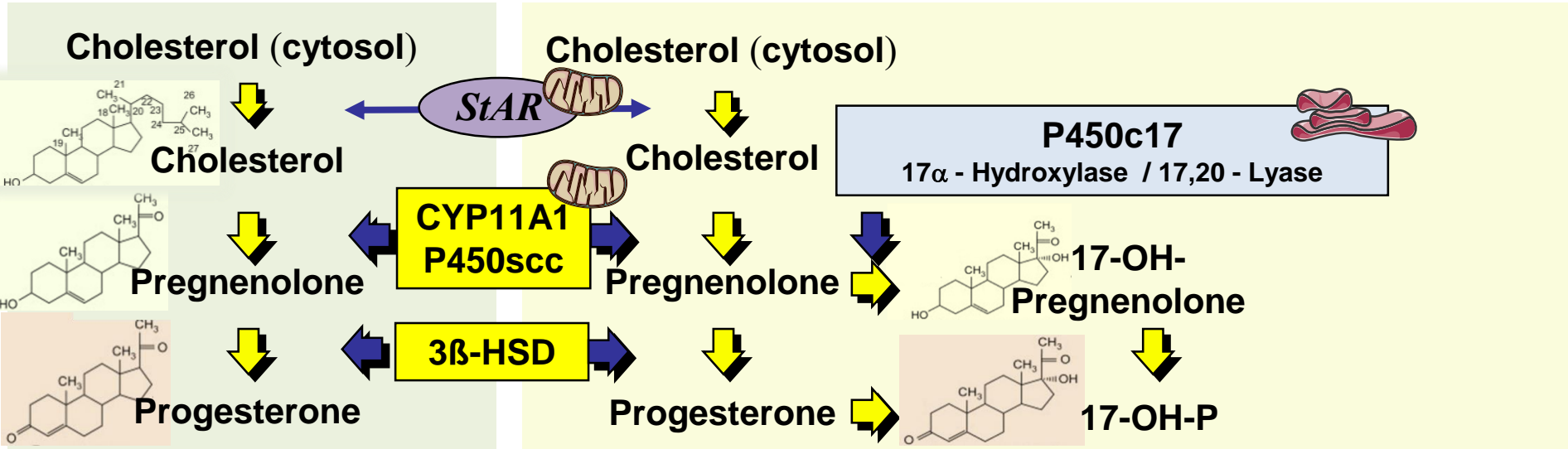
3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



21-hydroxylase

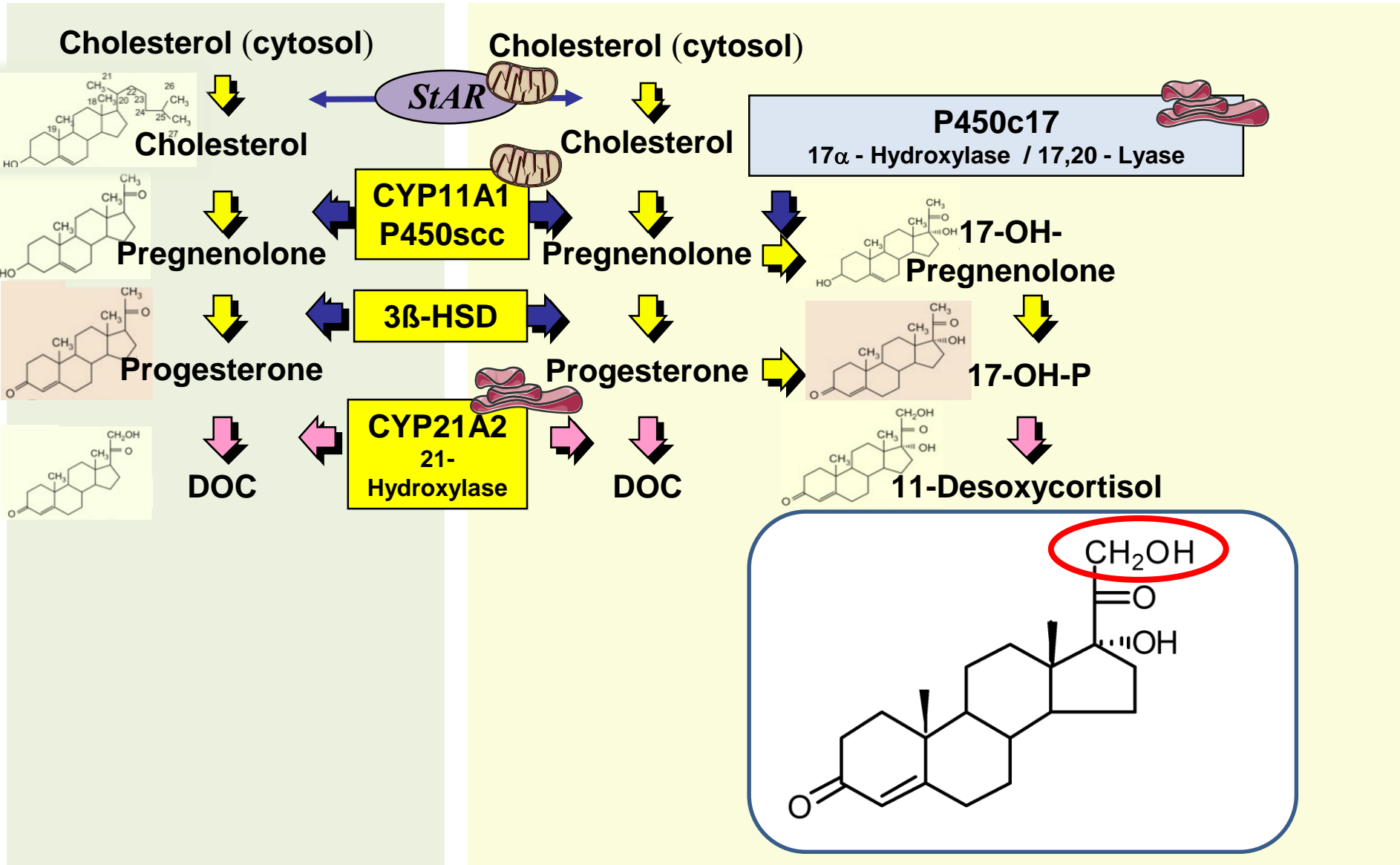
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
 2. La 17-hydroxylation
 3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase
 5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



21-hydroxylase

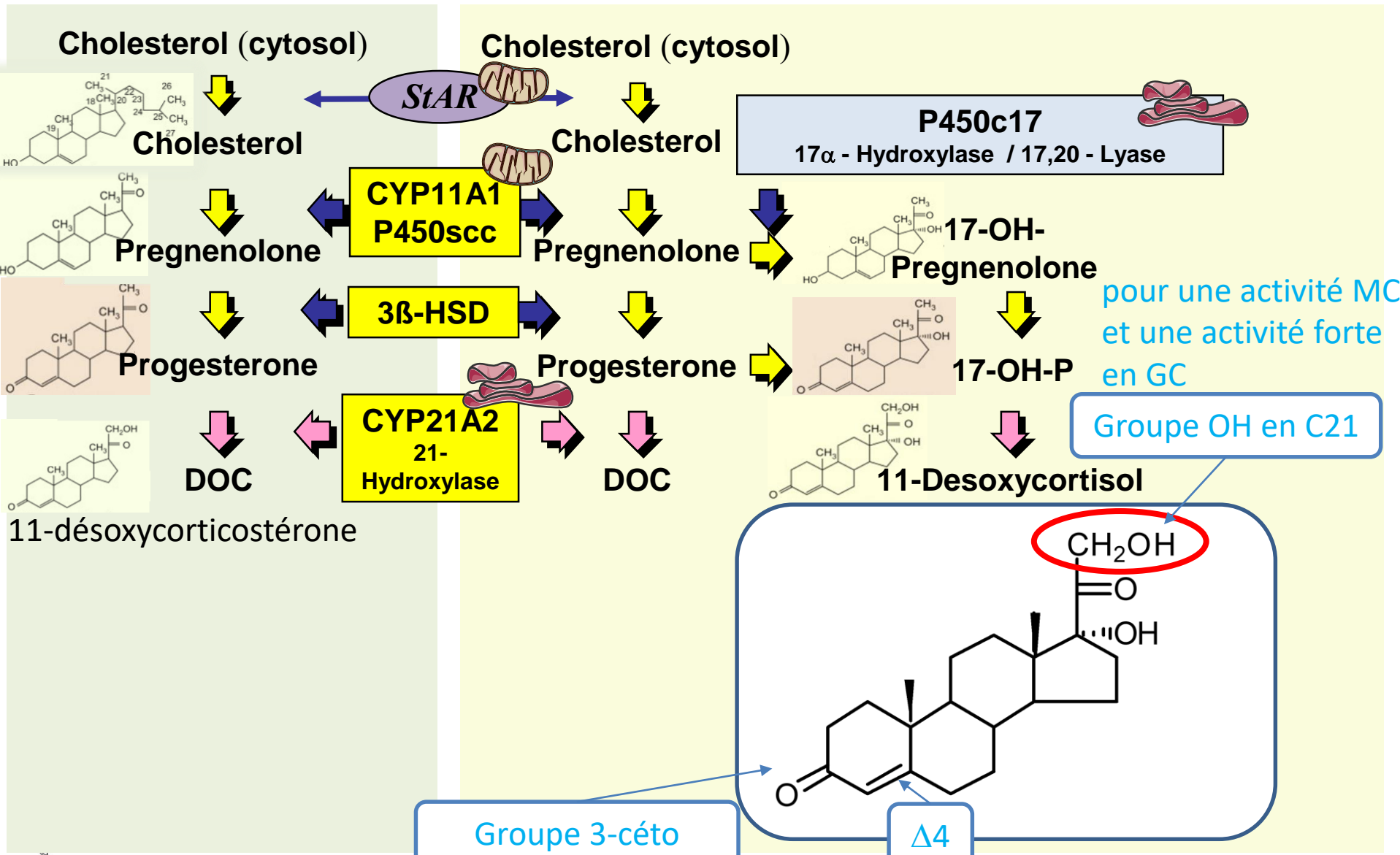
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
 2. La 17-hydroxylase
 3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase
 5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



Biosynthèse du cortisol

11 β -hydroxylase

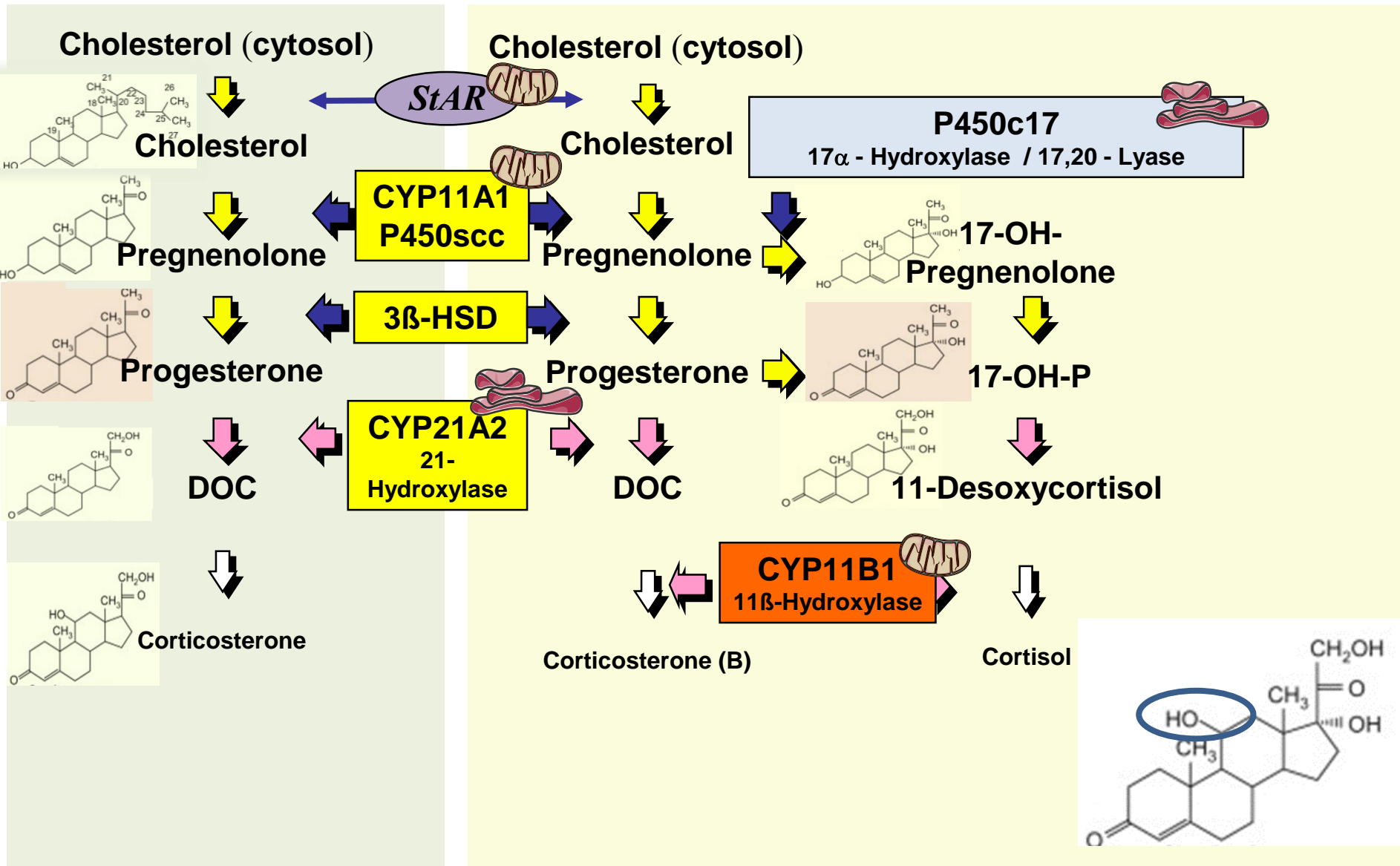
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
 2. La 17-hydroxylase
 3. Les étapes communes

4. L'aldose réductase
 5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



Biosynthèse de l'aldostérone

Aldosynthase

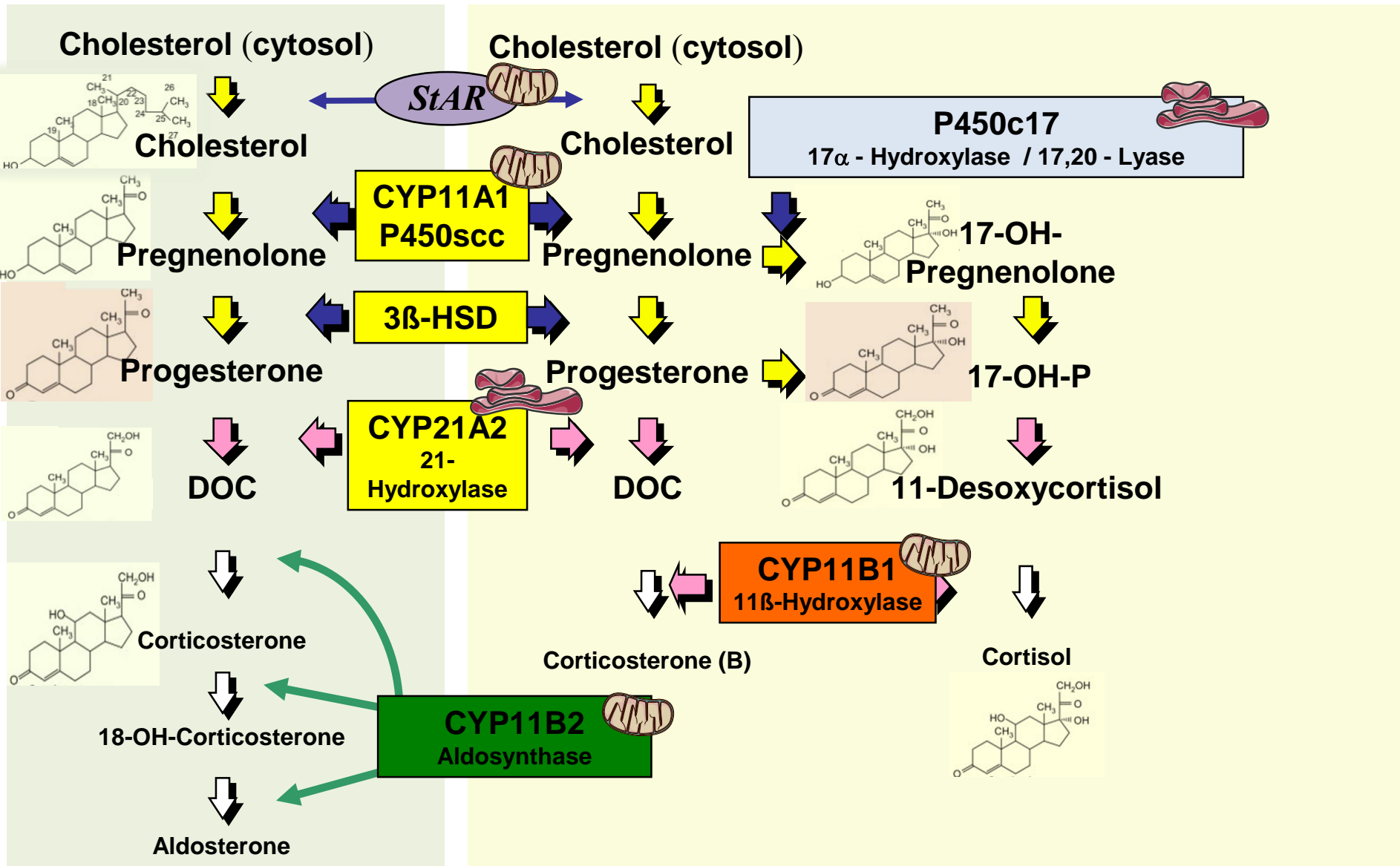
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
 2. La 17-hydroxylation
 3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase
 5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



Biosynthèse de l'aldostérone

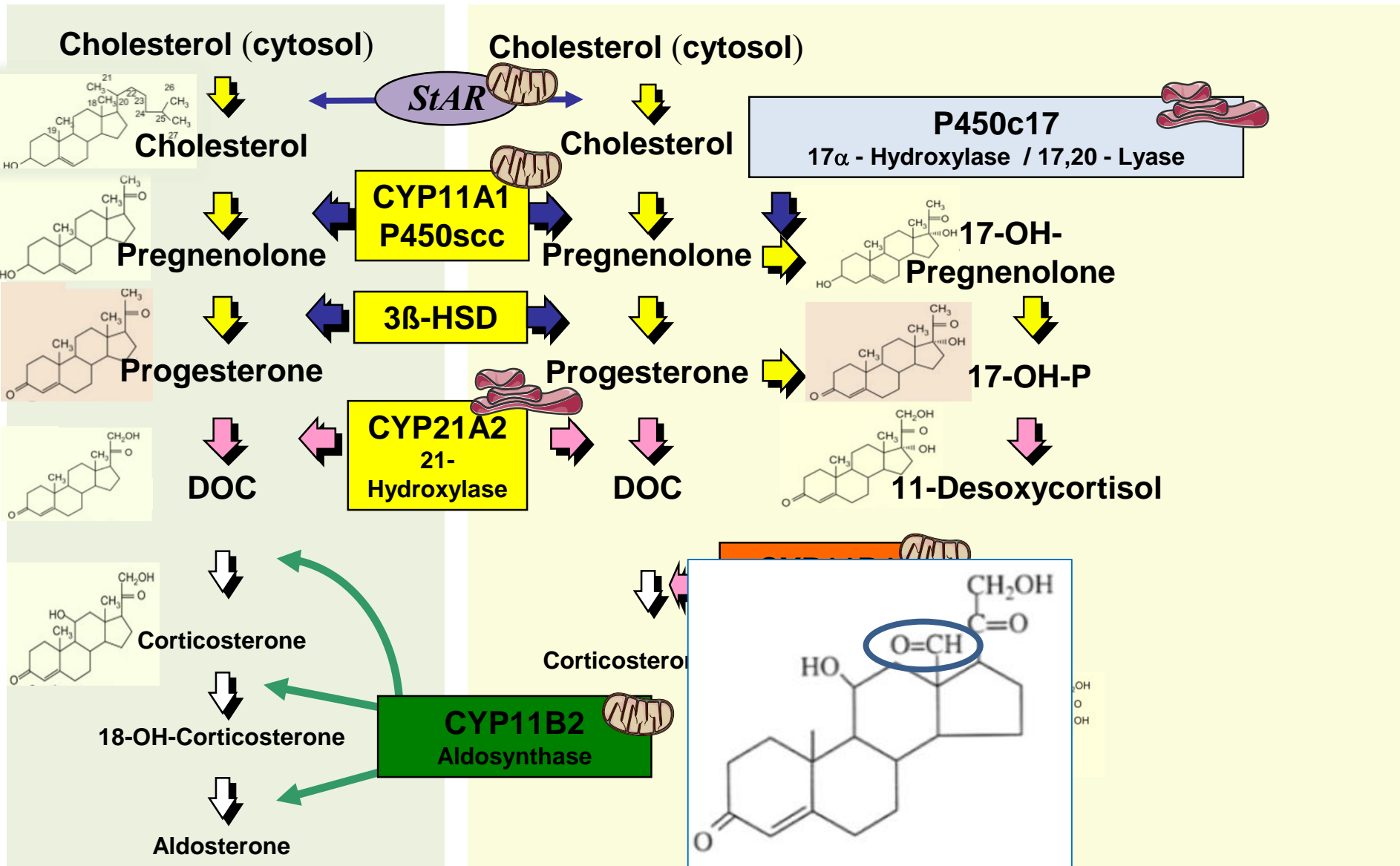
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
 2. La 17-hydroxylation
 3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

Zona Glomerulosa

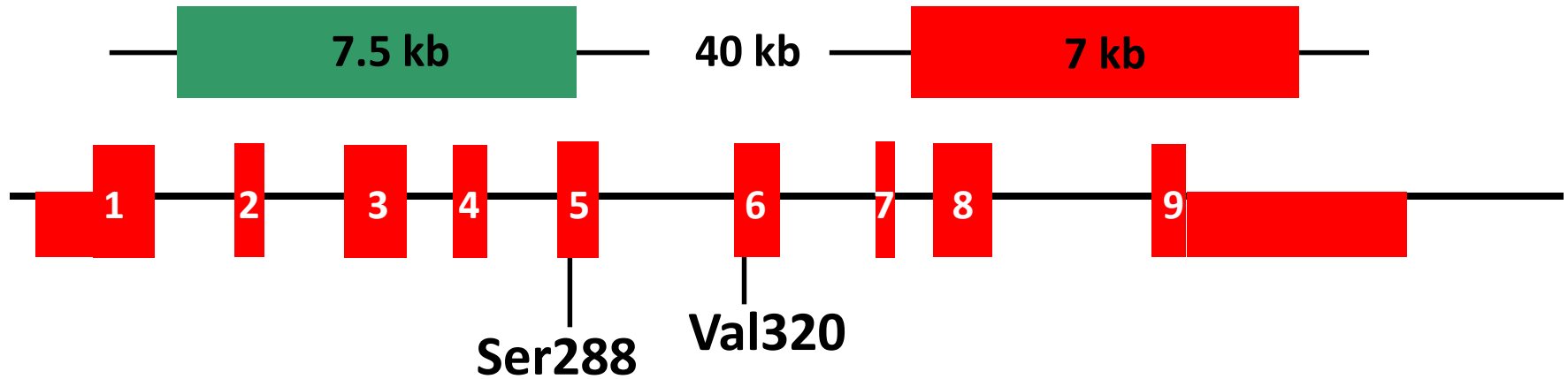
Zona Fasciculata and Reticularis



Chromosome 8 q21-22

CYP11B2

CYP11B1

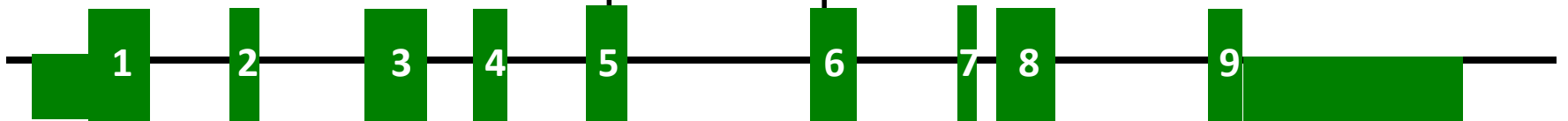


37 AA divergents

2AA spécifiques de l'activité : p.Gly288 et p.Ala320

Gly288

Ala320



La stéroïdogénèse

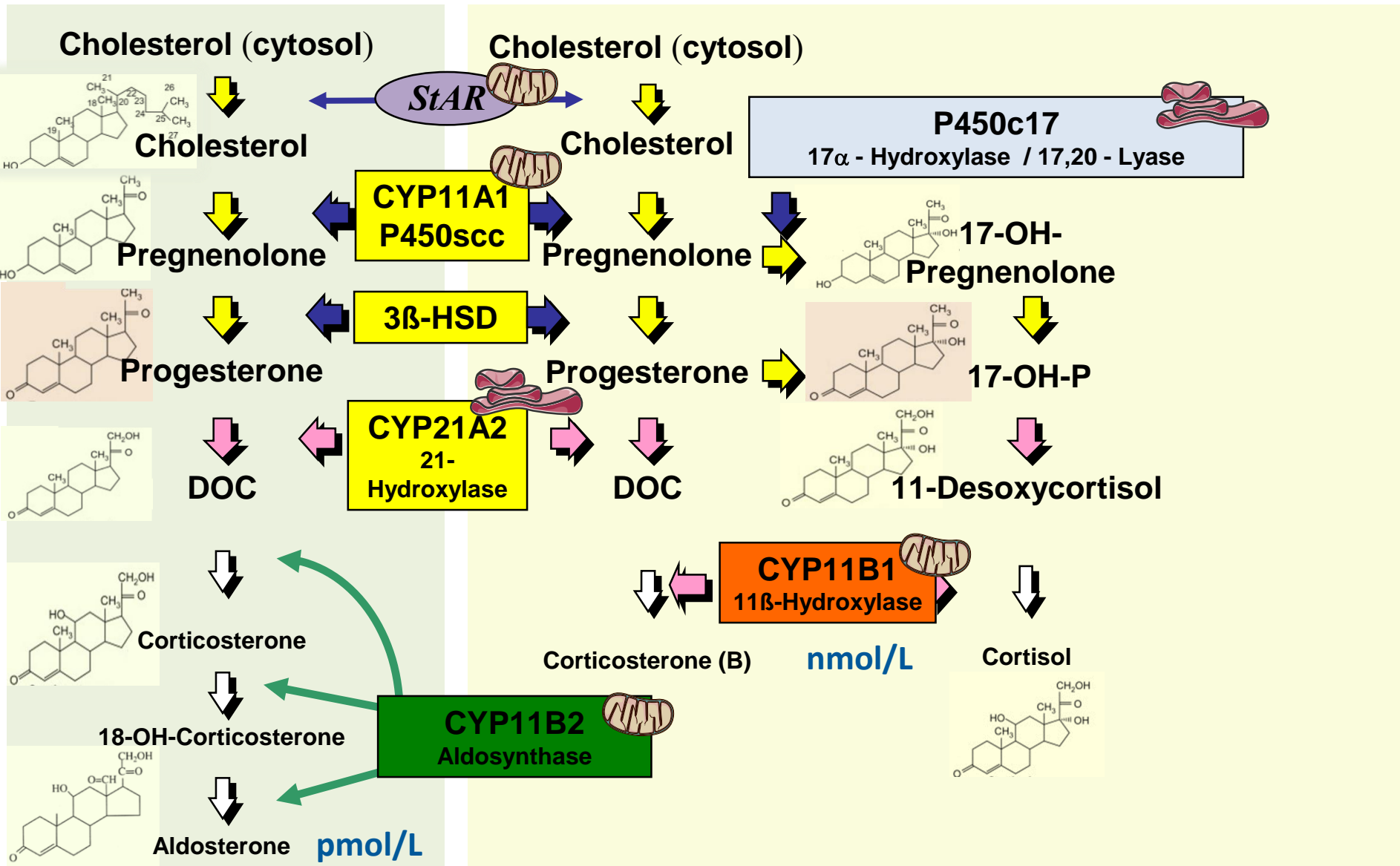
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
 2. La 17-hydroxylation
 3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



La stéroïdogénèse

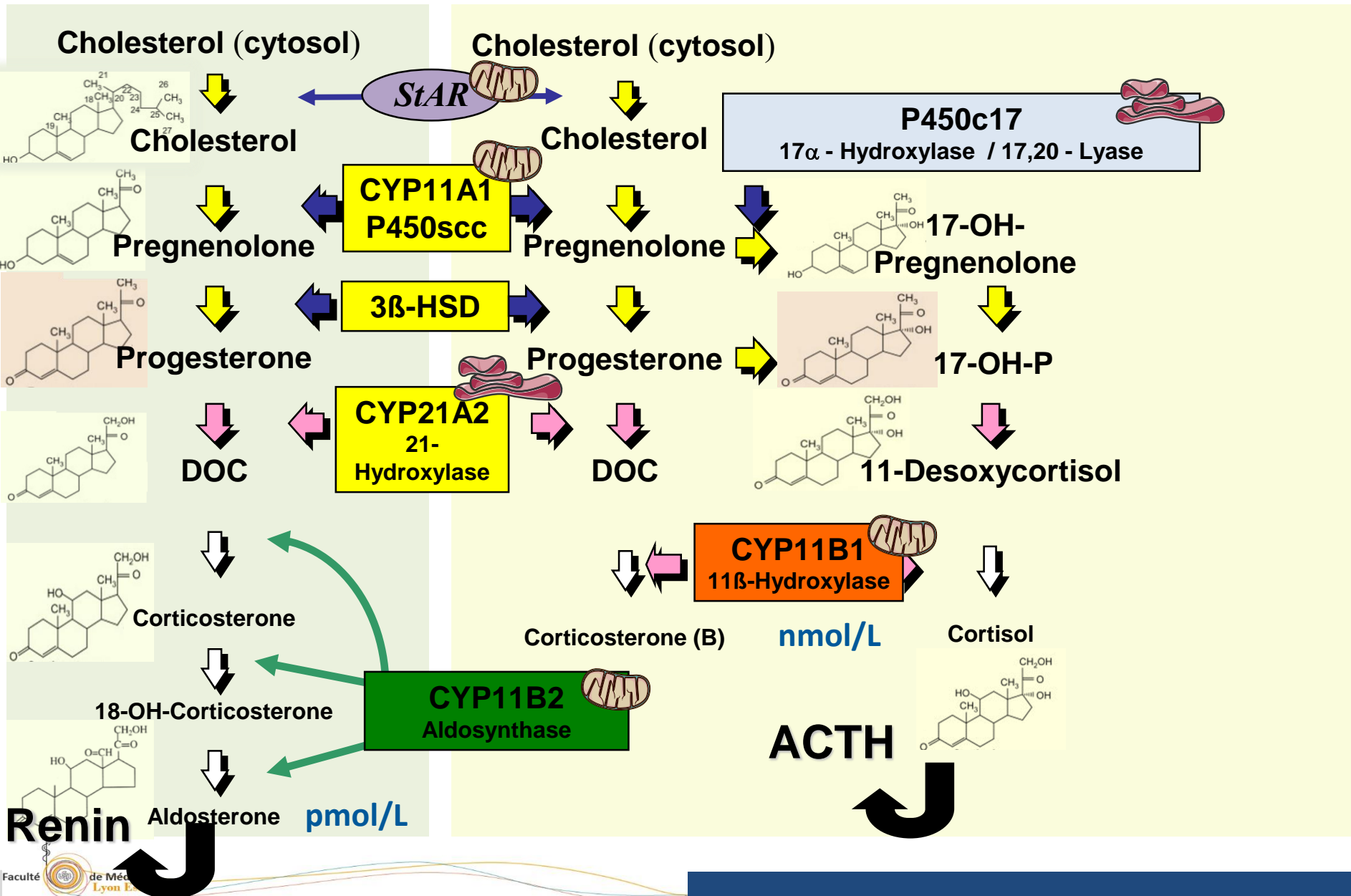
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
 2. La 17-hydroxylation
 3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



La stéroïdogénèse

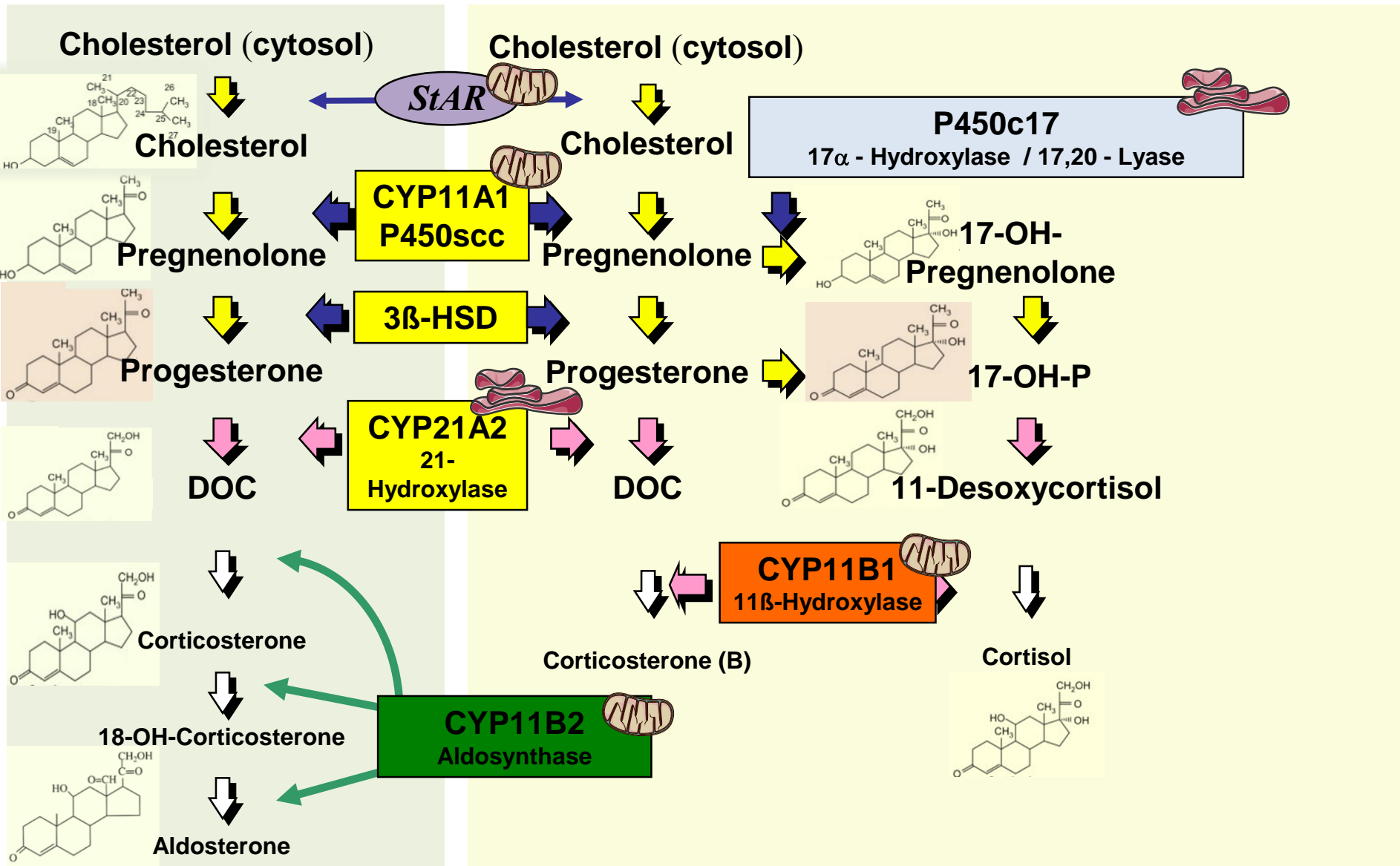
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
 2. La 17-hydroxylation
 3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

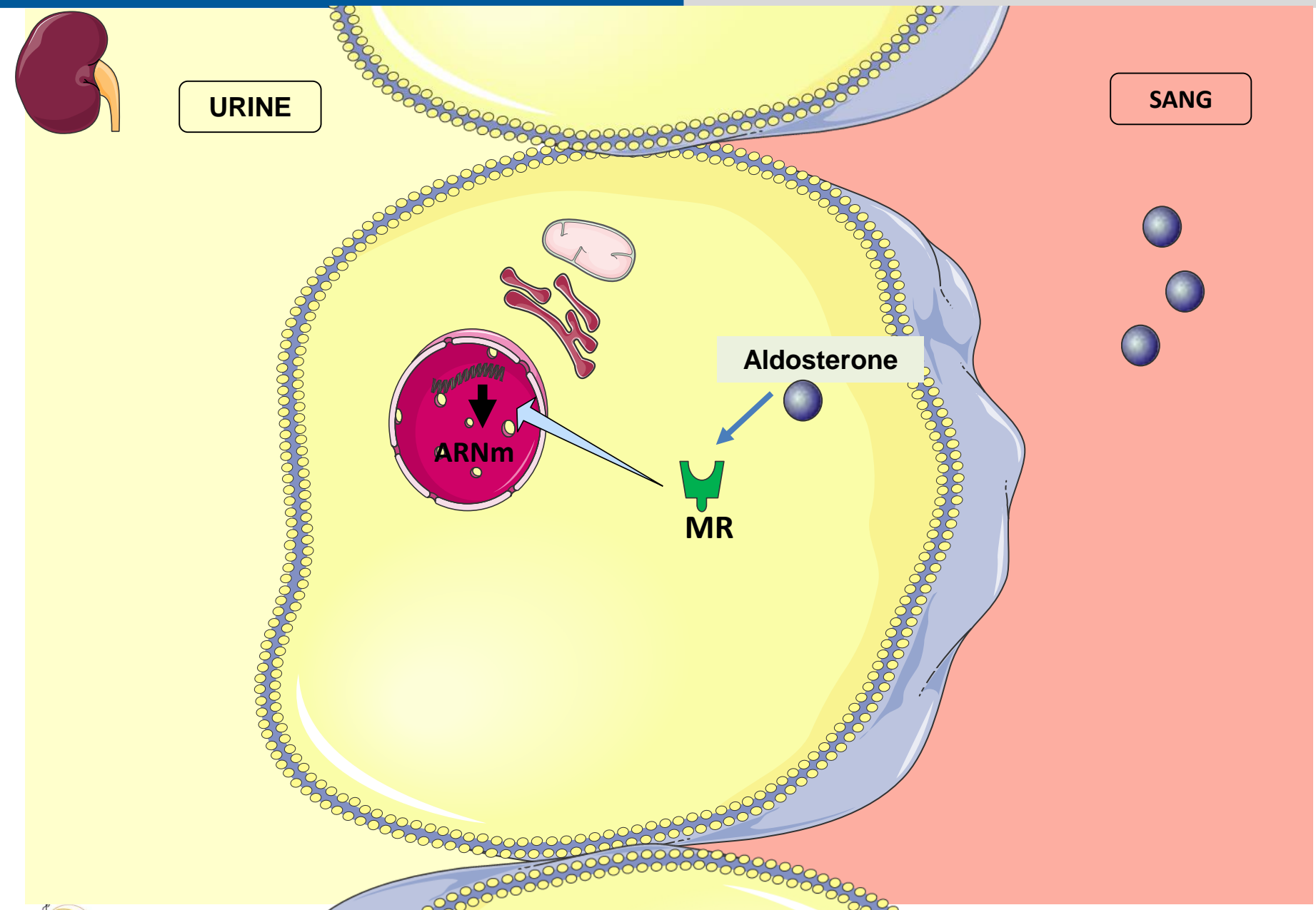
Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

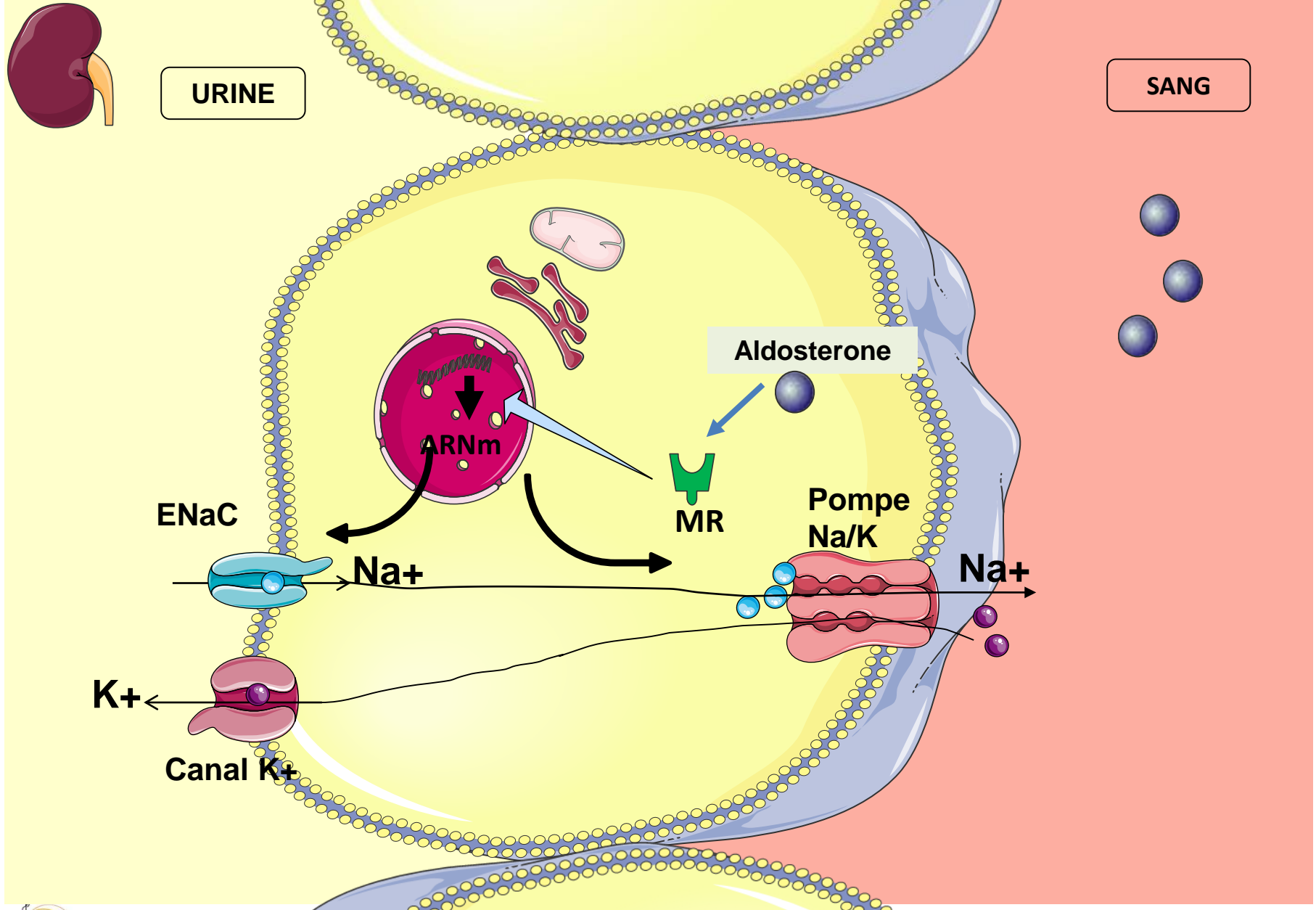


C21

Action des minéralocorticoïdes



Action des minéralocorticoïdes

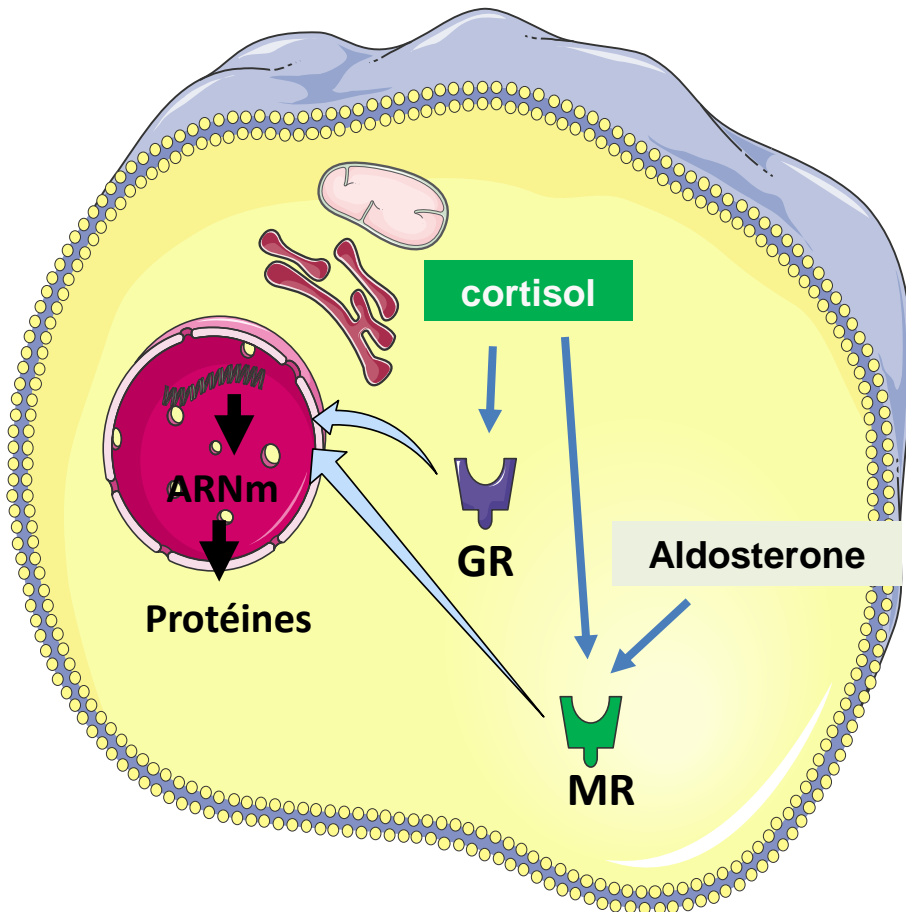


Pourquoi l'aldostérone agit de façon spécifique ?

Cortisol : 200-500 nmol/L

Aldostérone : 50-200 pmol/L

même affinité pour MR

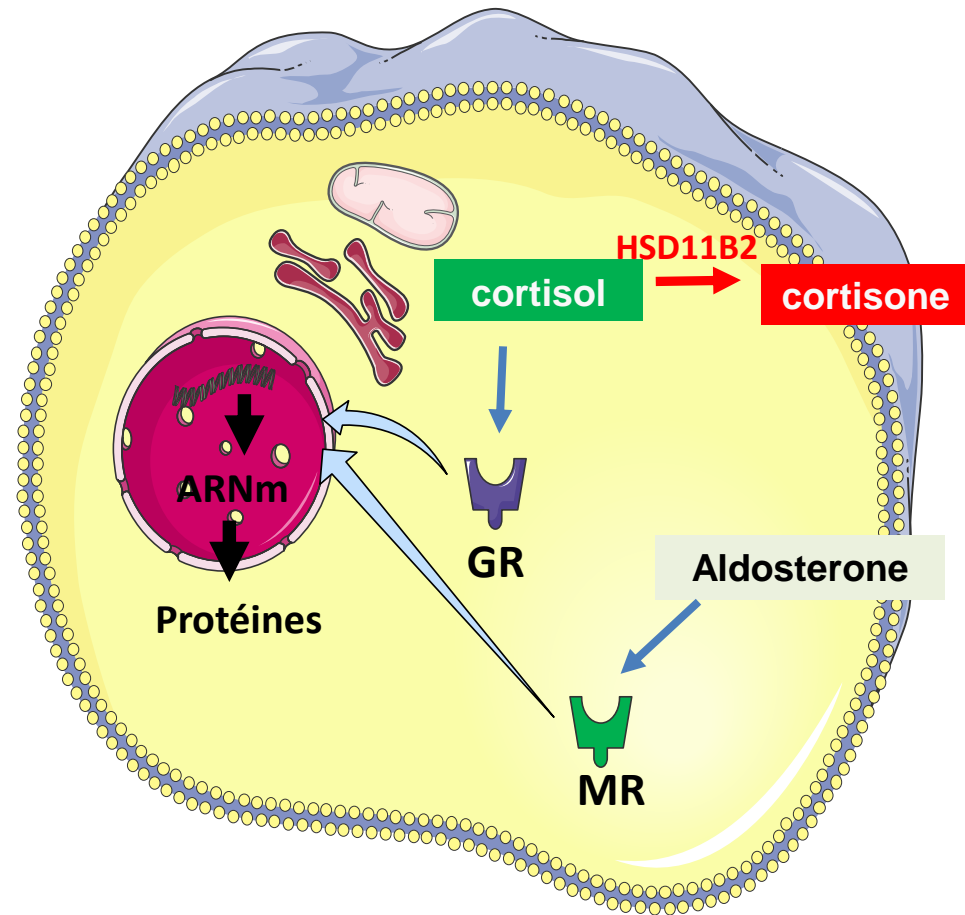
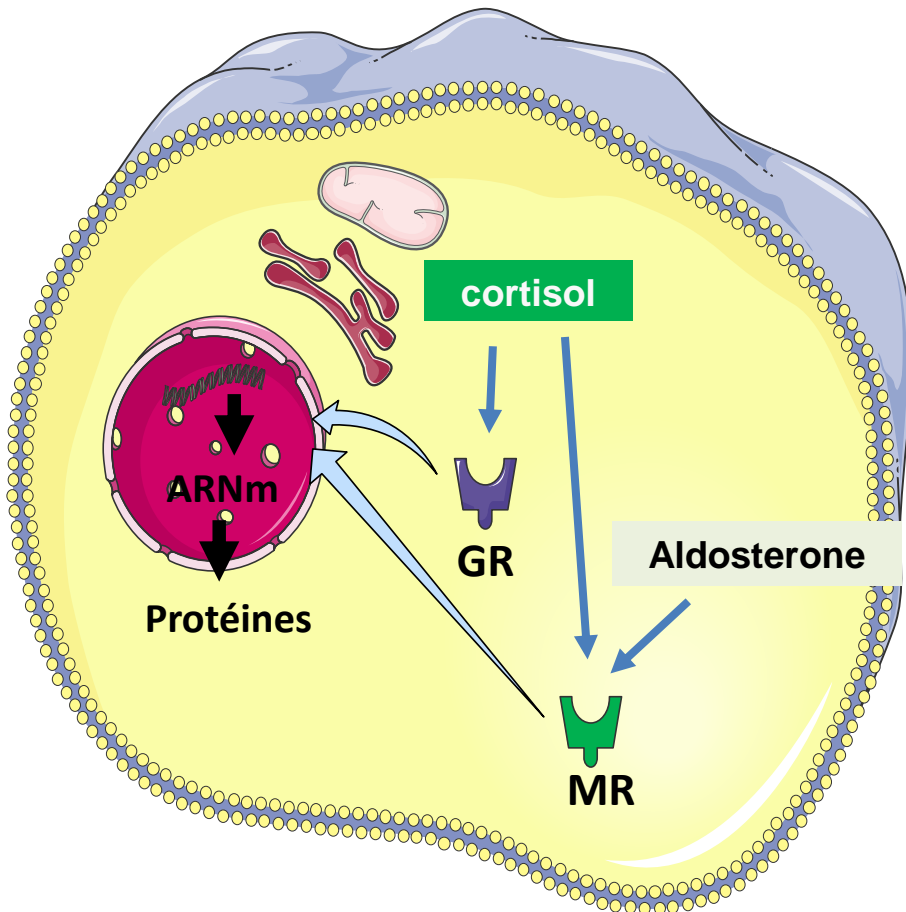


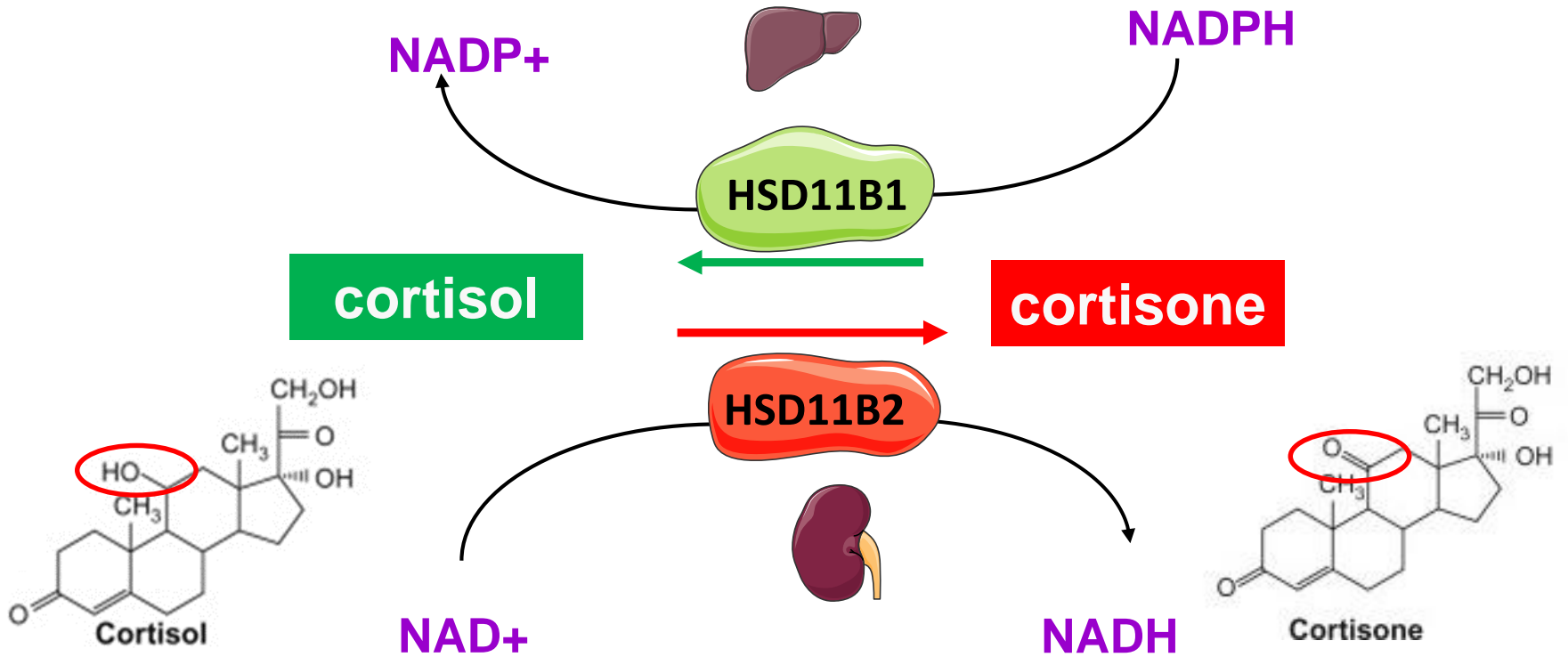
Pourquoi l'aldostérone agit de façon spécifique ?

Cortisol : 200-500 nmol/L

Aldostérone : 50-200 pmol/L

même affinité pour MR



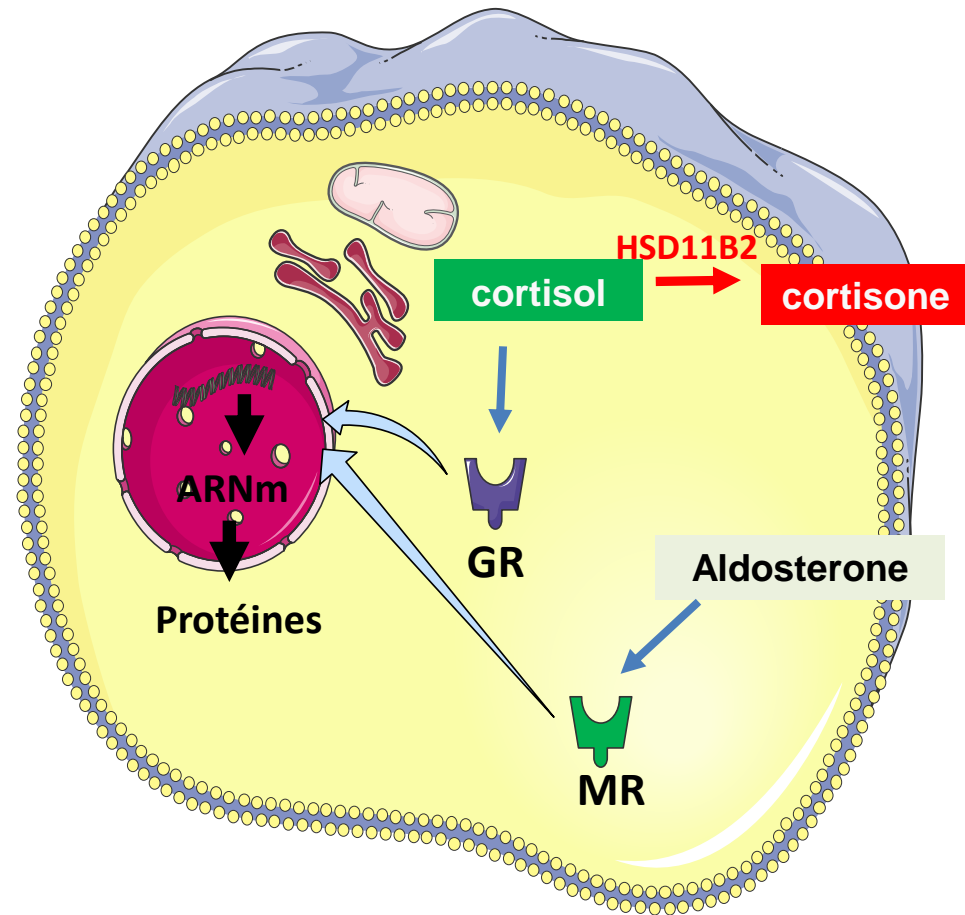
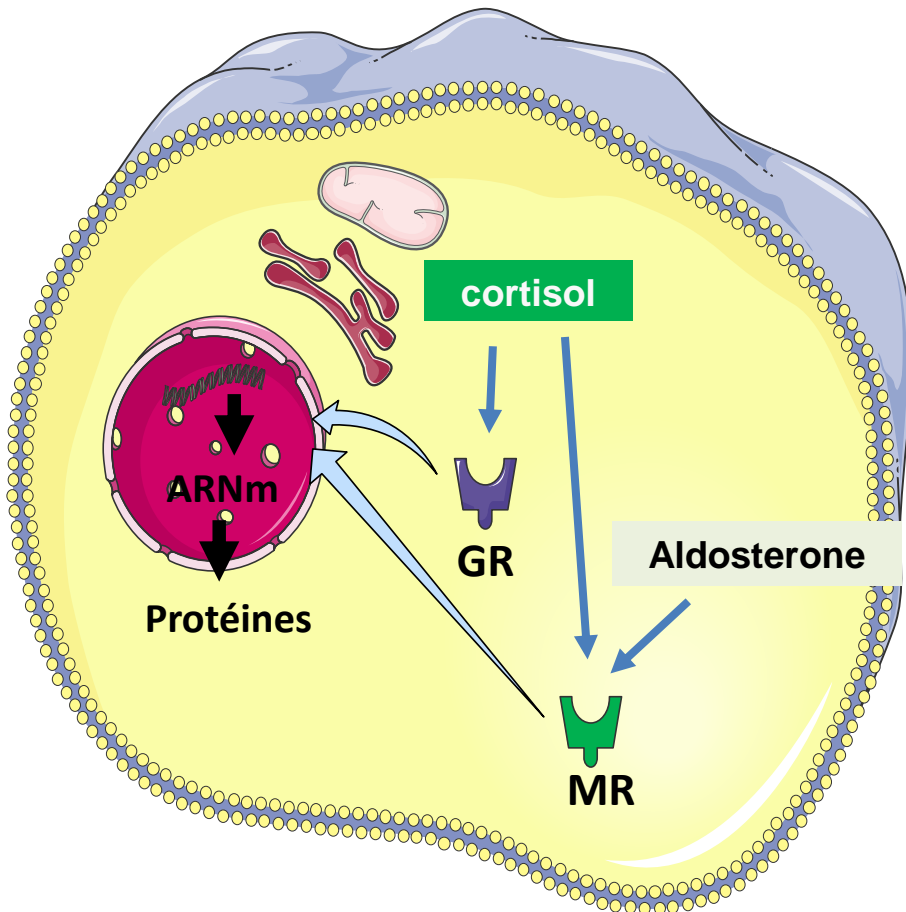


Pourquoi l'aldostérone agit de façon spécifique ?

Cortisol : 200-500 nmol/L

Aldostérone : 50-200 pmol/L

même affinité pour MR

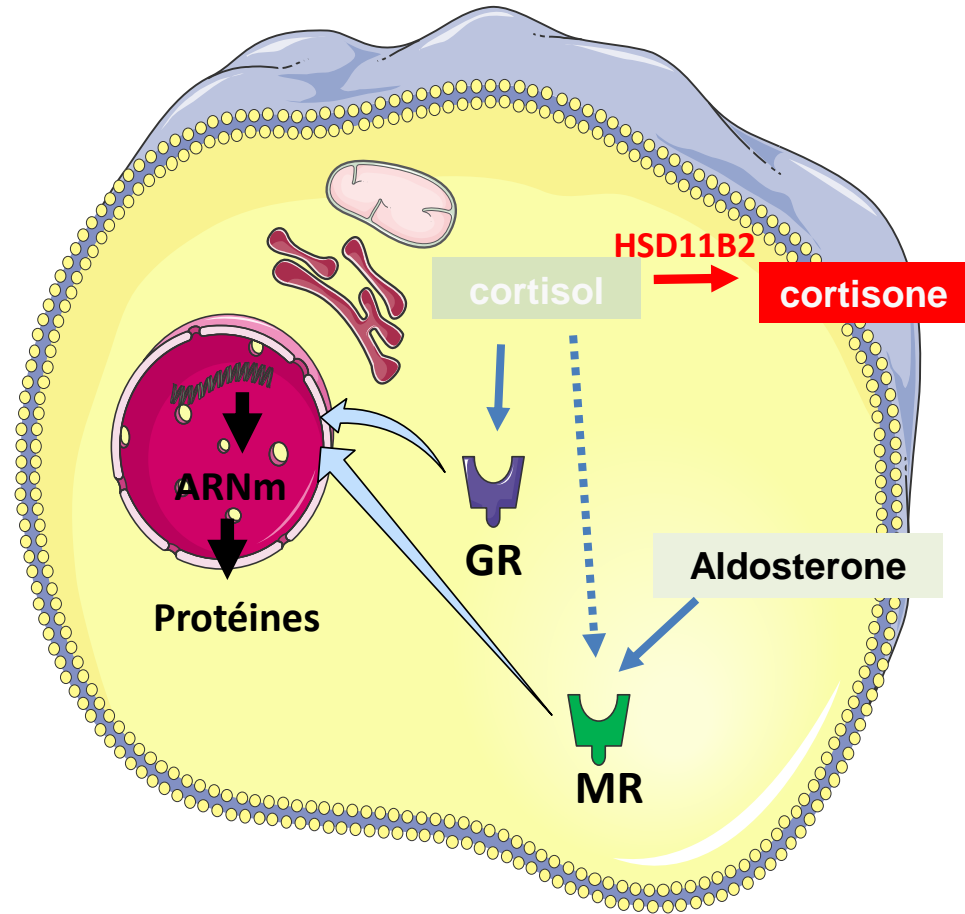
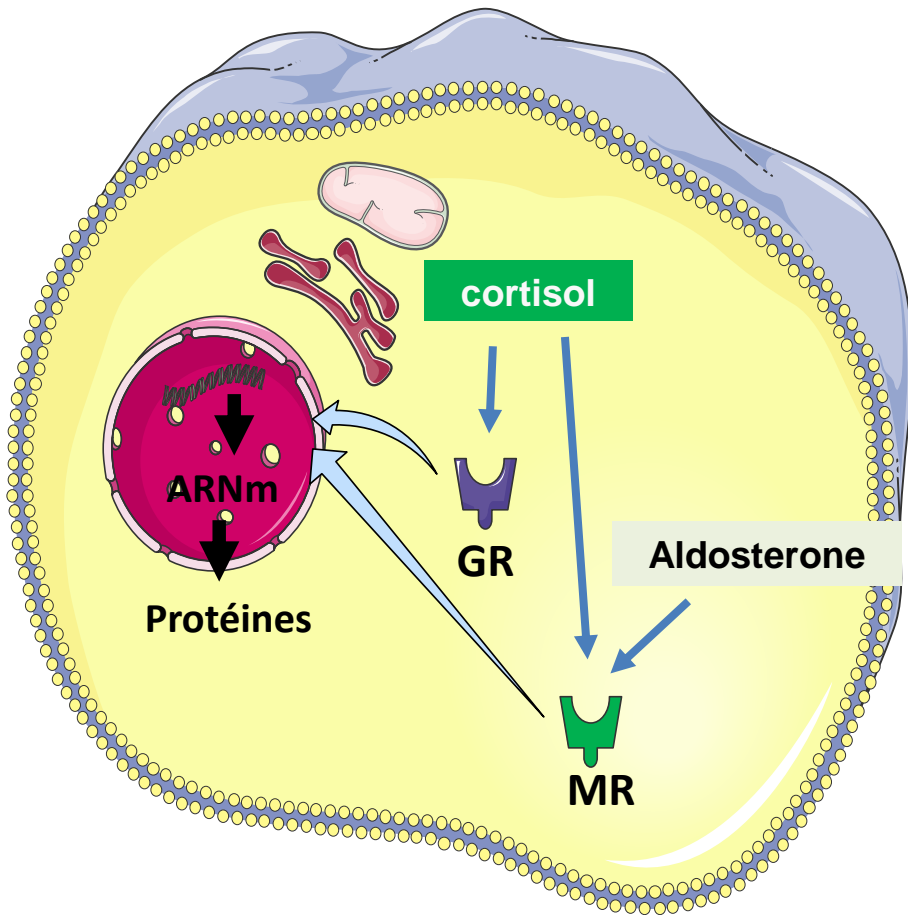


Pourquoi l'aldostérone agit de façon spécifique ?

Cortisol : 200-500 nmol/L

Aldostérone : 50-200 pmol/L

même affinité pour MR



- **Deux confirmations de ce mécanisme**

- **1- « Apparent Mineralocorticoid Excess »**

HTA précoce chez le jeune enfant

Maladie à transmission autosomique récessive due à des mutations du gène *HSD11B2*

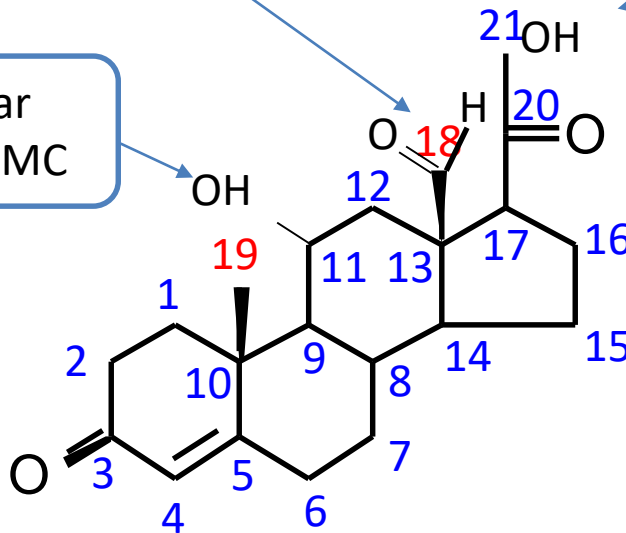
- **2- HTA due à la prise importante de réglisse ou d'antésite**

Ces aliments contiennent de l'acide glycyrrhizique qui inhibe l'enzyme HSD11B2

Groupe 18 aldéhyde
protège contre l'action 11 β HSD

Groupe OH en C21
pour une activité MC et
une activité forte en GC

Groupe 11-ceto (convertit par
HSD11B2) inactive les GC et MC



Groupe 3-céto + $\Delta 4$
nécessaire à l'activité MC, GC, P et
androgènes
Aromatisation et délétion C19 et groupe 3OH
nécessaire à l'activité oestrogénique

Surrénale adulte

I/ Les sources de cholestérol

II/ Les différentes étapes

III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes

2. La 17-hydroxylation

3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

5. La 17,20 lyase

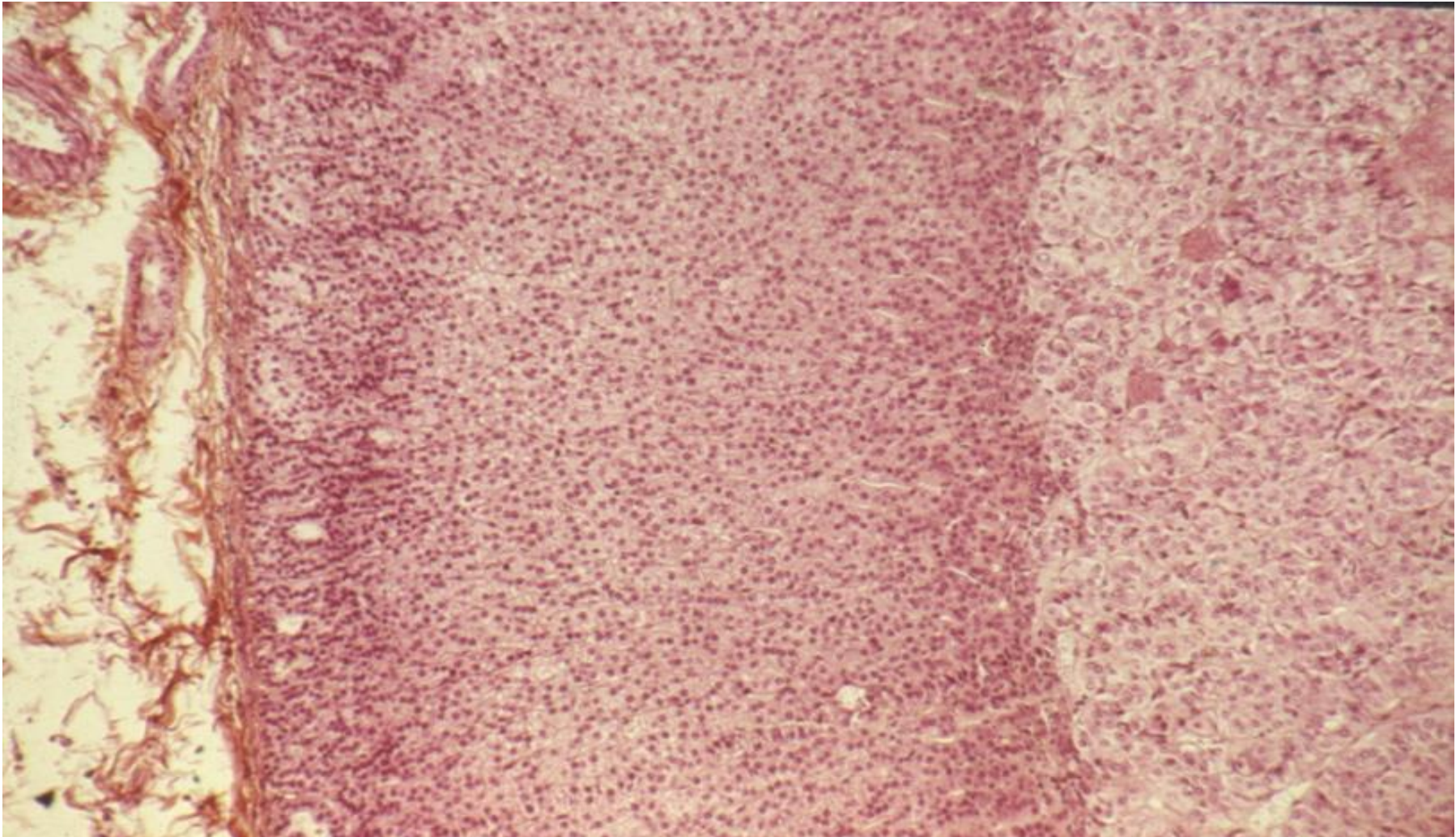
Cortex

Zona
glomerulosa

Zona
fasciculata

Zona
reticularis

Médullo-
surrénale



Biosynthèse des androgènes

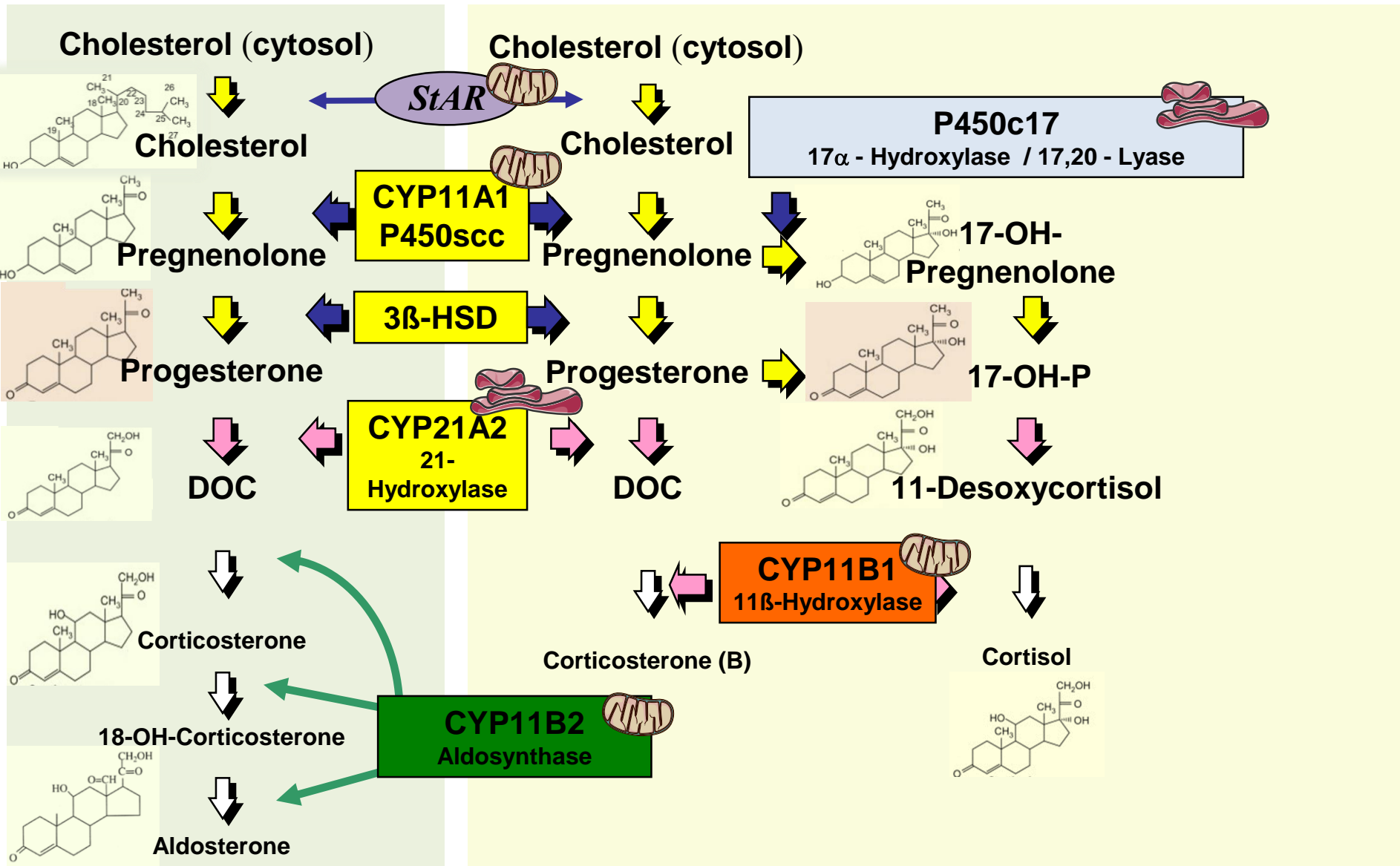
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
 2. La 17-hydroxylation
 3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase
 5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



C21

C19

Biosynthèse des androgènes

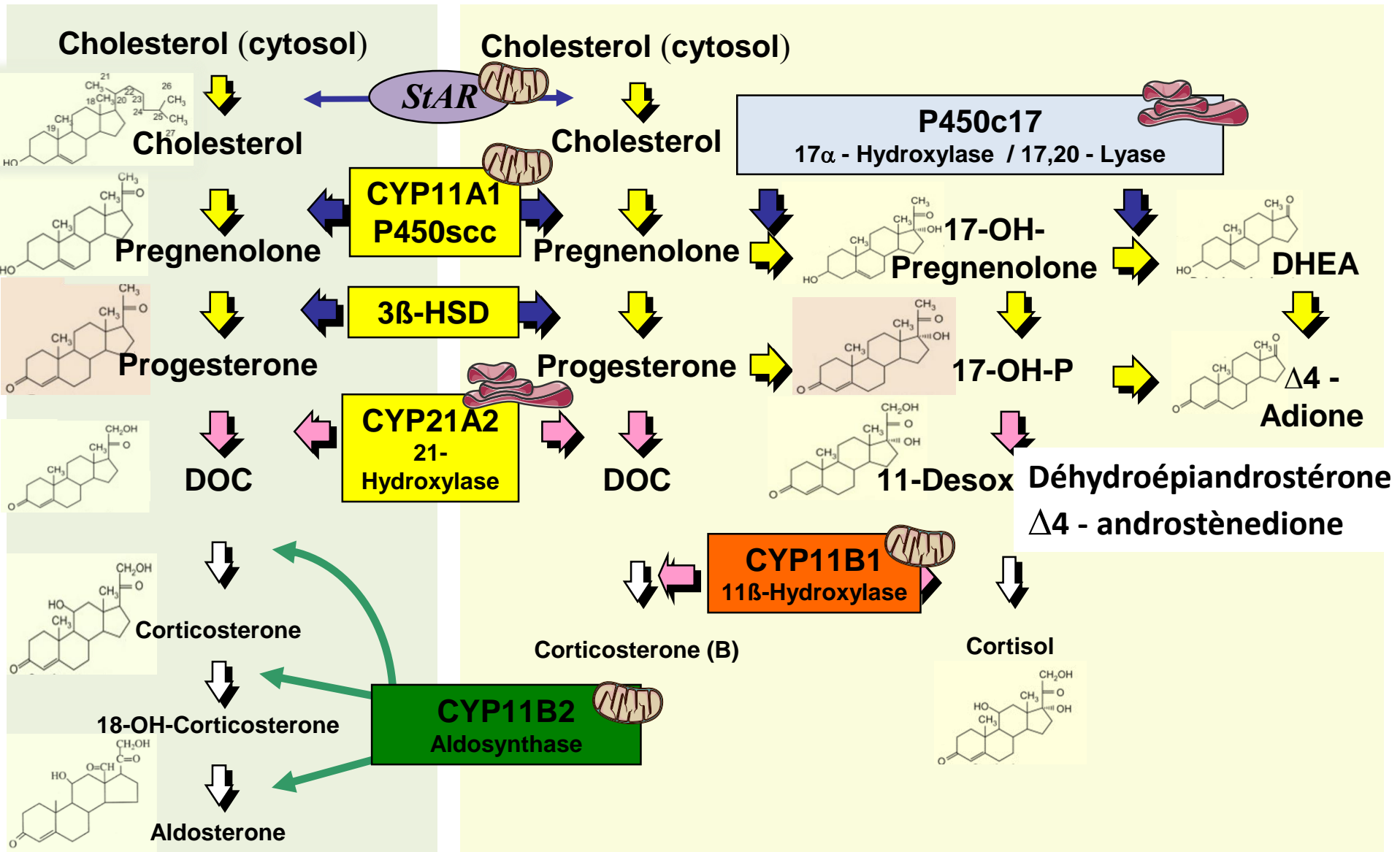
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
 2. La 17-hydroxylation
 3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase
 5. La 17,20 lyase

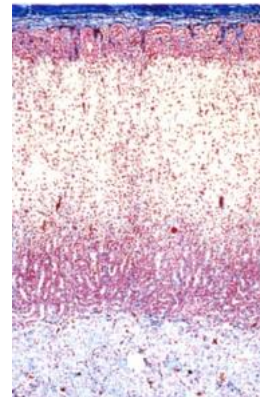
Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



C21

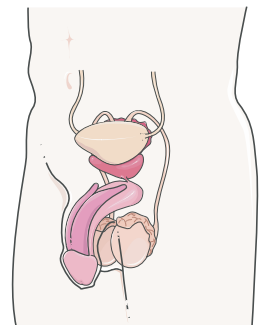
C19



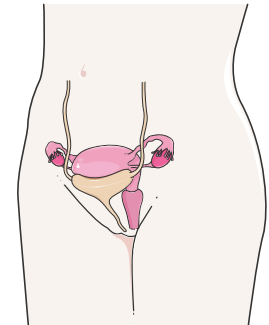
ZONA GLOMERULOSA
Minéralocorticoïdes (Aldo)

ZONA FASCICULATA
Glucocorticoïdes (cortisol)

ZONA RETICULARIS
Androgènes (DHEA)



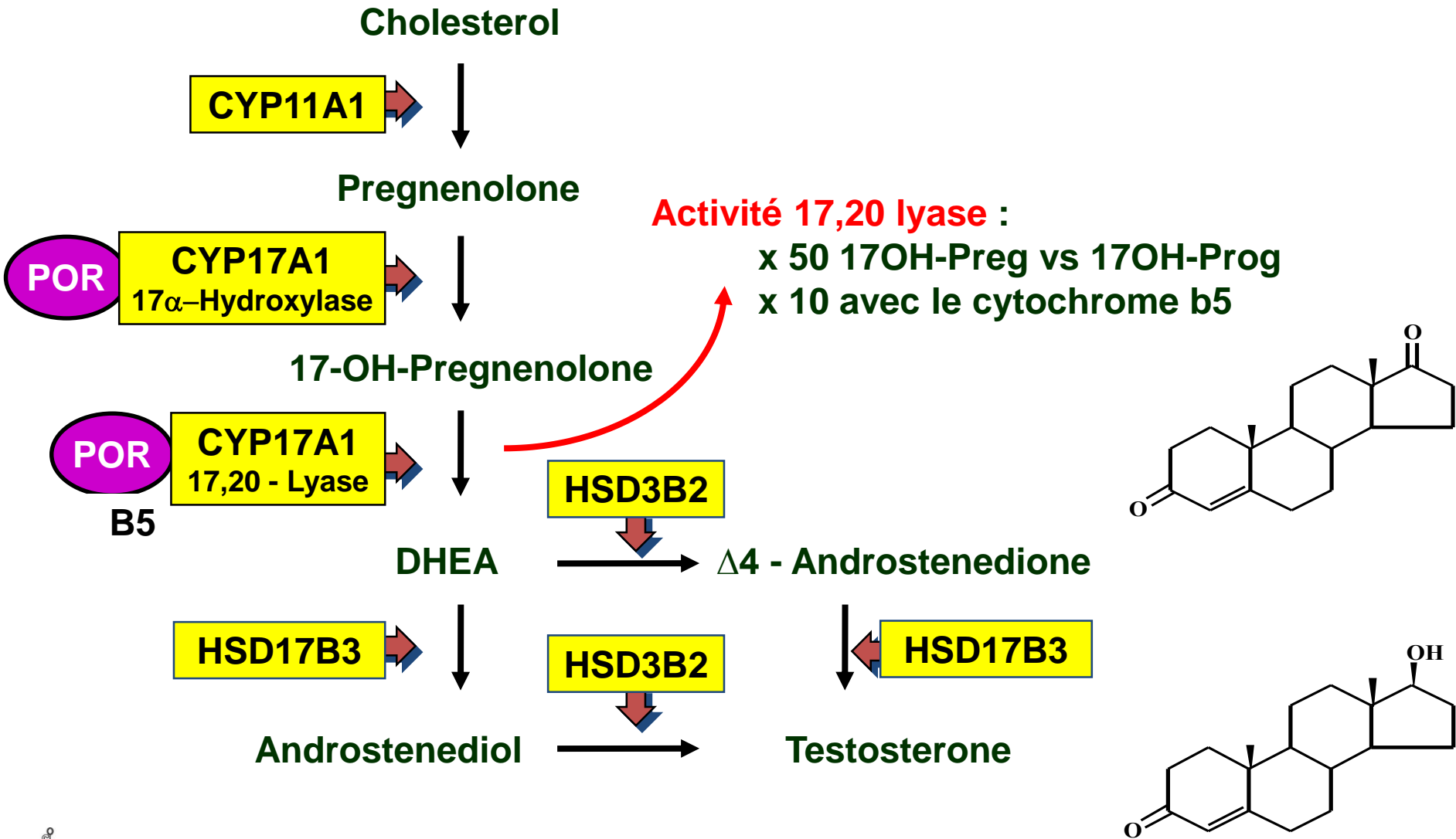
Testosterone
DHT



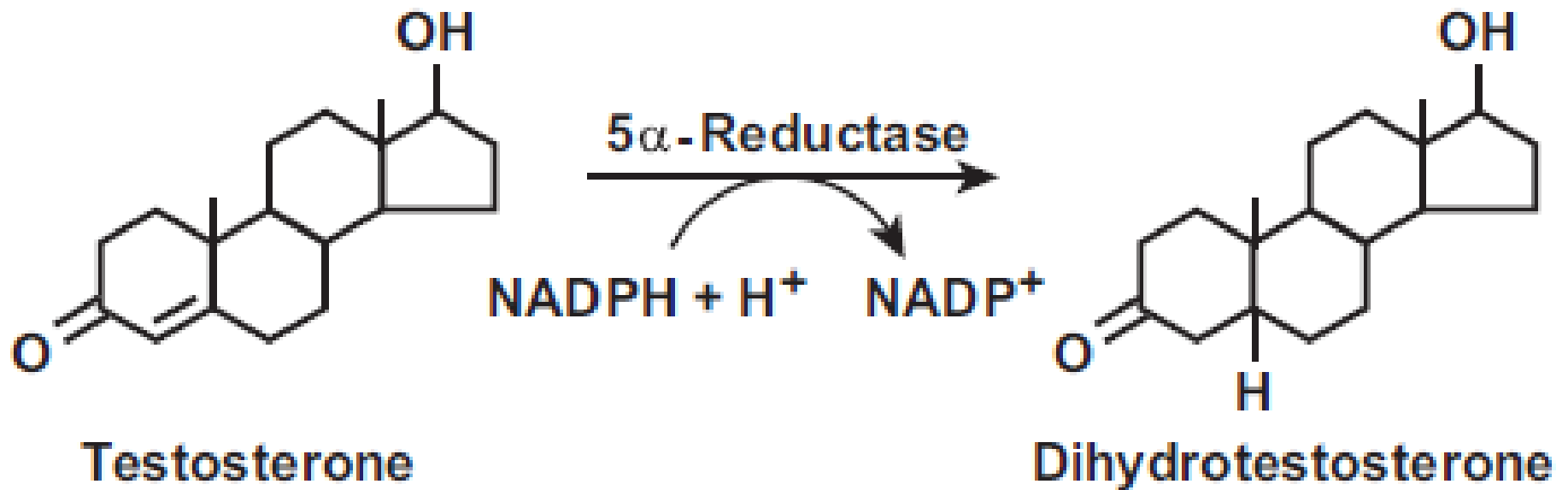
Estradiol

- I/ Introduction
- II/ Les différentes étapes de la stéroïdogénèse dans la surrénale
- III/ Dans le testicule, les ovaires et les conversions périphériques
- IV/ Exemples de déficits

Dans le testicule (cellules de Leydig) voie $\Delta 5$



conversion T en DHT

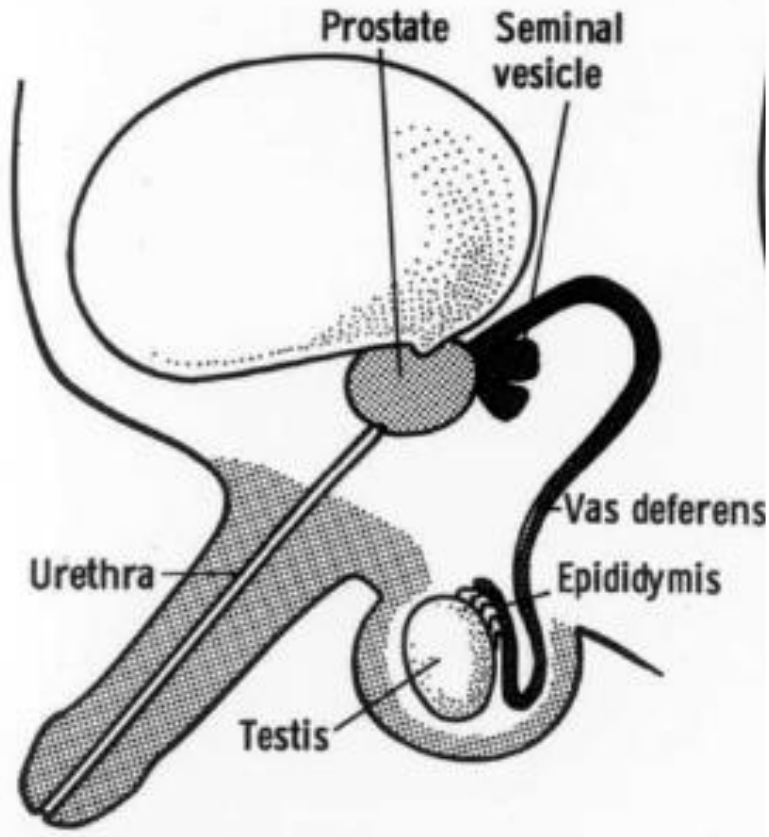


dihydrotestostérone (DHT) 30 fois plus active

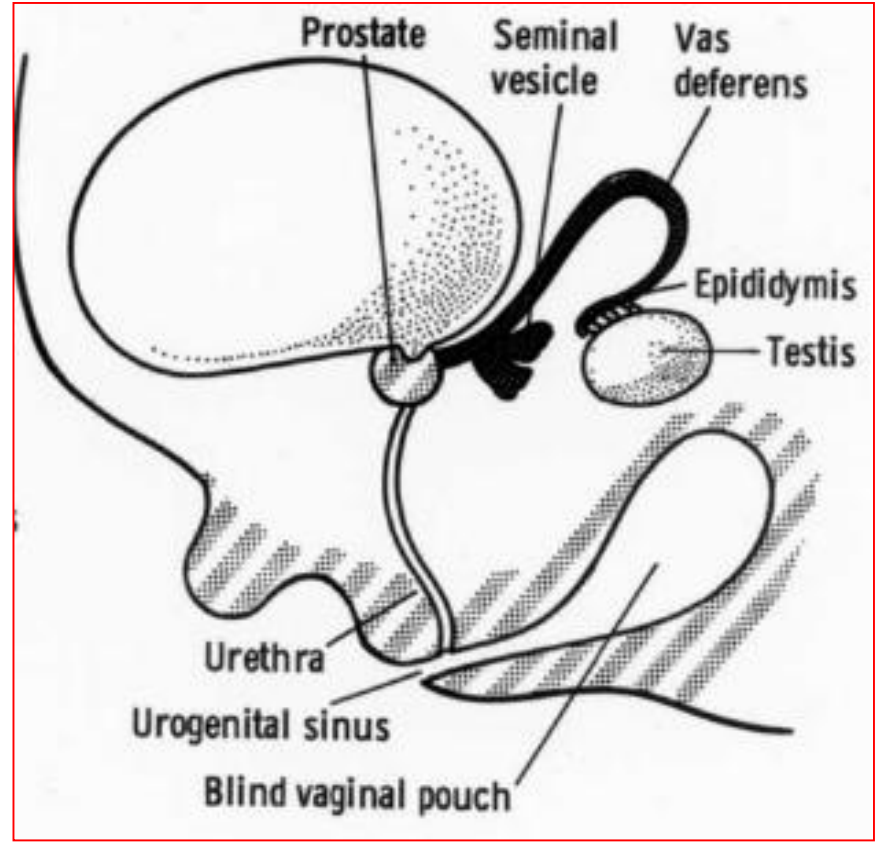
l'épididyme, la peau, et la prostate

Zones sensibles à la testostérone et à la DHT

■ Testosterone-dependent
▨ Dihydrotestosterone-dependent



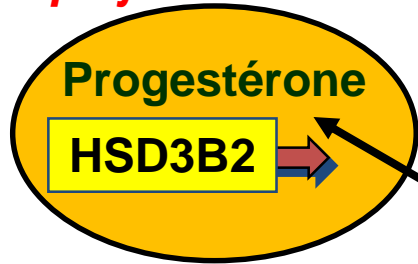
46,XY normal



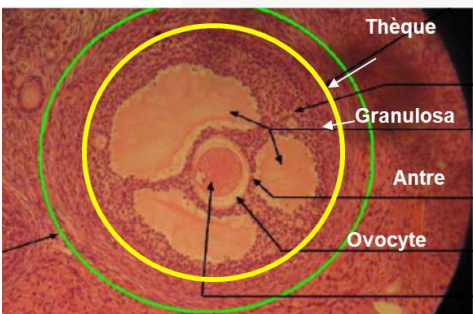
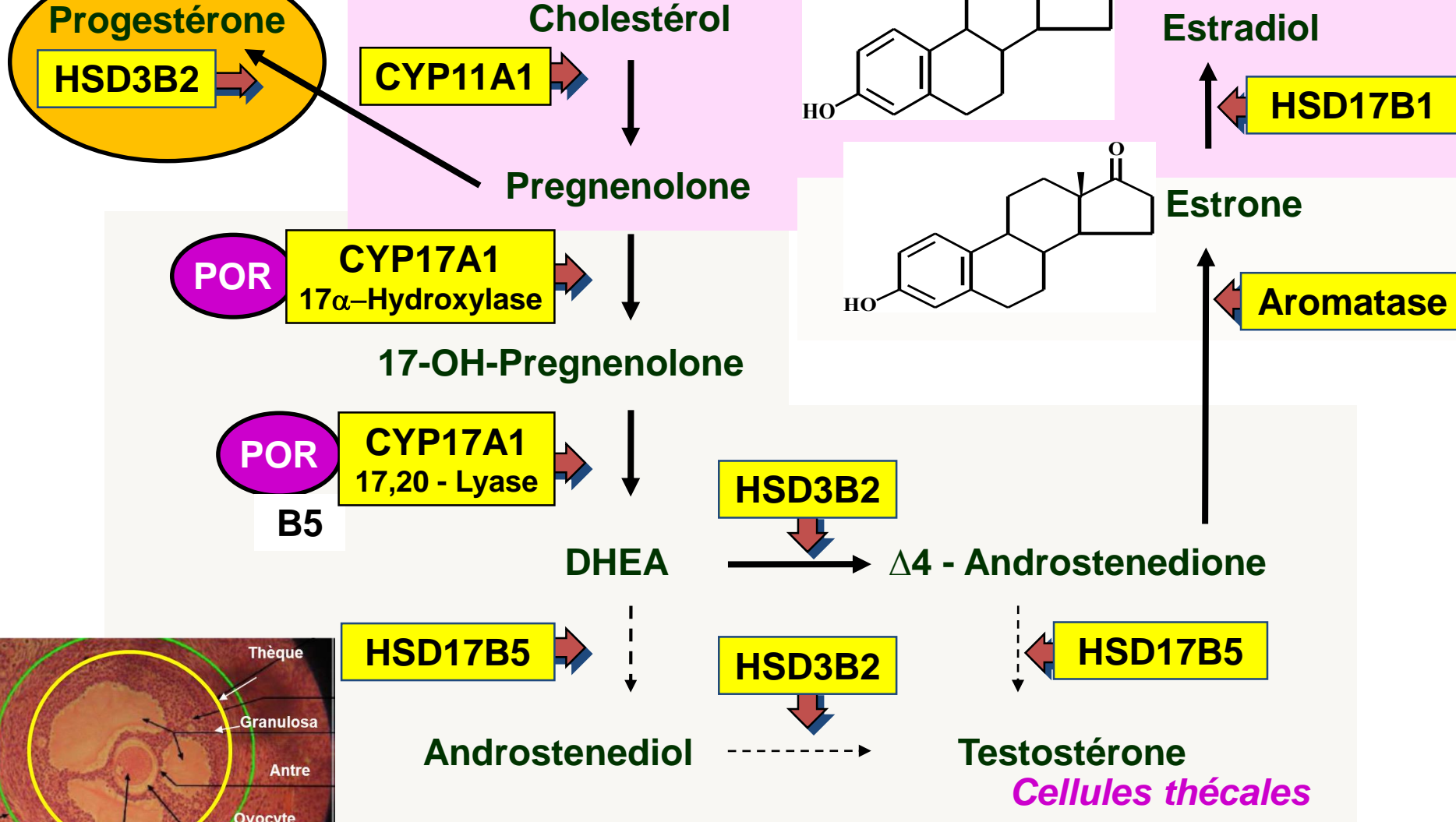
46,XY DSD avec un déficit en SDR5A2
5 α -réductase

Biosynthèse de la progestérone et des œstrogènes dans l'ovaire

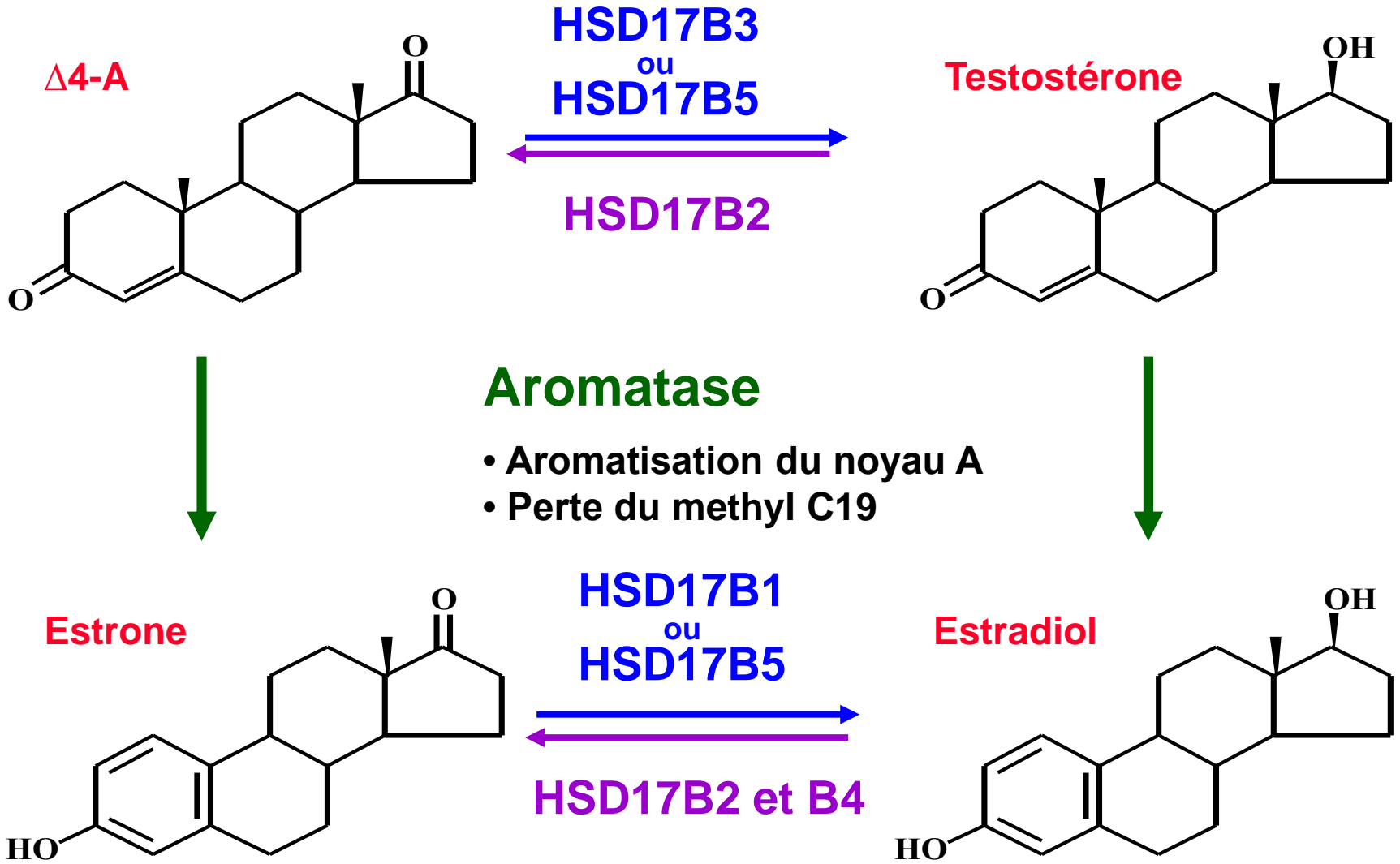
Corps jaune



Granulosa



Conversion périphérique activation / inactivation

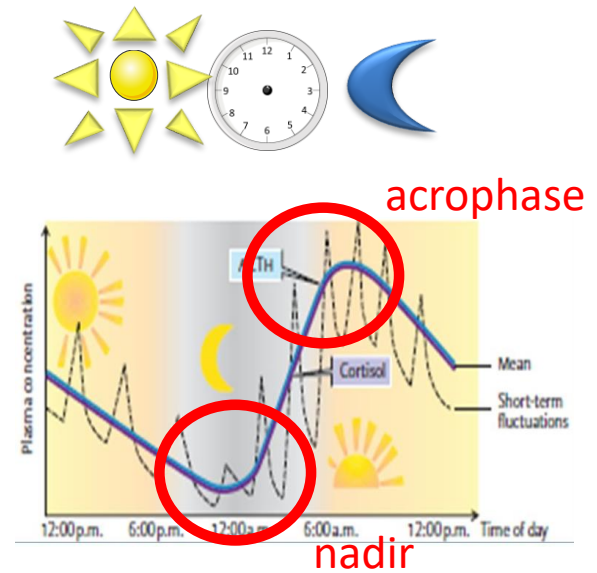
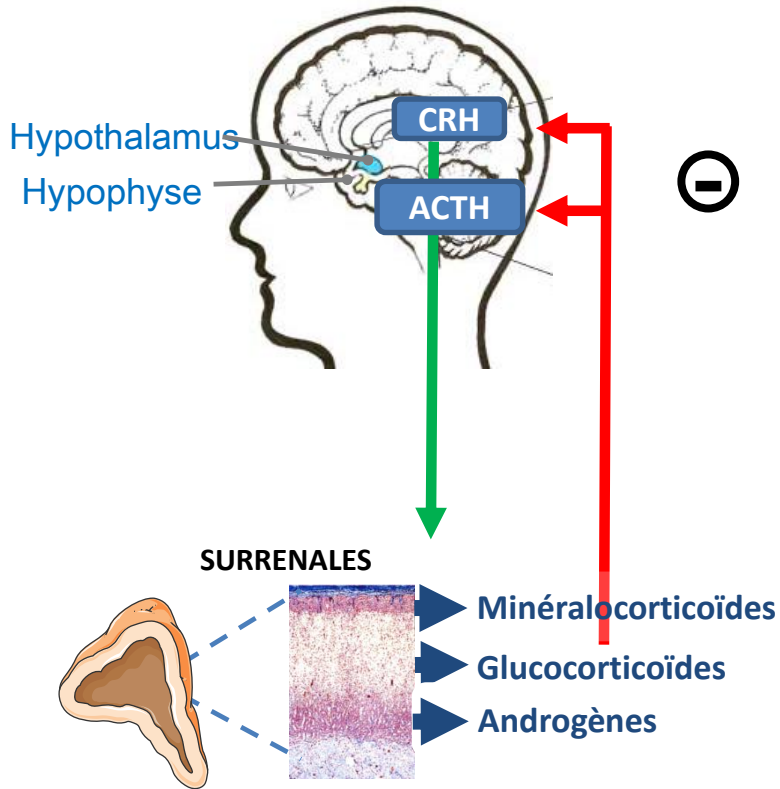


I/ Les sources de cholestérol

II/ Les différentes étapes de la stéroïdogénèse

III/ En pathologie

l'axe corticotrope



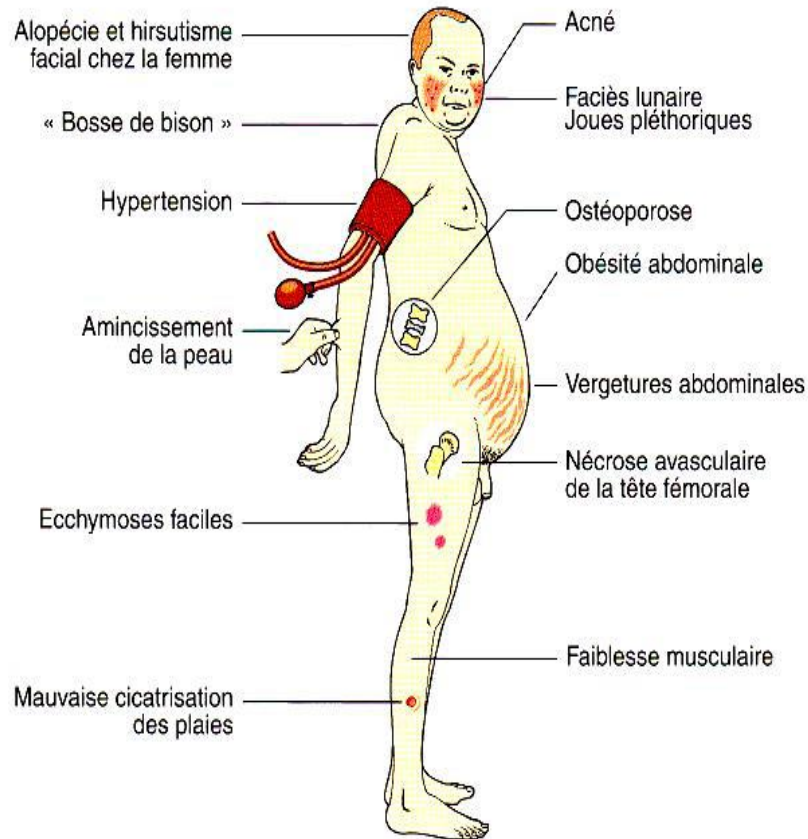
- Rythmicité circadienne

Hypercorticisme

= ou syndrome de Cushing

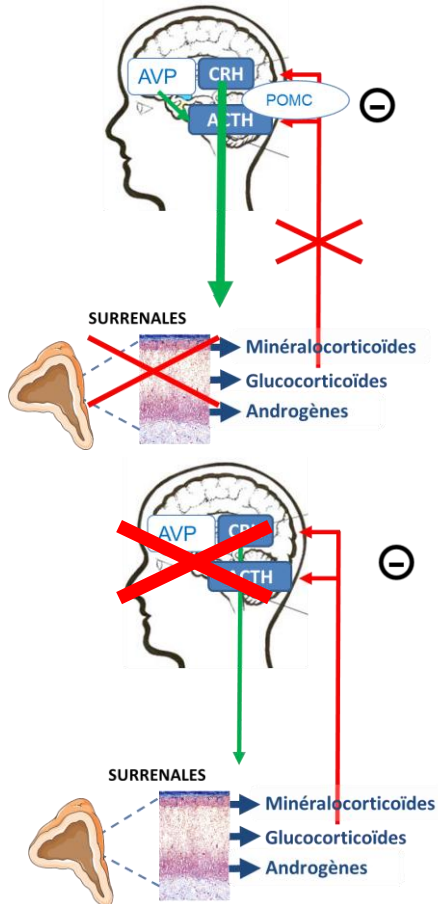
ensemble des signes liés à l'hypersécrétion chronique des GC, associée selon les causes, à l'augmentation des autres stéroïdes (MC, androgènes ou oestrogènes)

Apparition progressive et insidieuse



- **Métabolisme lipidique : mobilisation des AG et redistribution des graisses (face, cou, tronc)**
 - Excès : **obésité abdominale, hypertriglycéridémie** (augmentation de synthèse hépatique), **surcharge facio-tronculaire**
- **Métabolisme glucidique : ↗ néoglucogénèse hépatique et ↘ l'utilisation cellulaire de glucose**
 - Excès : intolérance au glucose → **hyperglycémie**
- **Action minéralocorticoïde**
 - Réabsorption eau + Na⁺ et excrétion de K⁺ au niveau rénal → **HTA** et hypokaliémie
- **Métabolisme protéique : ↘ de synthèse protéique et ↗ du catabolisme protéique (au niveau osseux, musculaire...)**
 - Excès : hypercatabolisme → **fragilité cutanée, ecchymose, amyotrophie, faiblesse musculaire, ostéoporose**
- **Signes d'hyperandrogénie**
- **Hypogonadisme hypogonadotrope**

insuffisance surrénale - étiologies

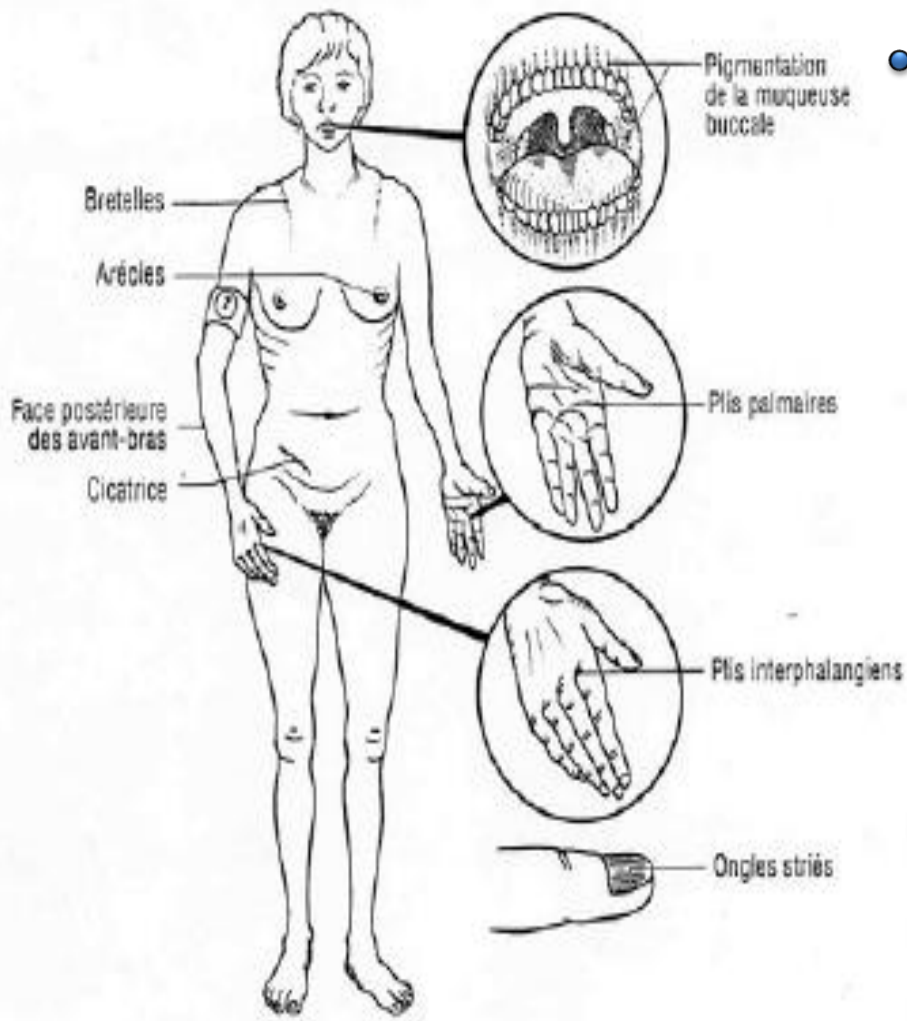


- **IS primitive = maladie d'Addison**

- **Insuffisance surrénale auto-immune +++**
 - Isolée, ou associée à d'autres maladies autoimmunes
- **Tuberculose bilatérale des surrénales, hémorragie**
- **Génétique: blocs enzymatiques (HCS), adrénoleucodystrophie, hypoplasie...**
- **Autres: Métastases surrénaliennes, iatrogènes, génétiques**

- **Causes centrales = IS corticotrope ou secondaire**

- **Interruption d'une corticothérapie prolongée**
- **Atteintes hypothalamo-hypophysaires d'origine variées:**
 - **tumorale**, infectieuse, vasculaire, iatrogène, infiltrative, traumatique, sd interruption tige, génétique



- **Début insidieux, 5 signes majeurs**
 - Asthénie
 - Hypotension artérielle
 - Amaigrissement
 - Troubles digestifs: anorexie, constipation
 - Troubles de la pigmentation cutanée: **mélanodermie** (ISR primitives)

M. P 23 ans. Installation de céphalées récurrentes et **depuis plus de 6 mois une AEG** avec un **amaigrissement de 12 kg sans anorexie**, une **asthénie majeure** Hypotension mais pas de marbrures ou de signes d'hypoperfusion périphérique
 Dermato : teint gris/pâle, cerné, hyperpigmentation des coudes, des phalanges et des ongles



IONS ET SUBSTRATS (Sang)

Sodium <i>potentiométrie indirecte **</i>	↓ 132	mmol/l	136-145
Potassium <i>potentiométrie indirecte **</i>	Absence d'hémolyse ↑ 6.4	mmol/l	3.4-4.5
Résultat communiqué par téléphone. Résultat Vérifié			
Chlore <i>potentiométrie indirecte **</i>	↓ 95	mmol/l	98-107
Bicarbonates <i>méthode enzymatique, PEP carboxylase **</i>	27	mmol/l	22-29
Urée <i>méthode enzymatique, uréase/GLDH **</i>	↑ 12.5	mmol/l	3.2-7.3
Créatinine <i>méthode enzymatique PAP, standard IDMS **</i>	↑ 125	μmol/l	62-106
Estimation du débit de filtration glomérulaire par l'équation CKD-EPI	70	ml/min/1.73 m ²	Si patient Afro-américain, résultat à multiplier par 1.159
Glucose <i>méthode enzymatique, hexokinase/G6PDH **</i>	4.5	mmol/l	4.1-5.9
Protéines <i>biuret **</i>	77	g/l	64-83
Calcium <i>NM-BAPTA **</i>	2.50	mmol/l	2.09-2.54
Phosphore <i>phosphomolybdate/UV **</i>	↑ 1.54	mmol/l	0.84-1.45
Magnésium <i>bleu de xylydyle **</i>	0.78	mmol/l	0.66-1.07
Osmolalité calculée <i>(d'après Martin-Calderon et al., 2015)</i>	289	mOsmol/kg	278-298

Hyponatrémie

Hyperkaliémie

Insuffisance rénale

Aiguë ?

Chronique ?

Antériorité

Mois précédent :
Créatinine 84 μmol/L
DFG CKD-EPI 130
mL/min/1,73²

IRA fonctionnelle ?

Osmolarité normale

BIOCHIMIE DES URINES

Sodium <i>potentiométrie indirecte **</i>	75	mmol/l	
Potassium <i>potentiométrie indirecte **</i>	80	mmol/l	
Créatinine <i>méthode enzymatique PAP, standard IDMS **</i>	8570	µmol/l	

Inversion rapport urinaire Na/K

Natriurèse conservée

BILAN HORMONAL

Cortisol sérique <i>électrochimiluminescence (Roche) ** (#)</i>	↓ 29	nmol/l	74-497
Aldostérone <i>chimiluminescence (IDS) ** (#)</i>	146	pmol/l	102-1197

Les valeurs de référence ont été déterminées chez l'adulte, prélevé le matin à jeun, après 30 minutes en position debout ou couché

Cortisol sérique effondré

Commentaire :

Les paramètres dont la technique d'immunodosage utilise la liaison biotine-streptavidine, notée avec un #, sont susceptibles d'avoir des résultats faussés chez les patients traités par la Biotine (ou vitamine B7, B8 ou H). En cas de prise d'un complément alimentaire contenant de la biotine, il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 24h après la dernière administration. En cas de traitement par de fortes doses de Biotine (exemple d'un traitement par QIZENDAY), contacter un biologiste pour renseignements complémentaires.



BILAN HORMONAL (Sang)

ACTH 8h <i>électrochimiluminescence (Roche) ** (#)</i>	↑ 1186.0	ng/l	7.2-63.3
Commentaire (ACTH): Prélèvement non reçu dans la glace			
Cortisol sérique 8h <i>électrochimiluminescence (Roche) ** (#)</i>	↓ 33	nmol/l	172-497
Aldostérone <i>chimiluminescence (IDS) ** (#)</i>	156	pmol/l	102-1197
Rénine <i>chimiluminescence (IDS) ** (#)</i>	↑ 1184.0	ng/l	2.5-59.3
Rénine (mUI/L)	↑ 1977.3	mUI/l	4.2-99.1

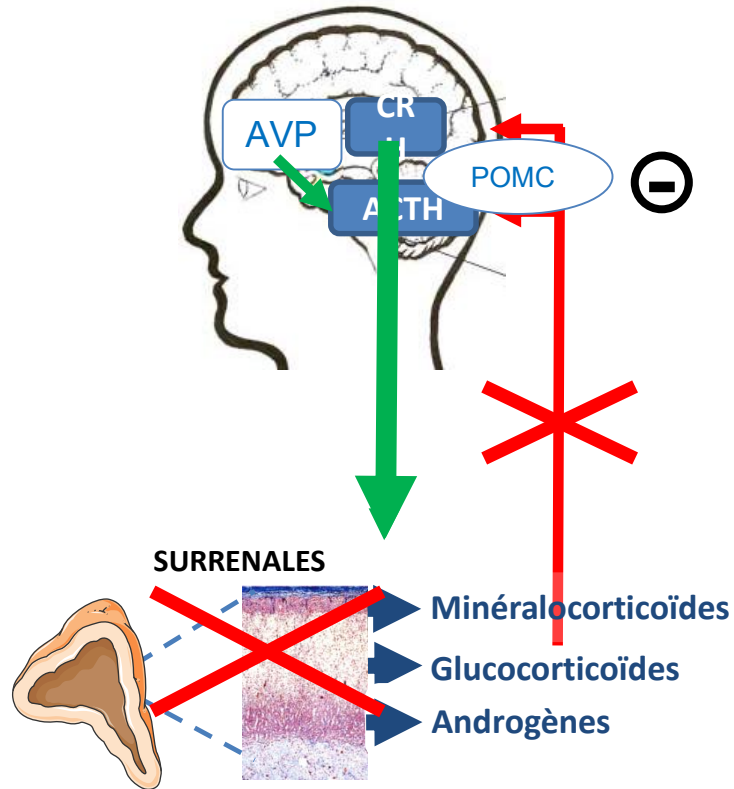
Bilan prélevé le 12/06 à 08h00

ACTH élevée +++

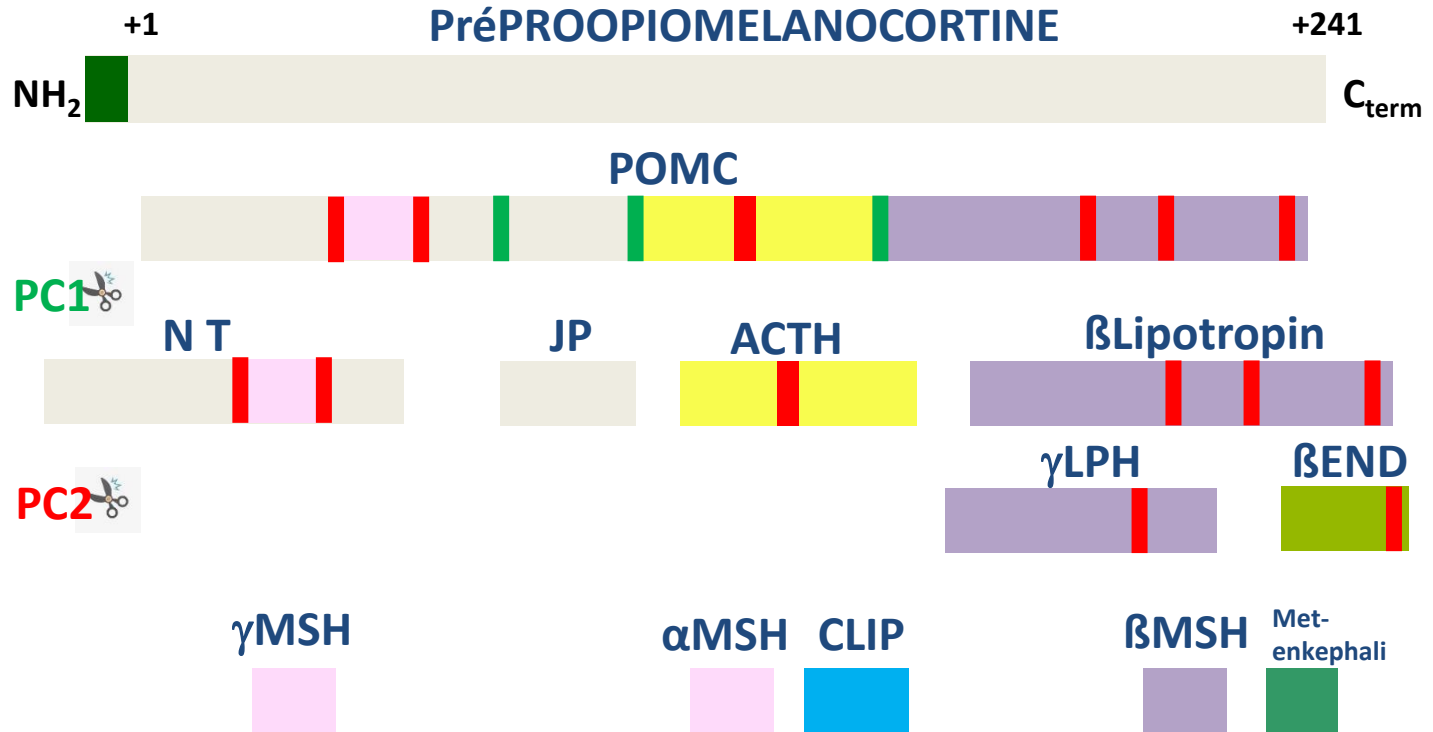
cortisol effondré

Rénine élevée +++/aldo normale basse

l'axe corticotrope



Dans les cellules corticotropes de l'hypophyse antérieure



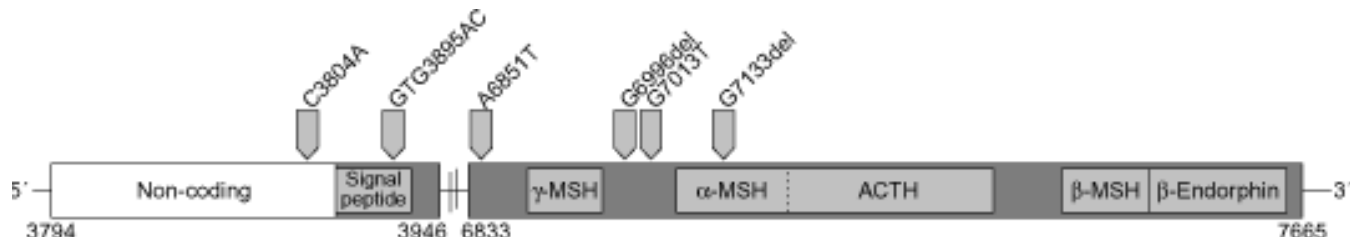
NT : fragment N-terminal ; JP : joining peptide ; ACTH : adrenocorticotropic hormone ; LPH : lipotropin hormone ; MSH : melanostimulin hormone ; END : endorphine ; CLIP : corticotropin-like intermediary lobe peptide.

Proconvertase PC1 1997

Obésité +++
Insuffisance surrénale
Cheveux roux

POMC 1998

α MSH régule la prise alimentaire
stimule la production de mélanine



Signes cliniques et biologiques

Défaut des sécrétions corticosurréaliennes :

- **Aldostérone :**
 - Perte sodée urinaire **hyponatrémie**
 - Déshydratation extracellulaire
 - Hyperhydratation intracellulaire
 - **Hyperkaliémie**
- **Cortisol**
 - Asthénie
 - **Hypoglycémie**
 - **Hyponatrémie de dilution** (SIADH)
- **Élévation de l'ACTH (perte du rétrocontrôle négatif) :**
 - mélanodermie.

IS aigue

DEC sévère

Confusion

Hyperthermie

Hypoglycémie

nausées/vomissements

Douleurs diffuses

Troubles neurologiques

Choc hypovolémique, collapsus CV

ECG en urgence : hyperkaliémie

Urgence thérapeutique :
traitement sans attendre les
résultats

Les déficits enzymatiques

I/ Introduction

II/ Les différentes étapes de la stéroïdogénèse

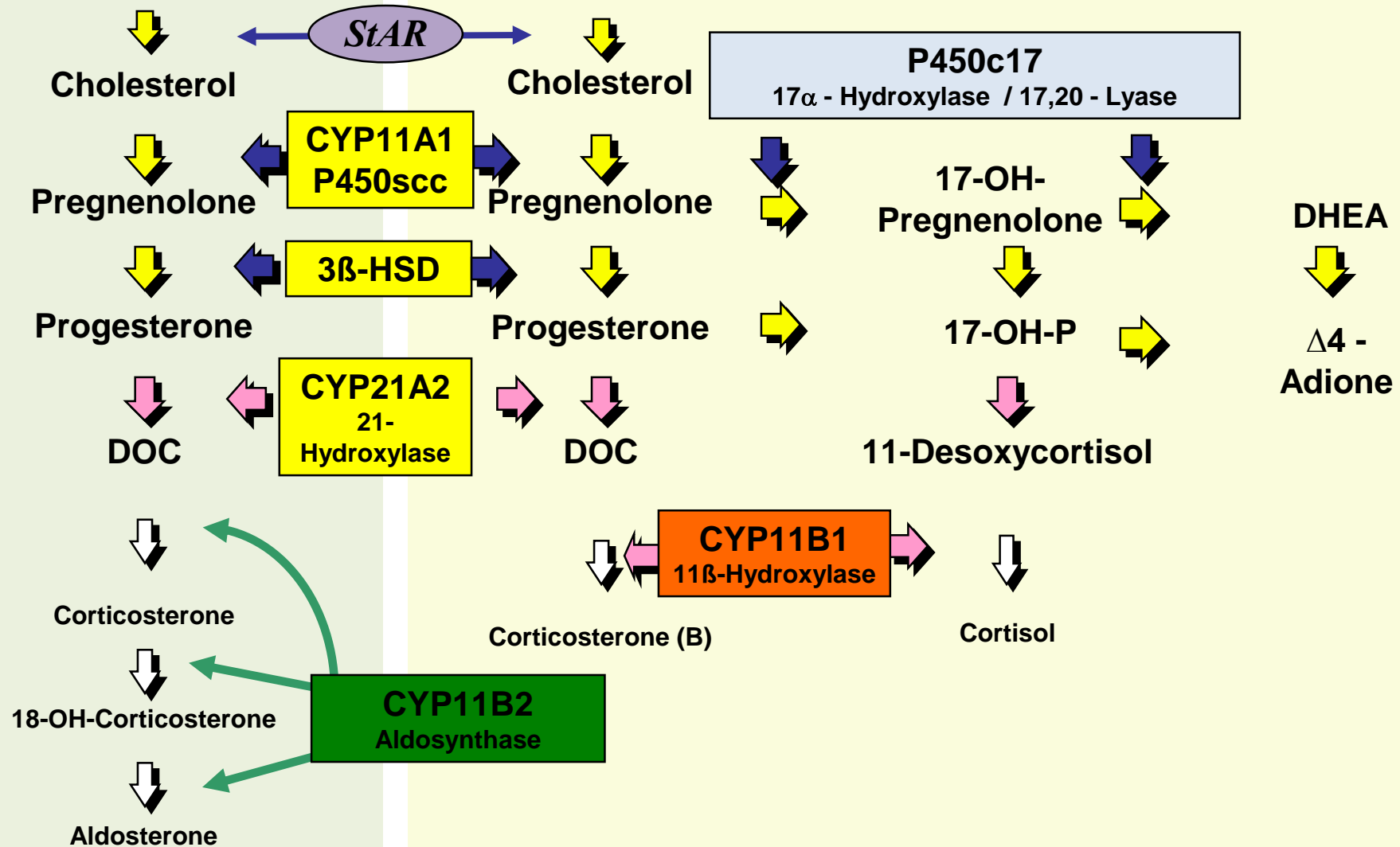
III/ Exemples de déficits

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



- **L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)**
 - La cause la plus fréquente : Déficit en 21-hydroxylase >95%
1/18 500 naissances 50 nouveaux cas par an en France

➔ Appel en salle de naissance devant anomalie des organes génitaux externes chez un nouveau né: bourgeon génital de 2cm, coudé, pas d'orifice urétral visible, bourrelets génitaux épais, pigmentés. Gonades non palpables.

- Antécédents familiaux :

Maman G1P1

Pas d'atcds particuliers



Travail spontané par voie basse instrumentale à 39 SA+5

poids : 3.530kg

liquide amniotique : clair

PHAO : 7,268

Abgar : 10/10

- Surveillance des dextros + ionogramme sanguin

H3 0,51 g/L

H6 0,54 g/L

H9 0.67 g/L

H12 0,60 g/L

Aspect du plasma hépariné	Non Hémolysé - Très Ictérique		
Sodium	146	mmol/L	133-146
<i>Potentiométrie indirecte Architect Abbott</i>			
Potassium	5.2	mmol/L	3.7-5.9
<i>Potentiométrie indirecte Architect Abbott</i>			
Chlore	111	mmol/L	98-113
<i>Potentiométrie indirecte Architect Abbott</i>			
Bicarbonates	22	mmol/L	13-22
<i>M. PEP carboxylase UV Architect Abbott</i>			
Urée	6.3	mmol/L	1.0-8.2
<i>Uréase UV cinétique Architect Abbott</i>			
Créatinine	65	μmol/L	27-81
<i>M. enzymatique Architect Abbott</i>			
Protéines	61	g/L	46-70
<i>Méthode au Biuret/KI Architect Abbott</i>			
Glucose	2.8	mmol/L	2.8-4.4
<i>Méthode Hexokinase Architect Abbott</i>			
soit en g/L	0.51	g/L	0.50-0.80
Calcium	2.44	mmol/L	1.90-2.60
<i>Photométrie Arsenazo III Architect Abbott</i>			
Bilirubine totale	↑ 293	μmol/L	<205
<i>Photométrie Diazoréaction DCA Architect Abbott</i>			
Bilirubine conjuguée (directe)	9	μmol/L	2-9
<i>Photométrie Diazoréaction DCA Architect Abbott</i>			
Bilirubine libre	↑ 284	μmol/L	3-21
<i>Valeur calculée</i>			

- Bilan endocrinien :

17 hydroxyprogestérone
LC/MSMS

214.13 ↑ nmol/L

Chez l'enfant de moins de 3 mois, valeurs plasmatiques
Jour 1 dans les deux sexes : 13,20 ± 5,90 nmol/L
Nourrisson masculin 1 à 3 mois : 6,08 ± 2,39 nmol/L
Nourrisson féminin 1 à 3 mois : 3,11 ± 1,48 nmol/L
Facteur de conversion : nmol/L x 0,33 = ng/mL

ECLIA sur Cobas e601 de Roche
ACTH (12h)

1241 ↑ ng/L

Valeurs plasmatiques chez l'adulte (Verschraegen, Clin Chem Acta 2007) :
Entre 7h et 10 h : médiane = 22 ng/L (7 à 63 ng/L)
A 0h : < 5 ng/L
Facteur de conversion : 1 ng/L = 0.22 pmol/L

Delta-4 Androstènedione
LC/MS/MS

160.40 nmol/L

Valeurs plasmatiques chez l'enfant :
Enfants de 1 à 7 ans : $0,40 \pm 0,22$ nmol/L
Enfants de 8 à 11 ans : $1,30 \pm 0,66$ nmol/L

Valeurs plasmatiques chez l'adulte :
Homme : 2,09 à 5,93 nmol/L
Femme : 1,57 à 8,03 nmol/L
Facteurs de conversion : nmol/L x 0.287 = ng/mL

Dihydrotestostérone
LC MS/MS

4.49 nmol/L

Valeurs plasmatiques :
Enfant de 1 à 11 ans : $0,08 \pm 0,04$ nmol/L
Homme adulte : $1,95 \pm 0,70$ nmol/L
Femme en phase folliculaire : $0,52 \pm 0,20$ nmol/L
Femme en phase lutéale : $0,65 \pm 0,30$ nmol/L

Testostérone
LC/MS/MS

13.28 nmol/L

Nourrissons masculins (J1) : $9,36 \pm 5,31$ nmol/L
Nourrissons masculins (J5) : $0,97 \pm 0,38$ nmol/L
Nourrissons masculins (J11 - J15) (minipuberté) : $5,37 \pm 2,64$ nmol/L
Nourrissons masculins (1 à 3 mois) : $8,68 \pm 2,77$ nmol/L
Valeurs plasmatiques. Facteur de conversion : nmol/L x 0.288 = ng/mL

Rénine (12h)

172 ng/L

Dosage par chimiluminescence sur automate ISYS d'IDS depuis le 03/07/2014
Calibré par rapport au standard international OMS 68/356 ($1,67$ mUI/L = 1 ng/L)

Valeurs plasmatiques chez l'adulte :

Couché	Moy (Valeurs extrêmes)	Debout	Moy (Valeurs extrêmes)
14,4 ng/L	2,51 - 35,7 ng/L	22,00 ng/L	3,17 - 59,3 ng/L

AMH : $<0,3$ pmol/L

- Quel est votre diagnostic ?

Comment participer ?



WEB

- 1 Connectez-vous sur www.wooclap.com/STEROIDO
- 2 Vous pouvez participer

- **La génétique confirme une forme classique avec perte de sel : 0% d'activité de la 21OH**

Chez l'enfant : Séquençage de la totalité du gène :

→ profil homozygote mutation p.F36Lfs*43 (p.Phe36Leufs*43, c.101dup) dans l'exon 1

Chez la mère: séquençage ciblé de l'exon 1 du gène

→ Mutation à l'état hétérozygote chez la mère mais pas chez le père

Chez le père : MLPA (technique d'amplification avec des sondes reconnaissant certains exons du gène)

→ large délétion : 1 seule copie du gène CYP2A12

- Test de Guthrie à J3 17OHP > 314 nmol/l (*seuil 17OHP*
N<25nmol/L)
- Échographie pelvienne
-> Utérus bien visualisé. Aspect échographique des surrénales compatibles avec une hyperplasie congénitale des surrénales.



- **Dépistage systématique entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour de vie**
- **8 à 10 gouttes de sang prélevées sur papier buvard**

Paramètre étudié	Pathologie	Incidence
phénylalanine	Phénylcétonurie	1-5 / 10 000
17-OHP	hyperplasie congénitale des surrénales	1/18500
TSH	-> Hypothyroïdie congénitale	1-5 / 10 000
Trypsine	mucoviscidose	1-9 / 100 000
Hémoglobine S	Drépanocytose	1-5 / 10 000

Comment participer ?



WEB

1

Connectez-vous sur
www.wooclap.com/STEROIDO

2

Vous pouvez participer

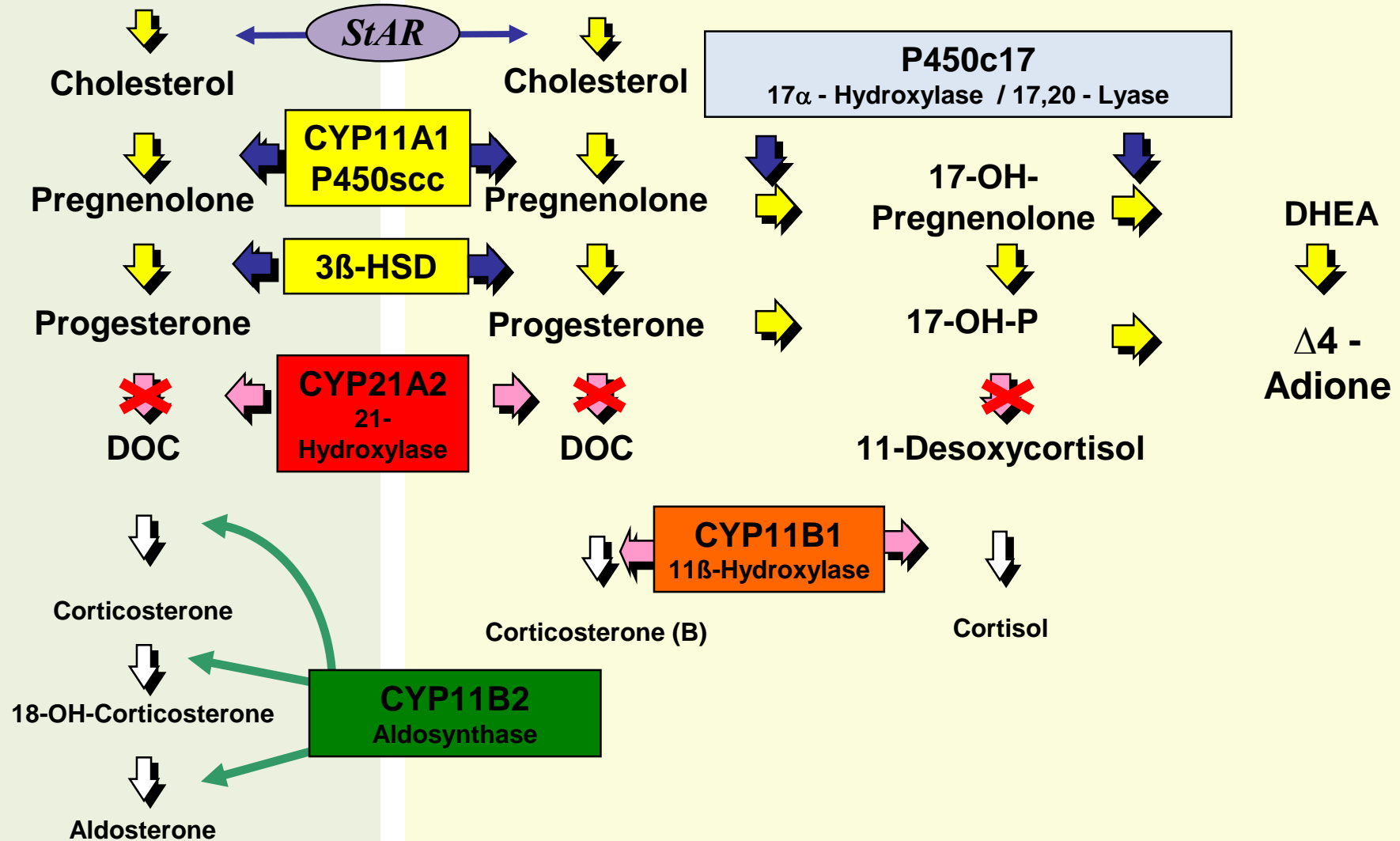


Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



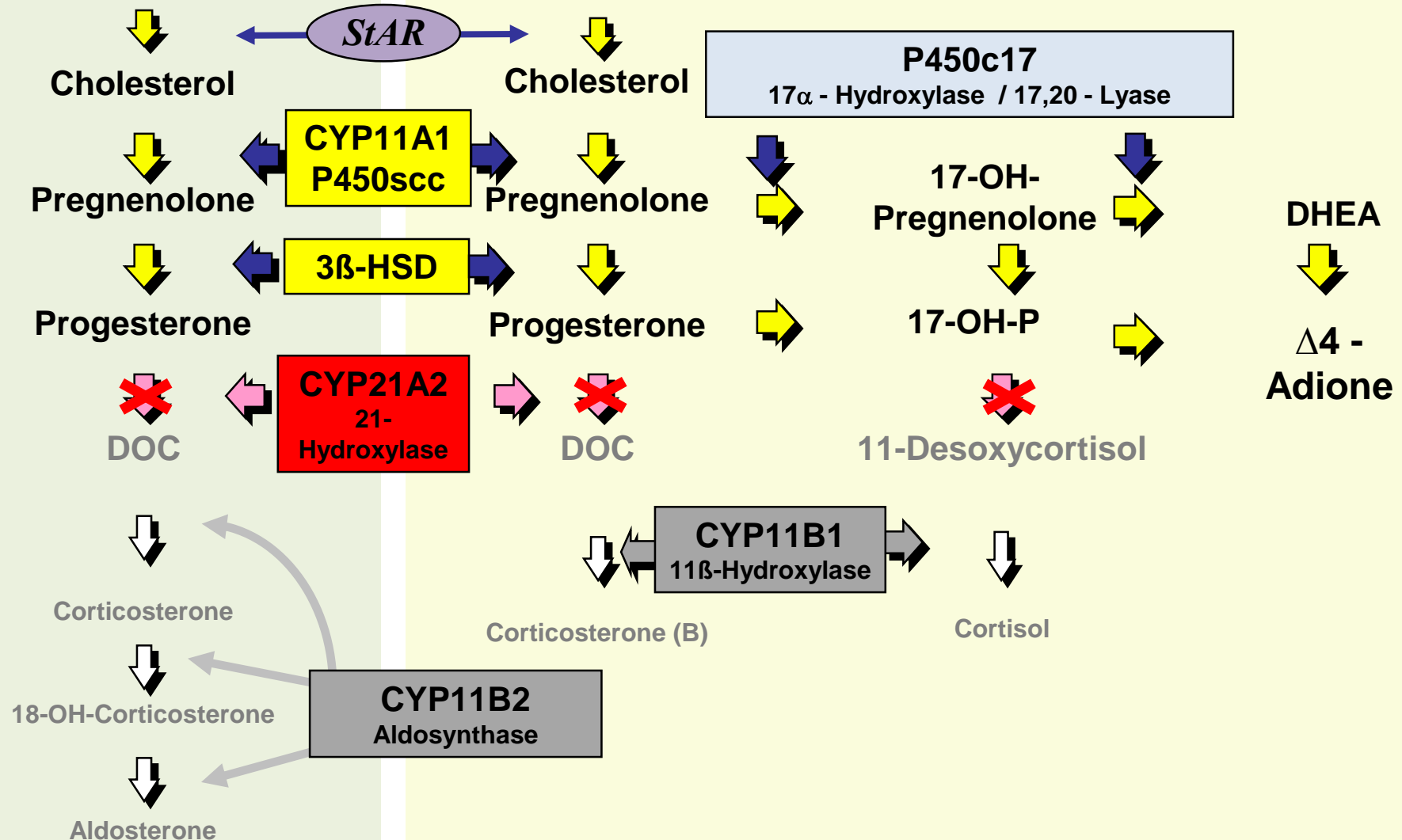
Le déficit en 21-OHase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



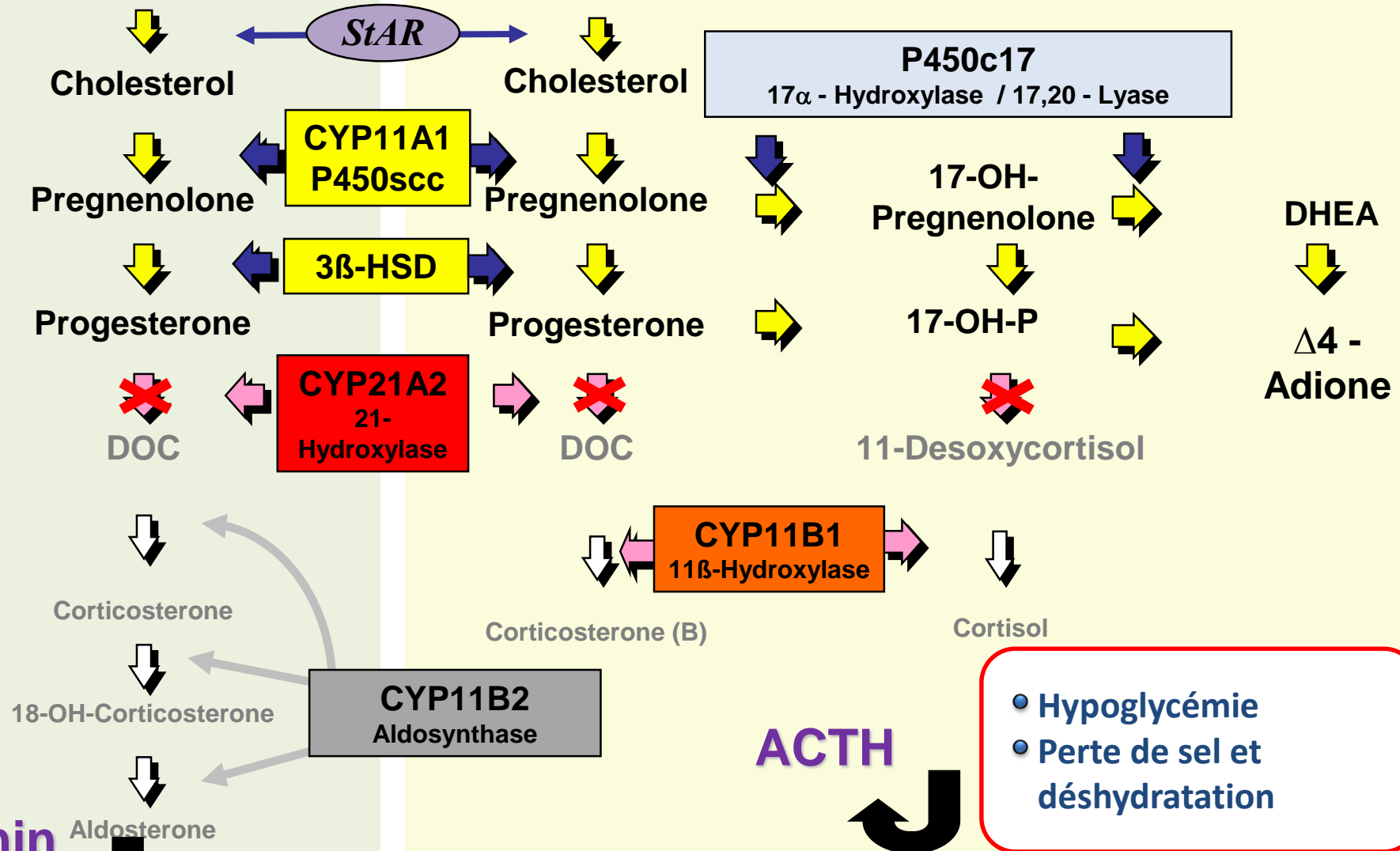
Le déficit en 21-OHase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



Renin Aldosterone

ACTH

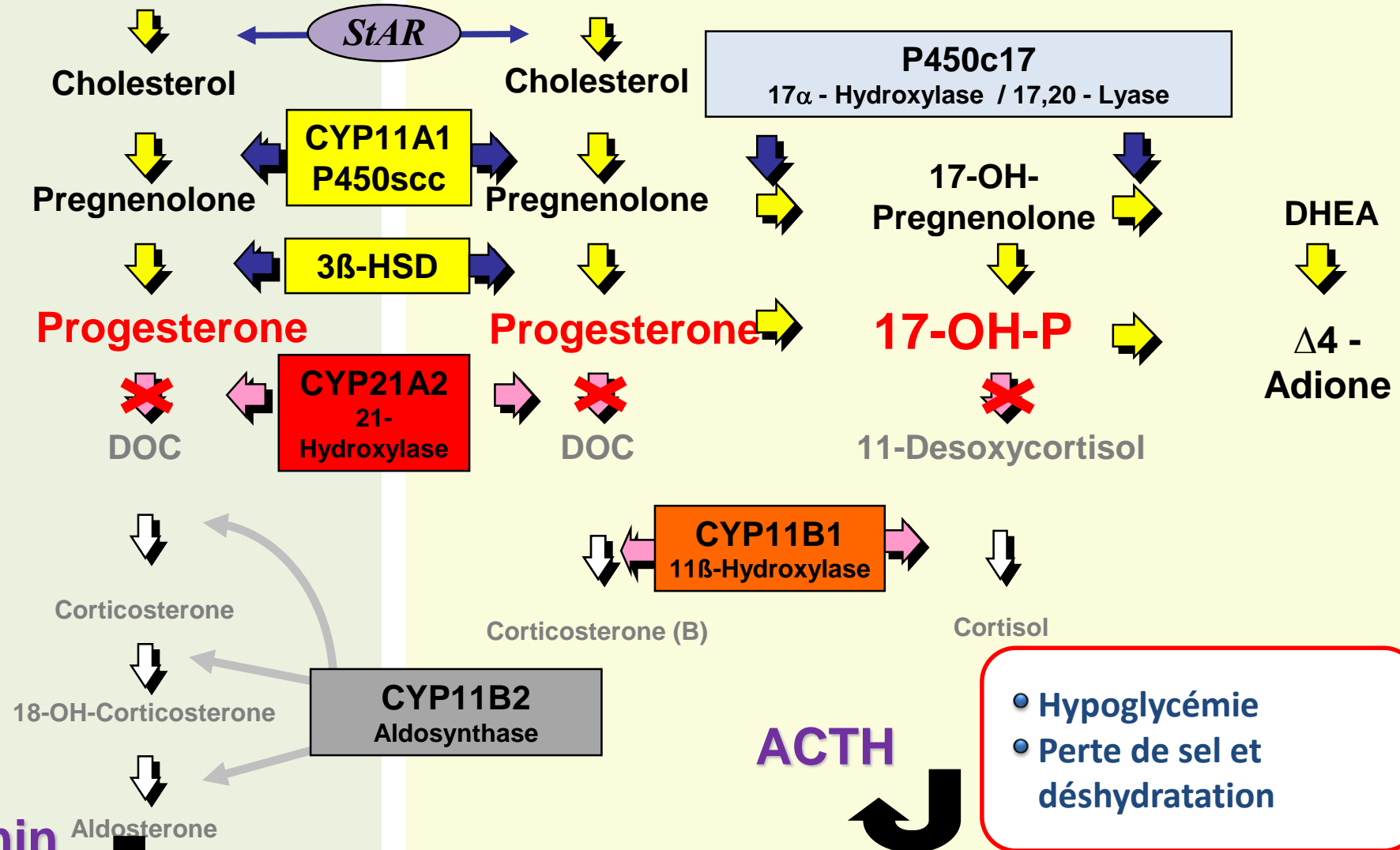
Le déficit en 21-OHase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



Renin Aldosterone

ACTH

- Hypoglycémie
- Perte de sel et déshydratation

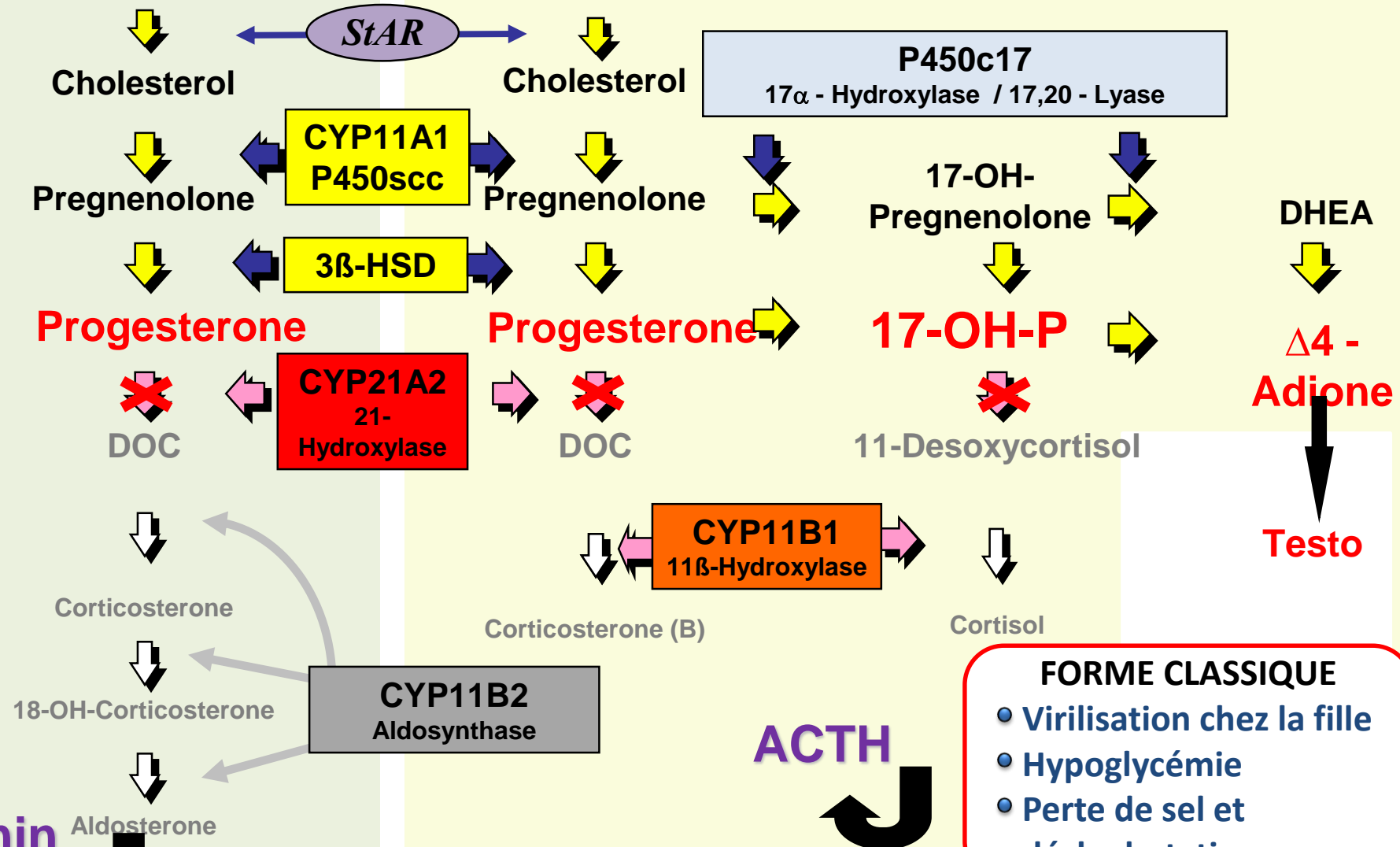
Le déficit en 21-OHase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



FORME CLASSIQUE

- Virilisation chez la fille
- Hypoglycémie
- Perte de sel et déshydratation

Renin Aldosterone

ACTH



Le déficit en 21-OHase

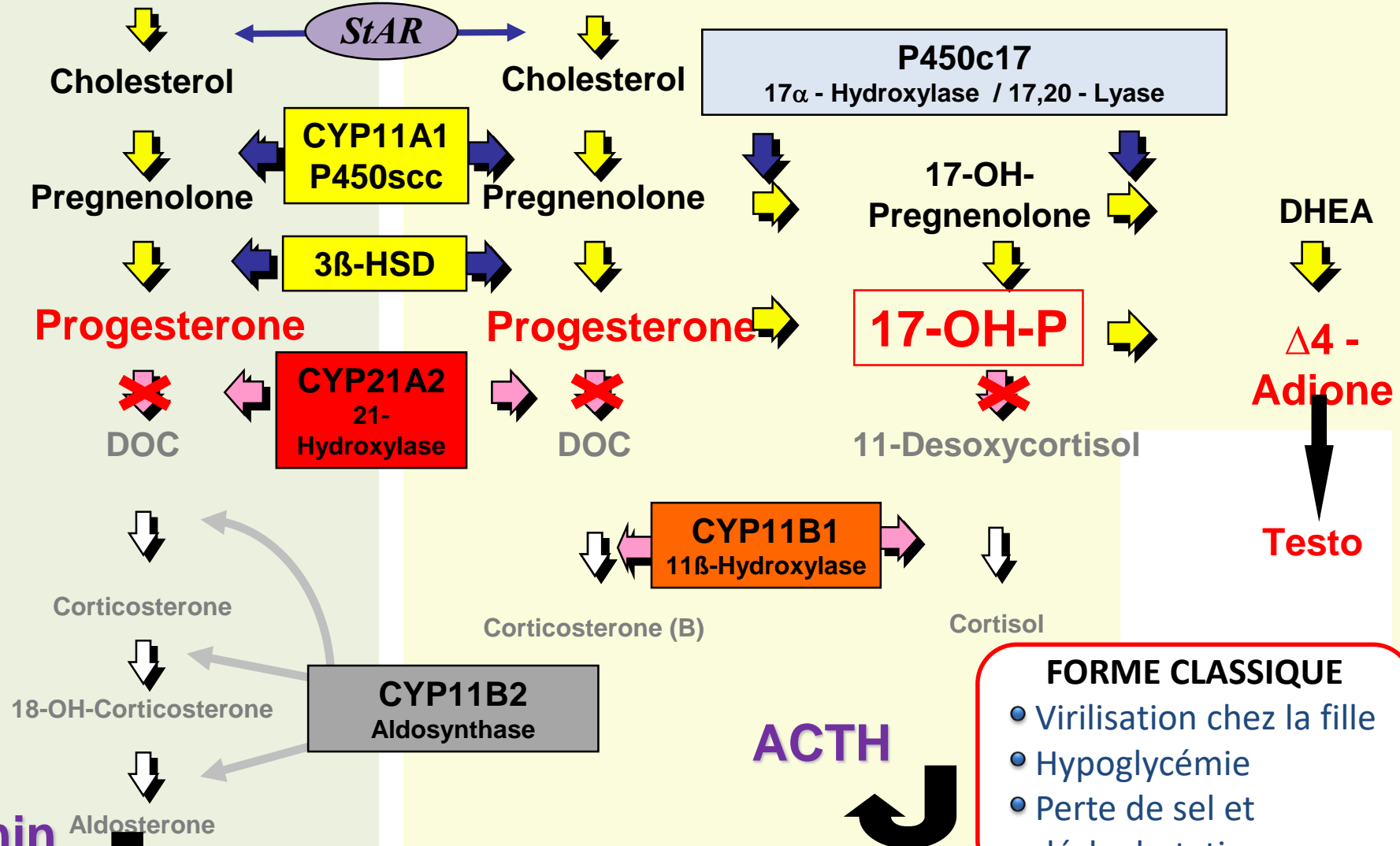


Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reti

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



Progesterone

Progesterone

17-OH-P

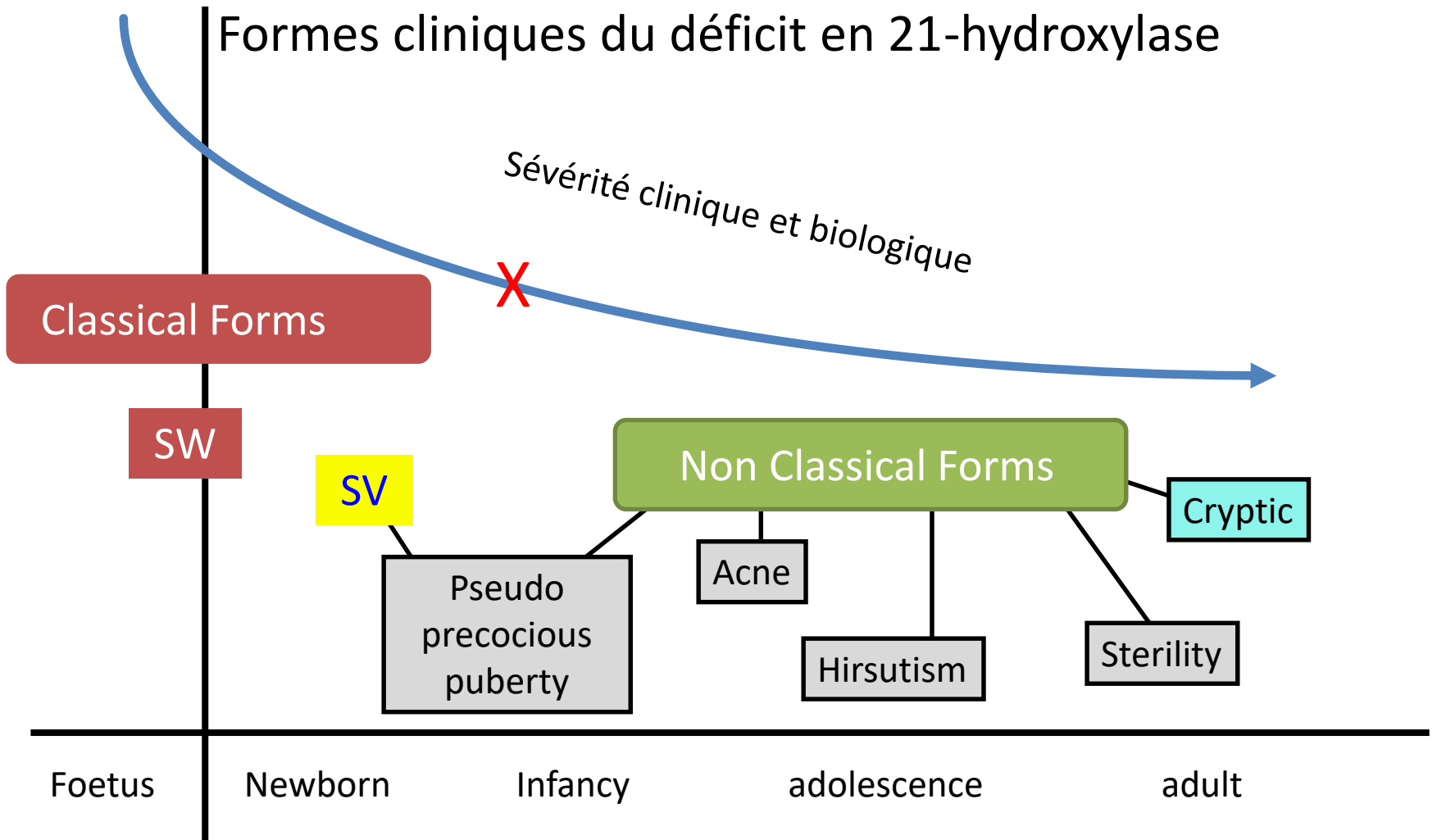
Δ4-Adione

Testo

ACTH

Renin Aldosterone

Formes cliniques du déficit en 21-hydroxylase



- **L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)**
 - La cause la plus fréquente : Déficit en 21-hydroxylase >95%
 - Déficit en 11-hydroxylase <5%
 - Déficit en 3 β -HSD2 <1%

Le déficit en 11-OHase

I/ Les sources de cholestérol

II/ Les différentes étapes de la stéroïdogénèse

III/ Exemples de déficits

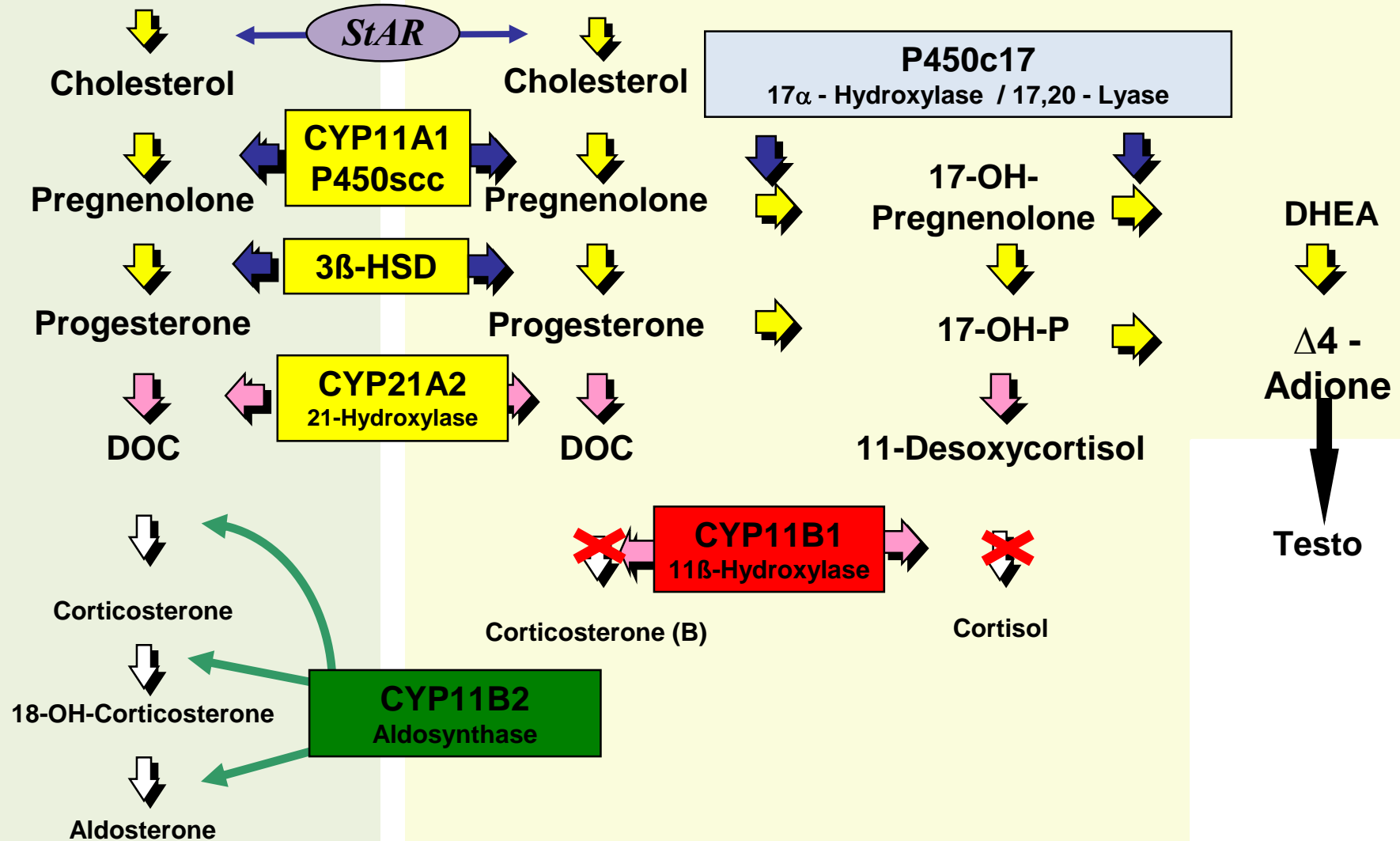
wooclap

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



Le déficit en 11-OHase

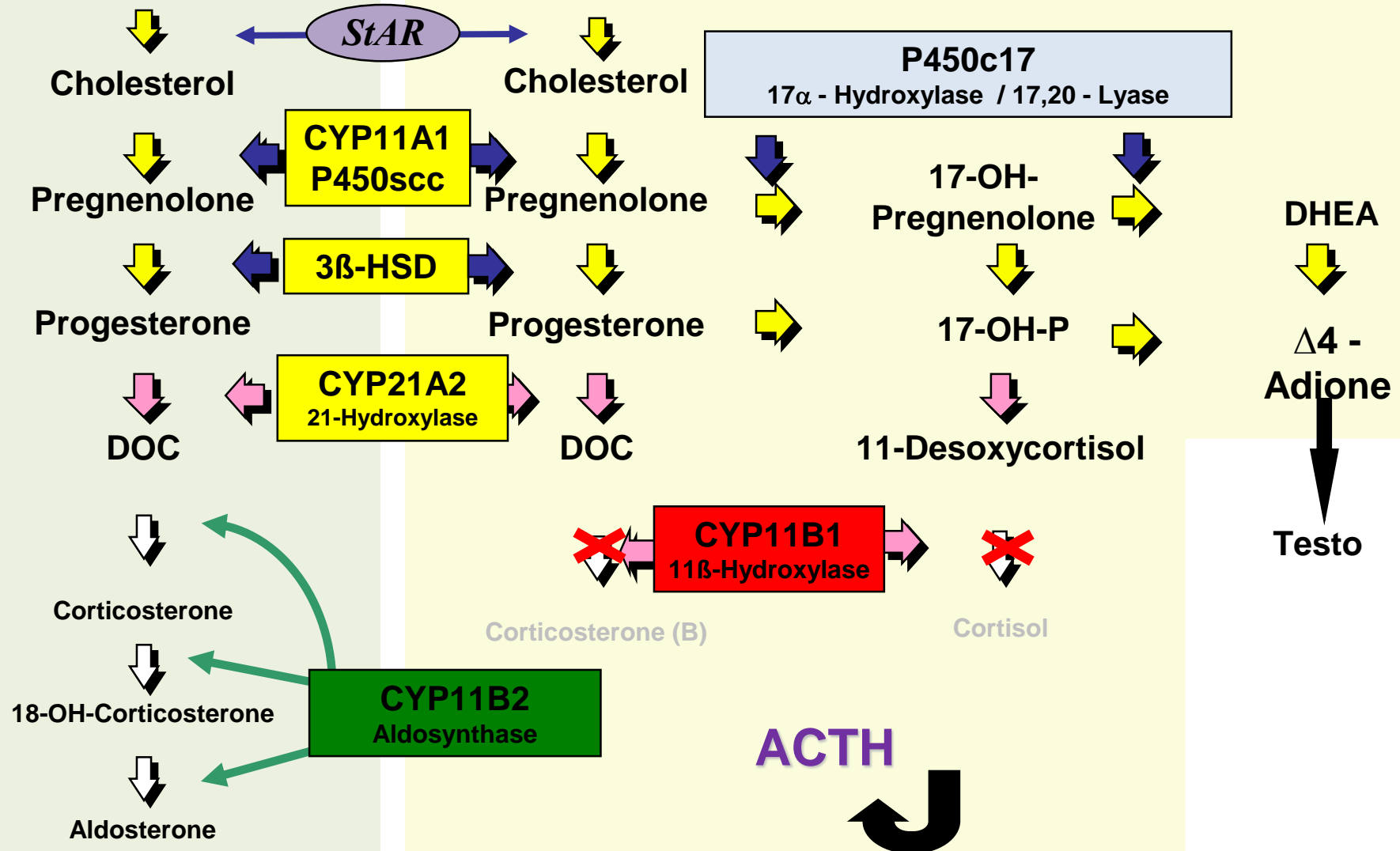
I/ Les sources de cholestérol
II/ Les différentes étapes de la stéroïdogénèse
III/ Exemples de déficits

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



Le déficit en 11-OHase

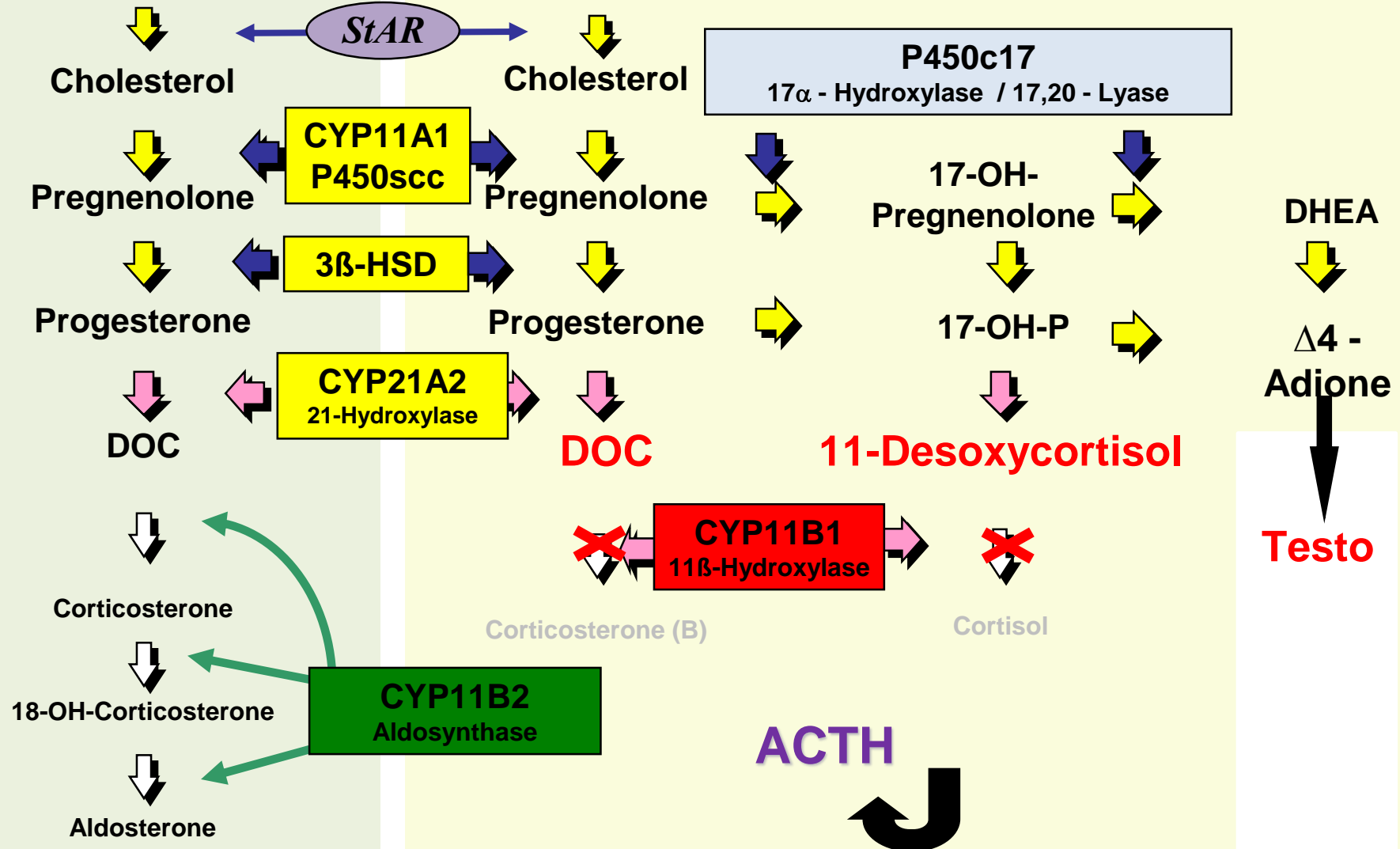
I/ Les sources de cholestérol
II/ Les différentes étapes de la stéroïdogénèse
III/ Exemples de déficits

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



Le déficit en 11-OHase

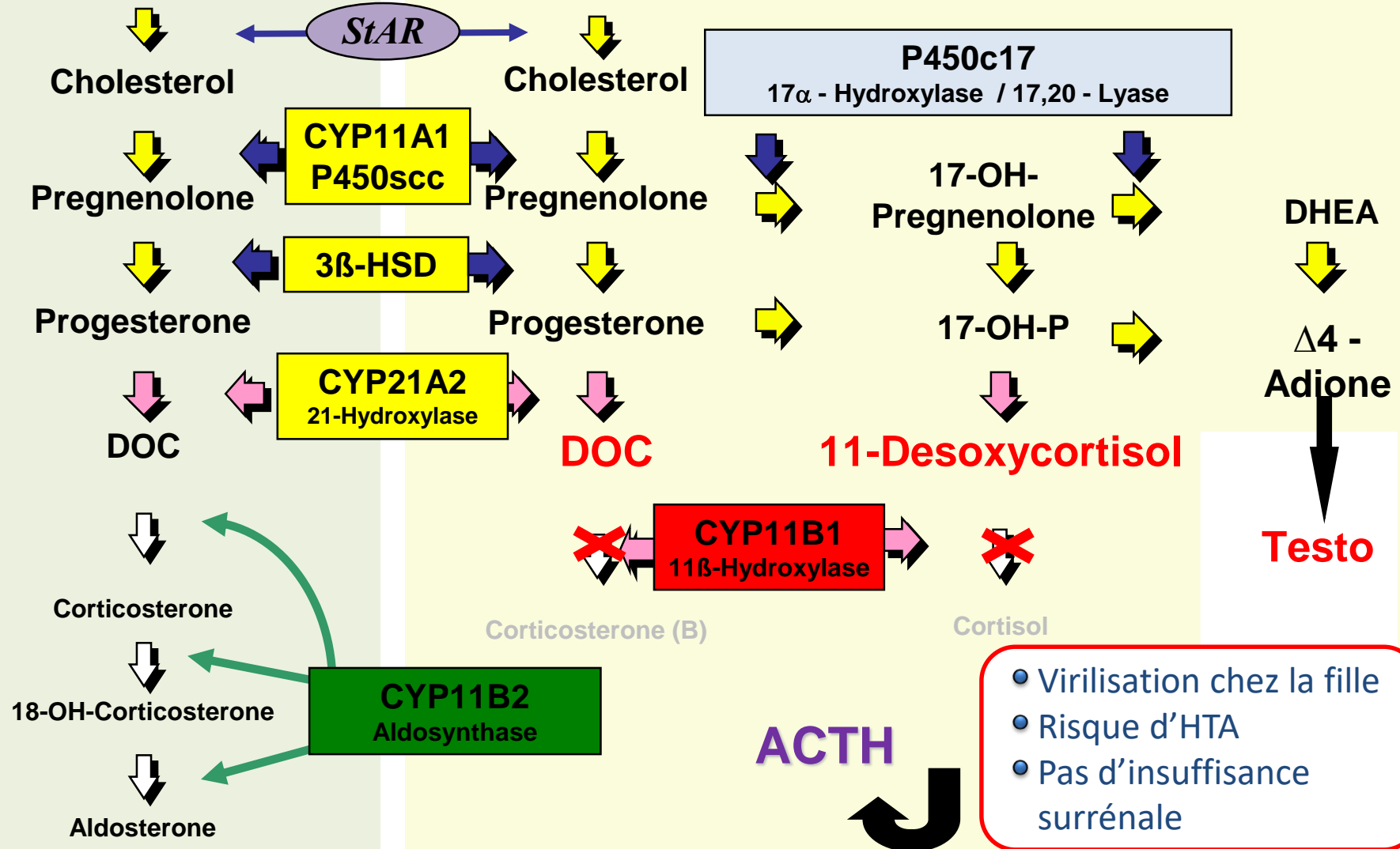
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes de la stéroïdogénèse
 III/ Exemples de déficits

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



- Virilisation chez la fille
- Risque d'HTA
- Pas d'insuffisance surrénale

Le **diagnostic clinique** devant

A la naissance, 46,XX DSD sans perte de sel et dépistage néonatal négatif

Cas ignoré à la naissance (élevé en garçons)

Chez les garçons, diagnostic plus tardif

Pseudo-puberté précoce chez les garçons

HTA à rénine basse

Tumeur surrénalienne à l'âge adulte (5 cas)

Le **diagnostic biologique** repose

- actuellement sur le 11-désoxycortisol , dosage difficile, Valeur supérieure à **20 ng/ml** (60 nmol/L) sous ACTH
- Apport du rapport **D4 / 17OHP > 1**

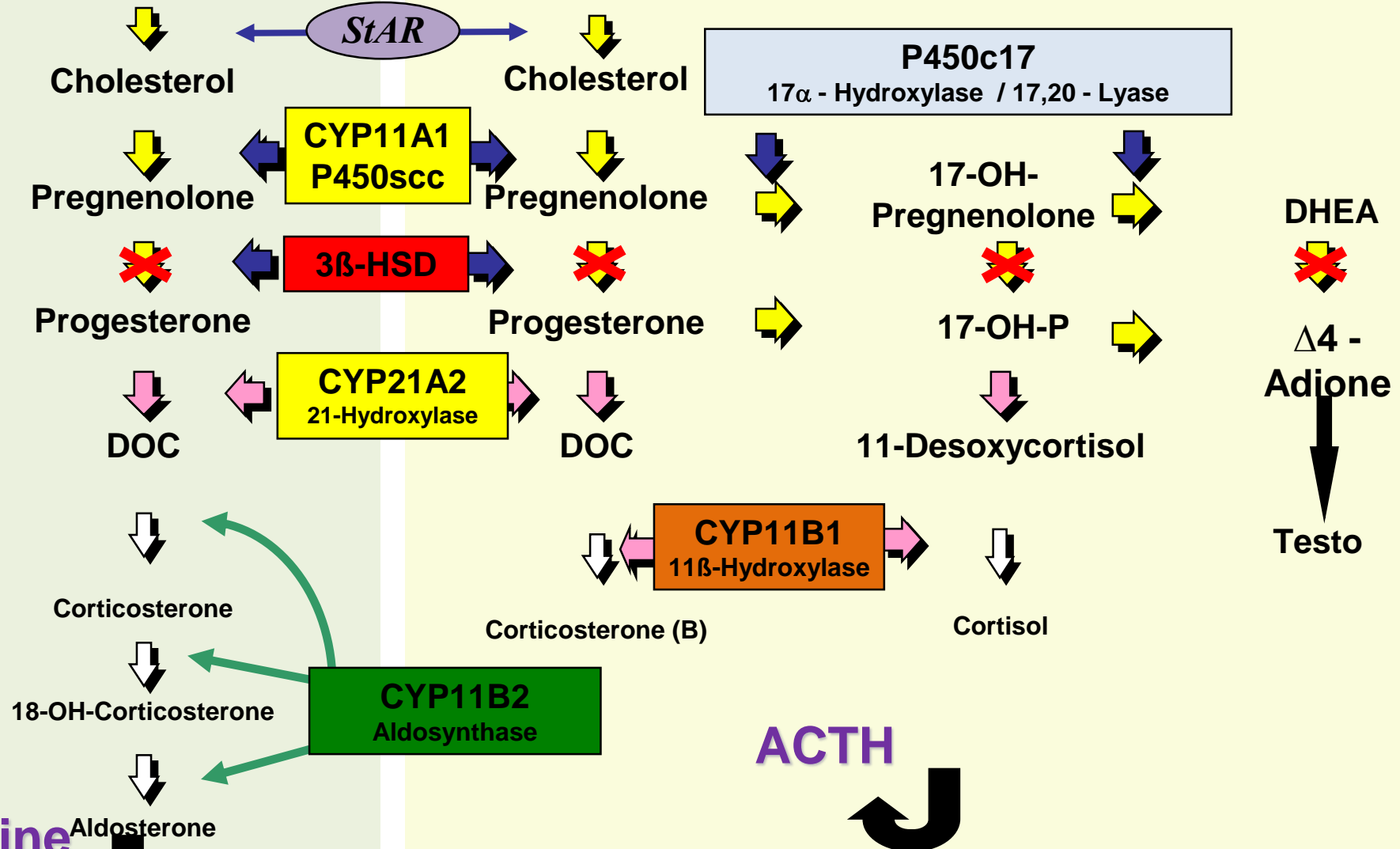
Déficit en 3β-HSD2

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



Rénine Aldosterone

ACTH

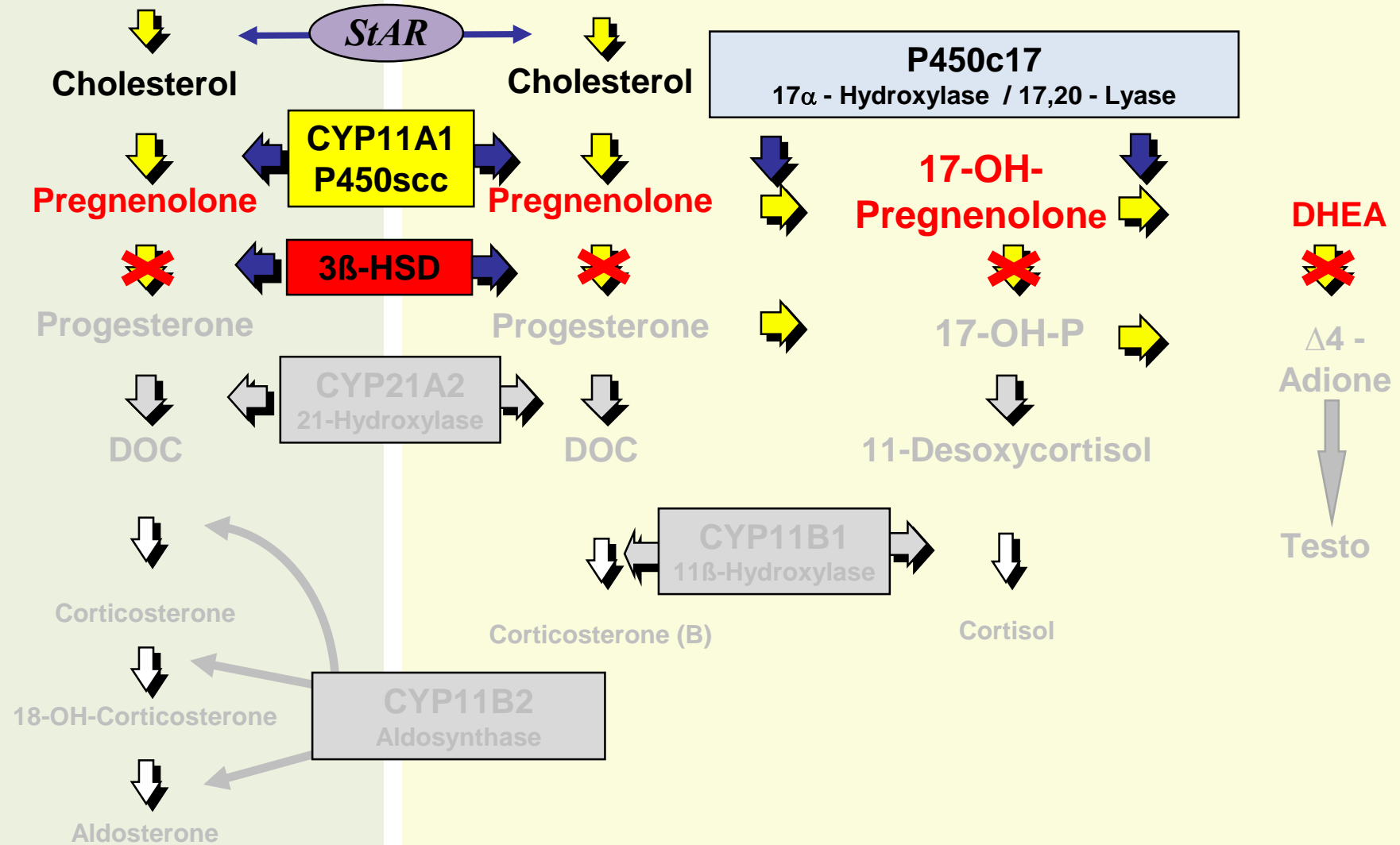
Déficit en 3β-HSD2

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



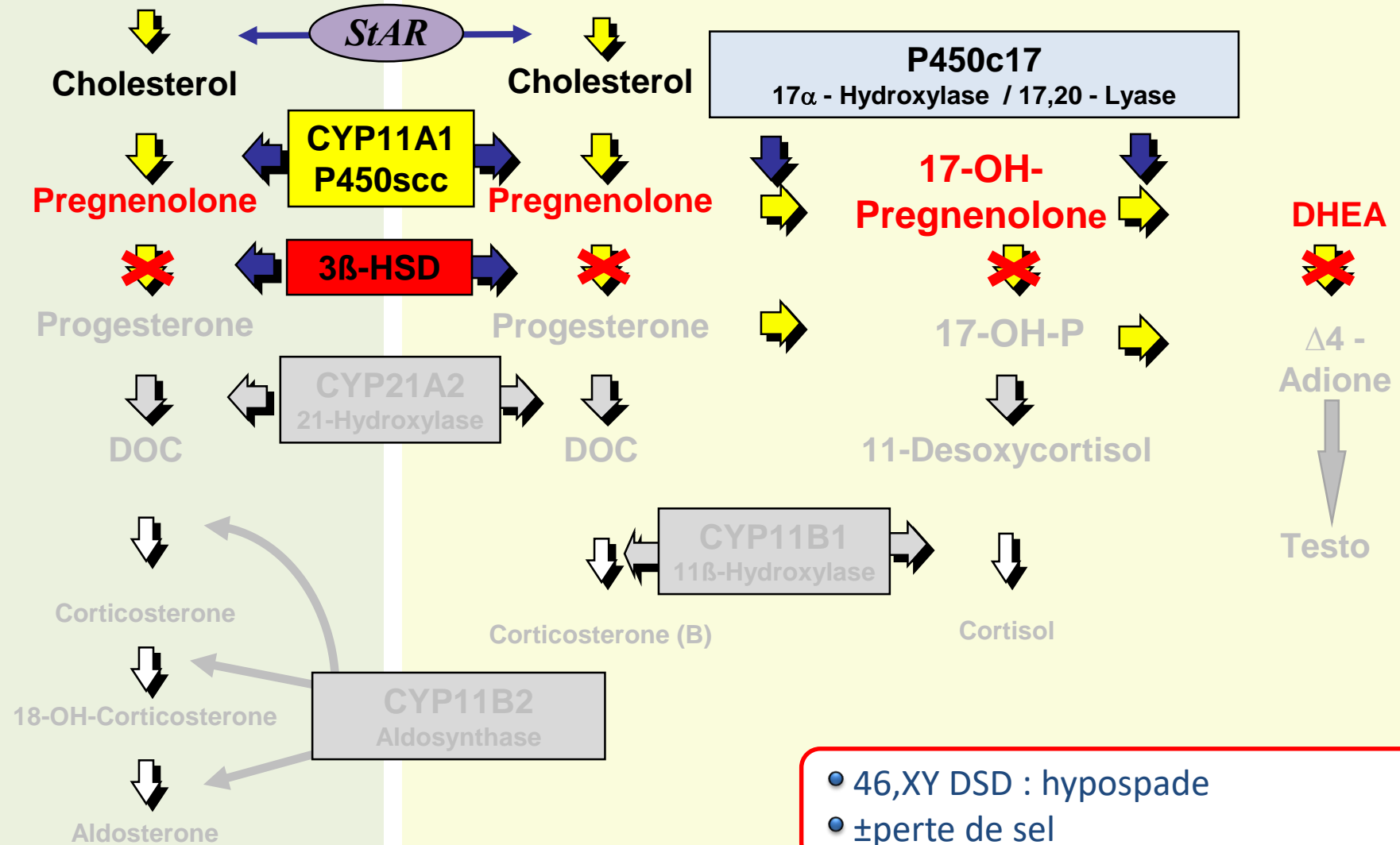
Déficit en 3β-HSD2

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



- 46,XY DSD : hypospade
- ±perte de sel

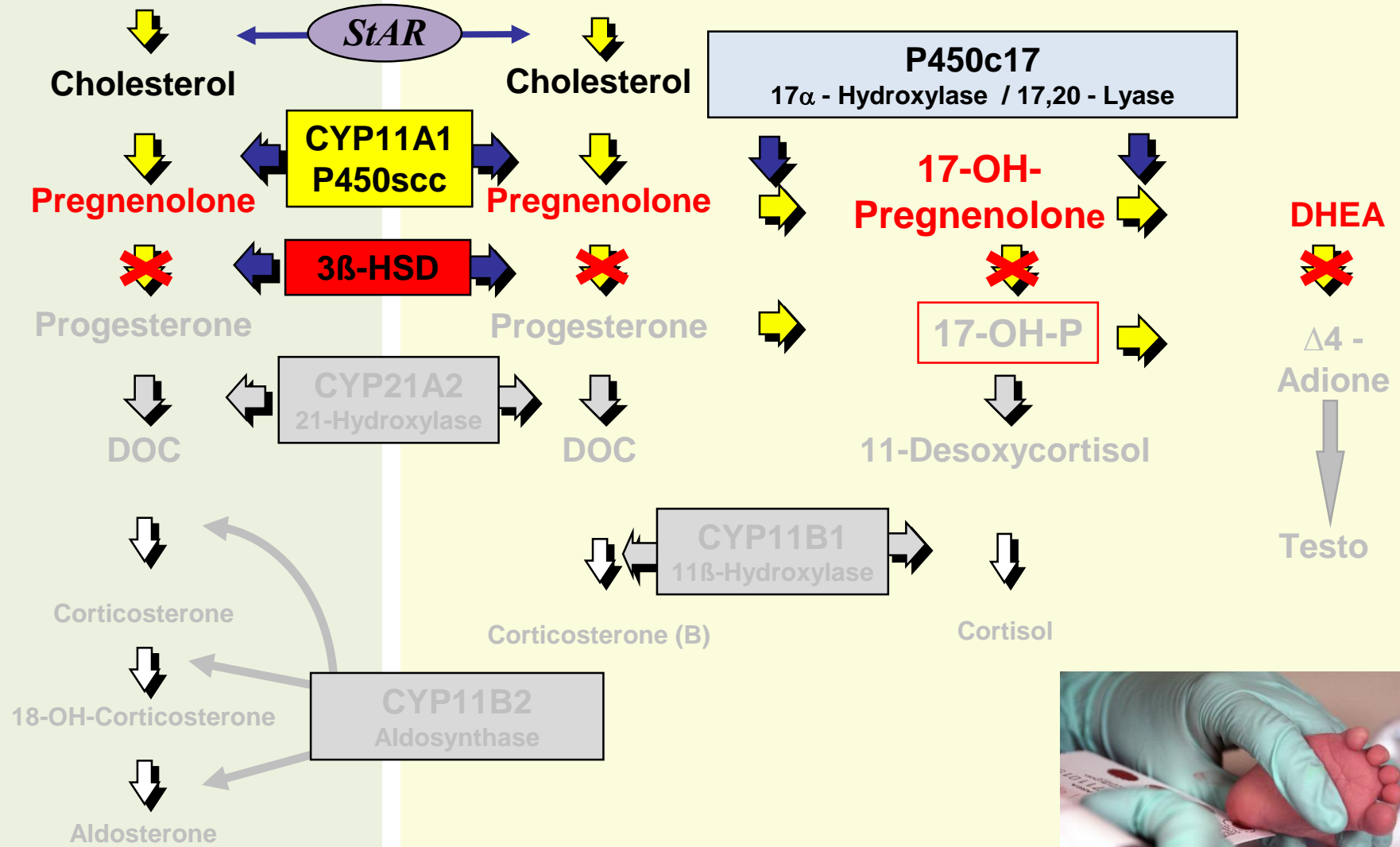
Déficit en 3β-HSD2

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



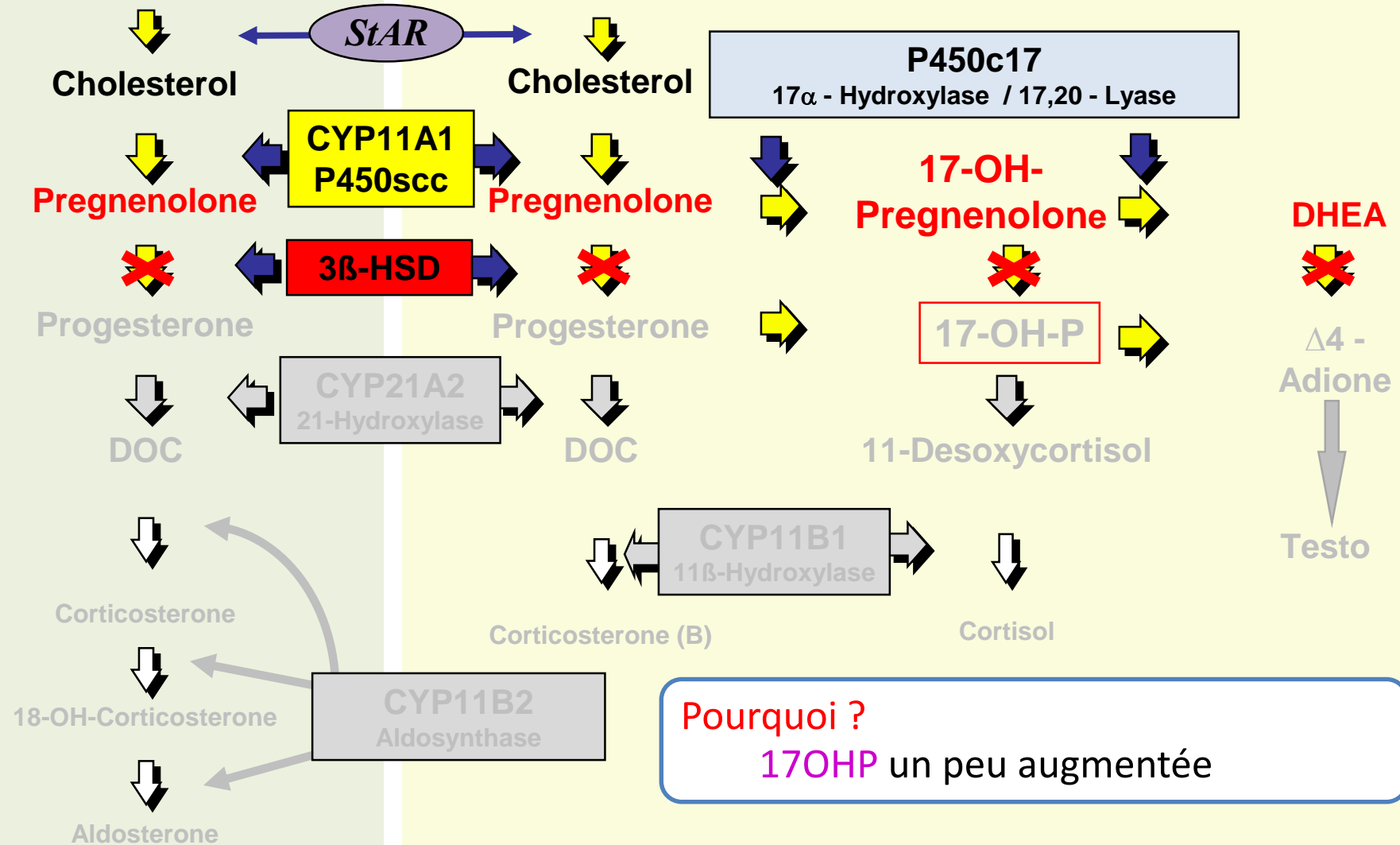
Déficit en 3β-HSD2

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



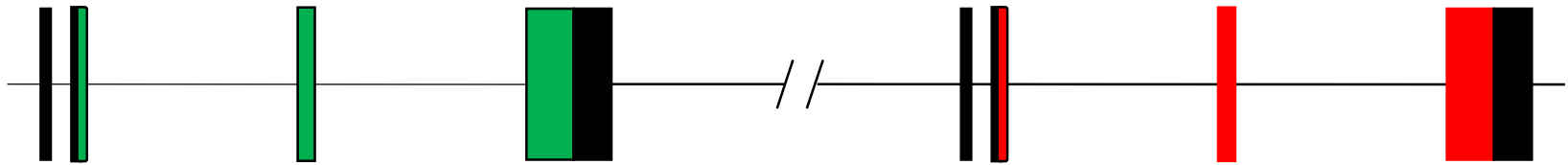
HSD3B1 / HSD3B2

2 gènes « 3 β -hydroxystéroïde deshydrogénase » chez l'homme

région p13 du chromosome 1

HSD3B1
(7,8 kb)

HSD3B2
(7,8 kb)



cDNA: 1,1 kb

cDNA: 1,1 kb

Protéine HSD3B1
(372 aa)

Protéine HSD3B2
(371 aa)

*enzyme des tissus périphériques
placenta*

enzyme des surrénales et gonades

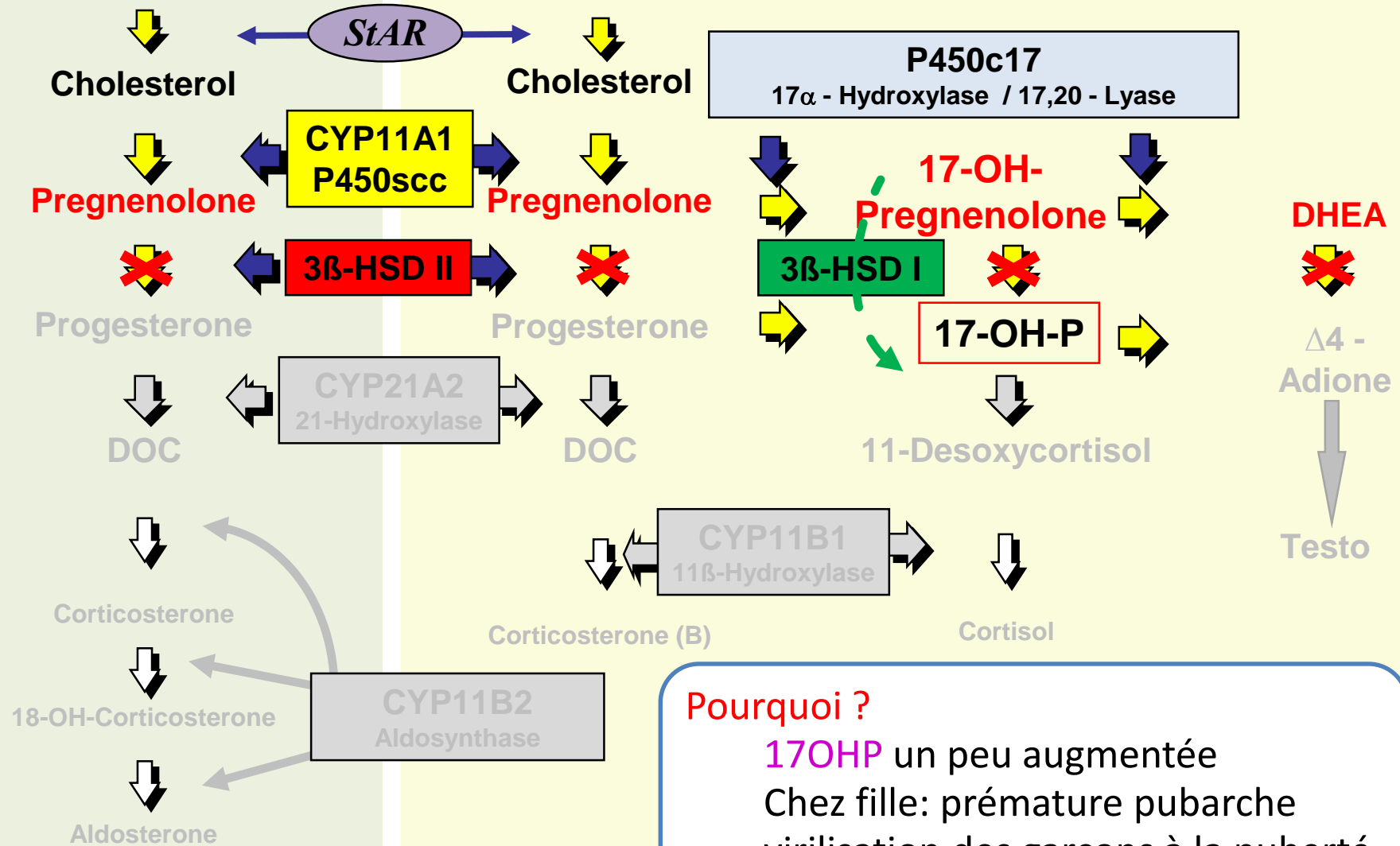
Déficit en 3β-HSD2

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



Pourquoi ?

17OHP un peu augmentée

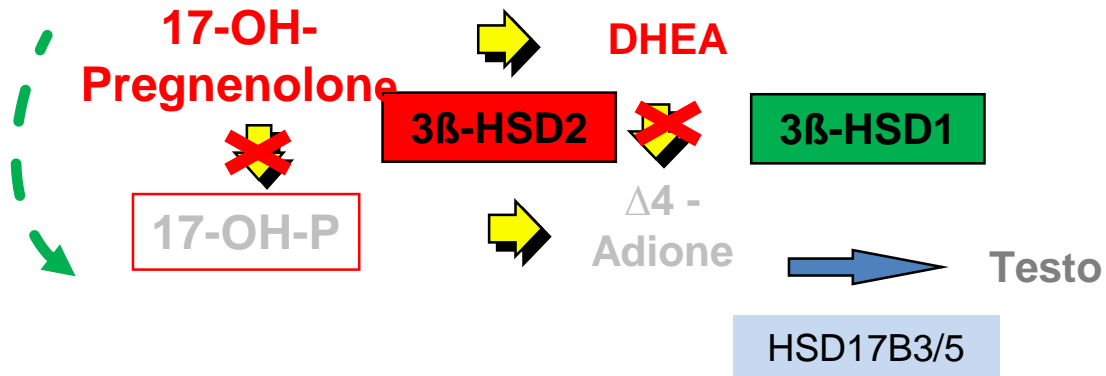
Chez fille: prématuration pubarche

virilisation des garçons à la puberté

Déficit en 3 β -HSD2

Zona Fasciculata and Reticularis

En périphérie



+ croisement réactionnel selon les méthodes de dosages

- **L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)**
 - La cause la plus fréquente : Déficit en 21-hydroxylase >95%
 - Déficit en 11-hydroxylase <5%
 - Déficit en 3 β -HSD2 <1%
- **Les hyperplasies congénitales lipoïdes des surrénales (HCLS)**

- **L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)**
 - La cause la plus fréquente : Déficit en 21-hydroxylase >95%
 - Déficit en 11-hydroxylase <5%
 - Déficit en 3 β -HSD2 <1%
- **Les hyperplasies congénitales lipoïdes des surrénales (HCLS)**
- **Le déficit isolé en minéralocorticoïde par déficit en aldostérone synthase**

Le déficit en aldosynthase

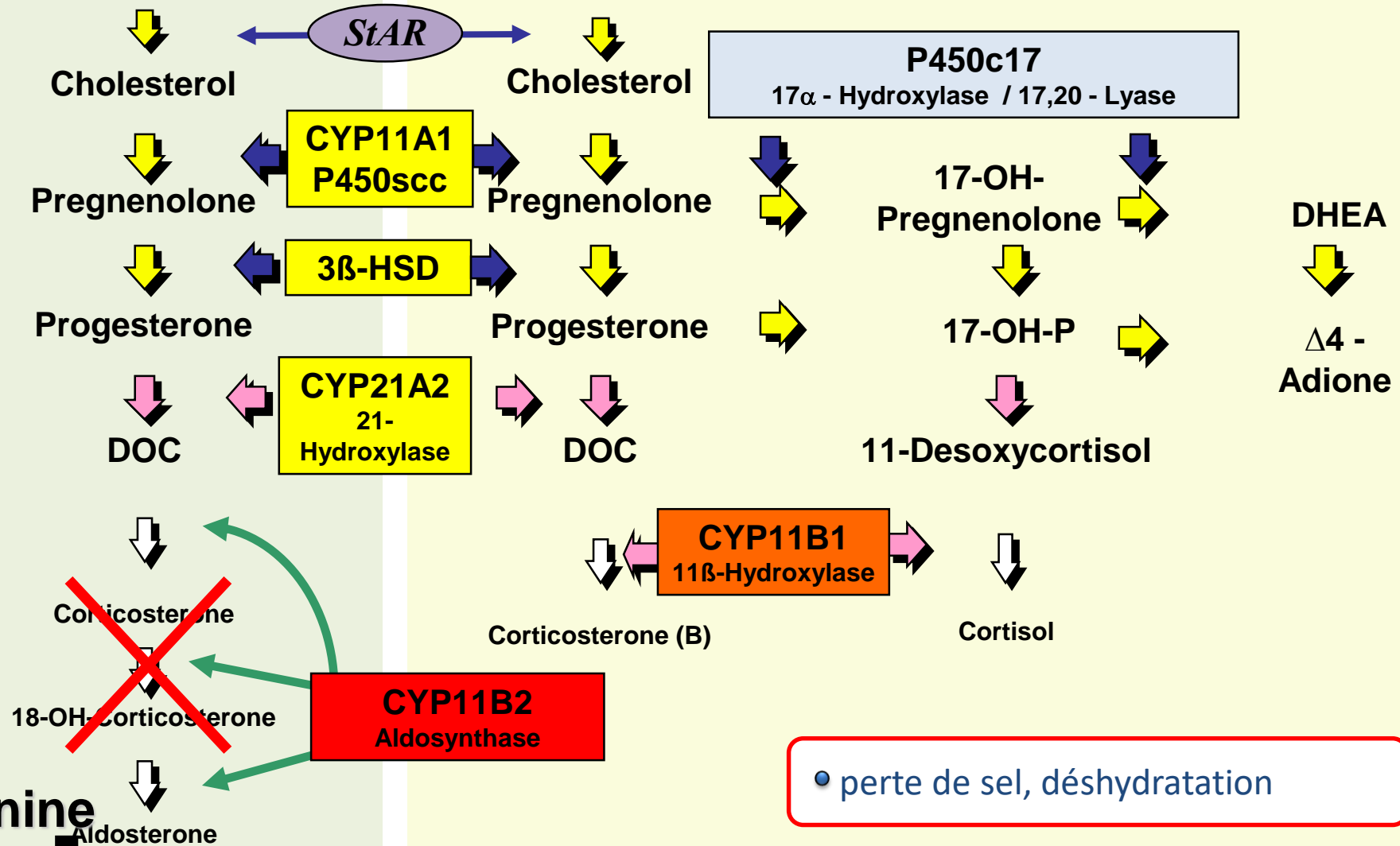
I/ Les sources de cholestérol
II/ Les différentes étapes de la stéroïdogénèse
III/ Exemples de déficits

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



• perte de sel, déshydratation

Rénine

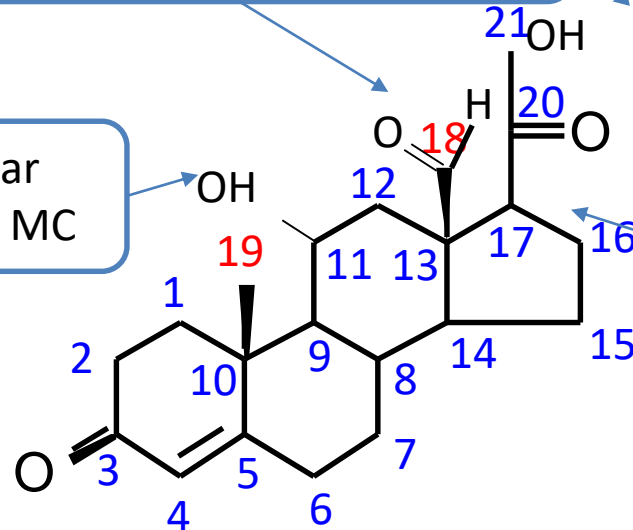
Take home messages

- Source: cholestérol
- Mitochondrie et RE
- C21, C19, C18
- Cyp450 , HSD

Groupe 18 aldéhyde
protège contre l'action 11 β HSD

Groupe OH en C21
pour une activité MC et
une activité forte en GC

Groupe 11-ceto (convertit par
HSD11B2) inactive les GC et MC



délétion des C20 C21 et
introduction d'une fonction
oxygénée en C17
Activité des stéroïdes sexuels

Groupe 3-céto + $\Delta 4$
nécessaire à l'activité MC, GC , P et androgènes

Take home messages

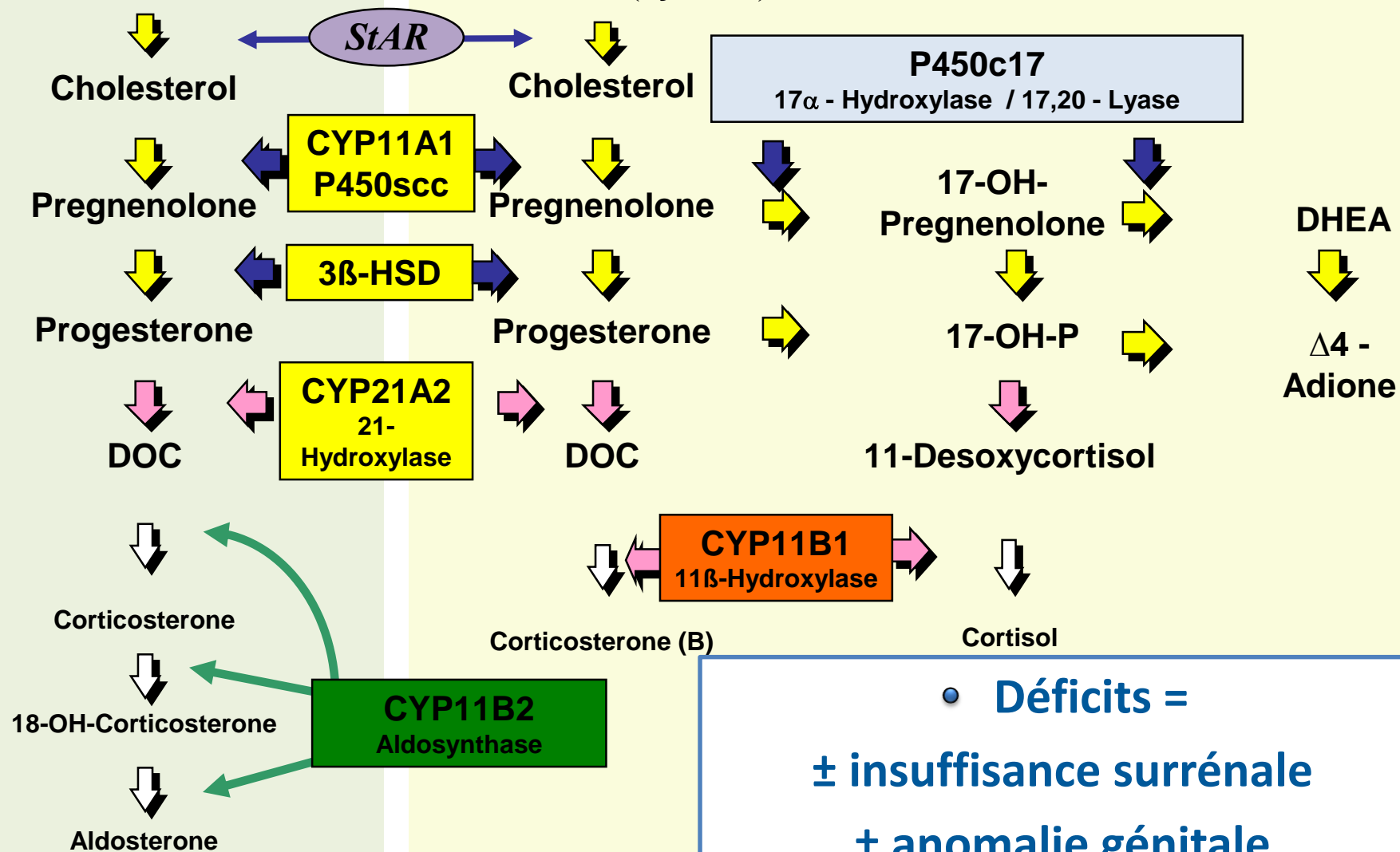


Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



• **Déficits =**
 \pm insuffisance surrénale
 \pm anomalie génitale

Abréviations

- Δ 4-Adione Δ 4 – androstènedione
- ACTH adrénocorticotrophine
- CYP450 cytochrome P450
- DHEA Déhydroépiandrostérone
- DHT dihydrotestostérone
- DOC 11-déoxycorticostérone
- DSD disorders of sex development
- HCS hyperplasie congénitale des surrénales
- HSD hydroxystéroïdes déshydrogénases
- HTA hypertension artérielle
- POR P450 oxydo reductase
- RE réticulum endoplasmique
- ZF zone fasciculée
- ZG zone glomérulée
- ZR zone réticulée

Des questions ...