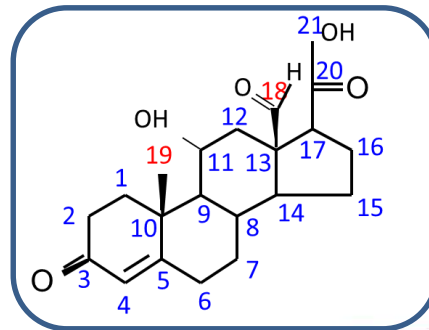


La stéroïdogénèse et ses pathologies

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



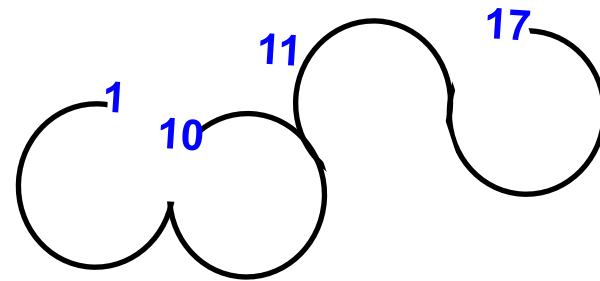
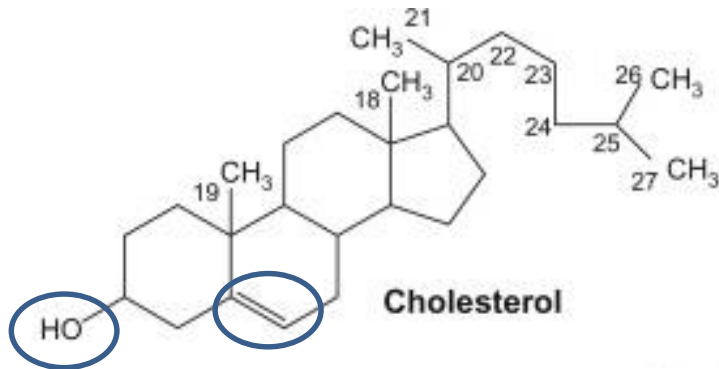
100 %



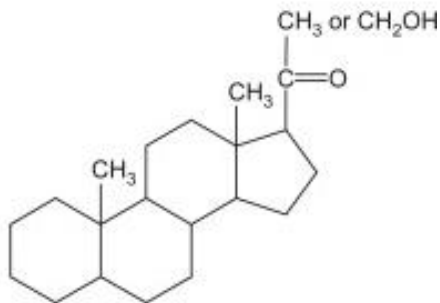
0



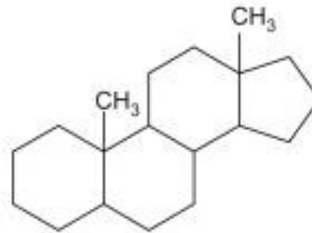
- La structure du cholestérol



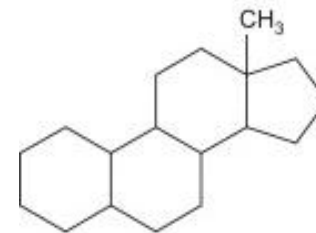
- Noyau perhydrocyclopentanophénanthrène = stérane



pregnane C21
Progestagènes
corticoïdes



Androstane C19
androgènes

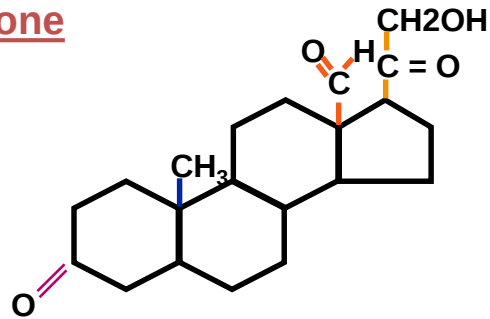


Oestrane C18
estrogènes

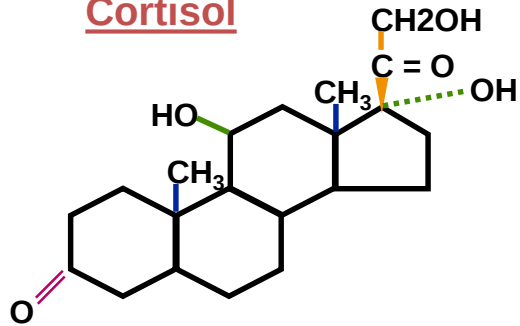
Hormones stéroïdiennes

cortico-surrénales

Aldostérone

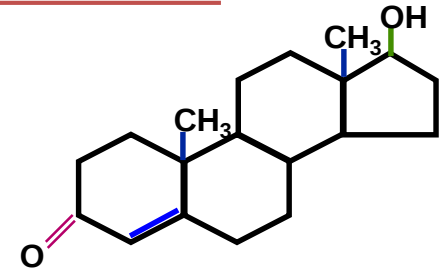


Cortisol



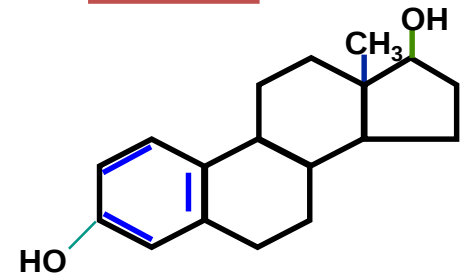
testicules

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

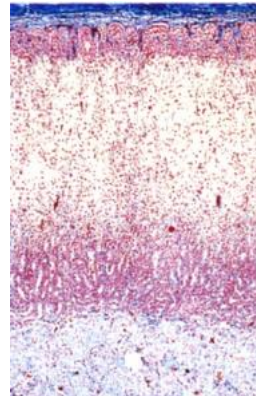
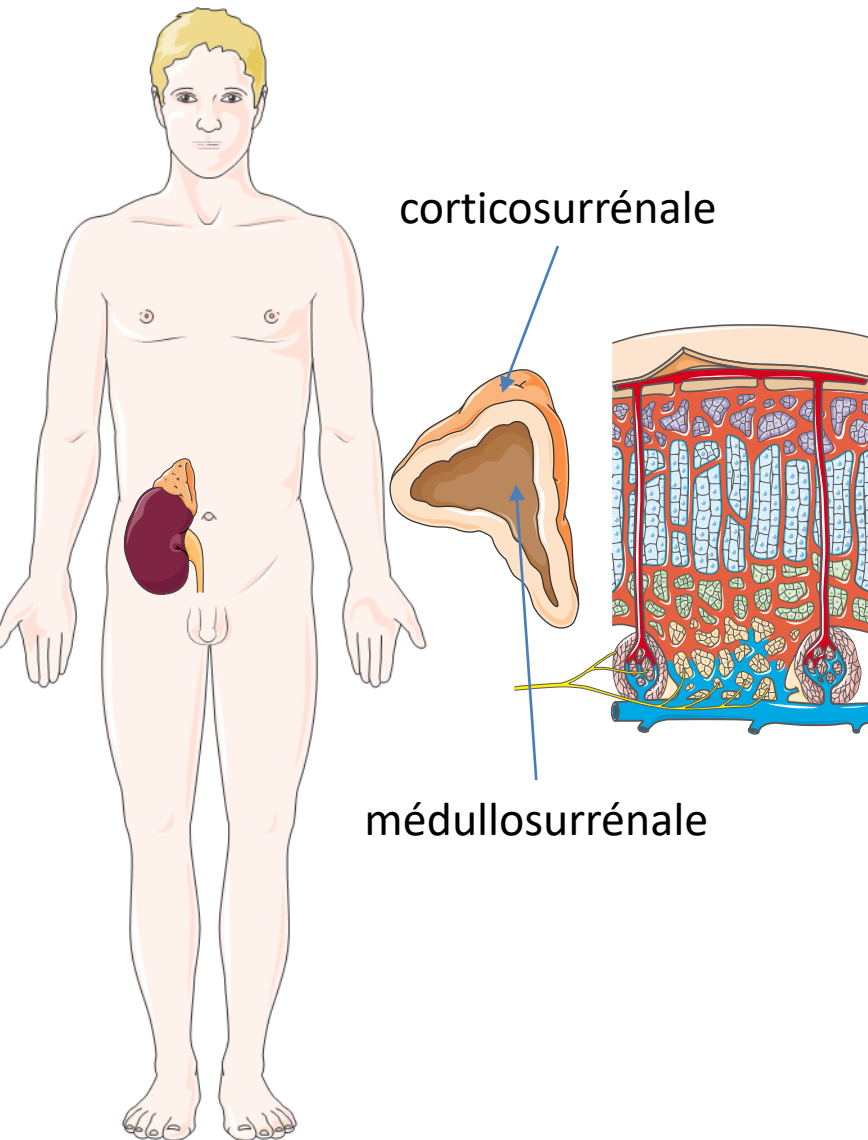
1

Connectez-vous sur
www.wooclap.com/STEROIDO

2

Vous pouvez participer

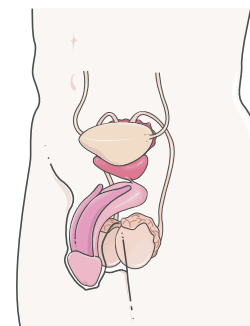
Le lieu de la biosynthèse



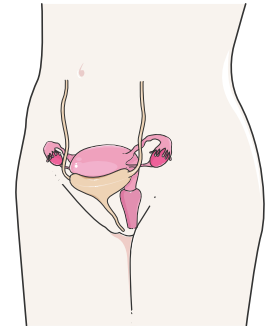
ZONA GLOMERULOSA
Minéralocorticoïdes (Aldo)

ZONA FASCICULATA
Glucocorticoïdes (cortisol)

ZONA RETICULARIS
Androgènes (DHEA)



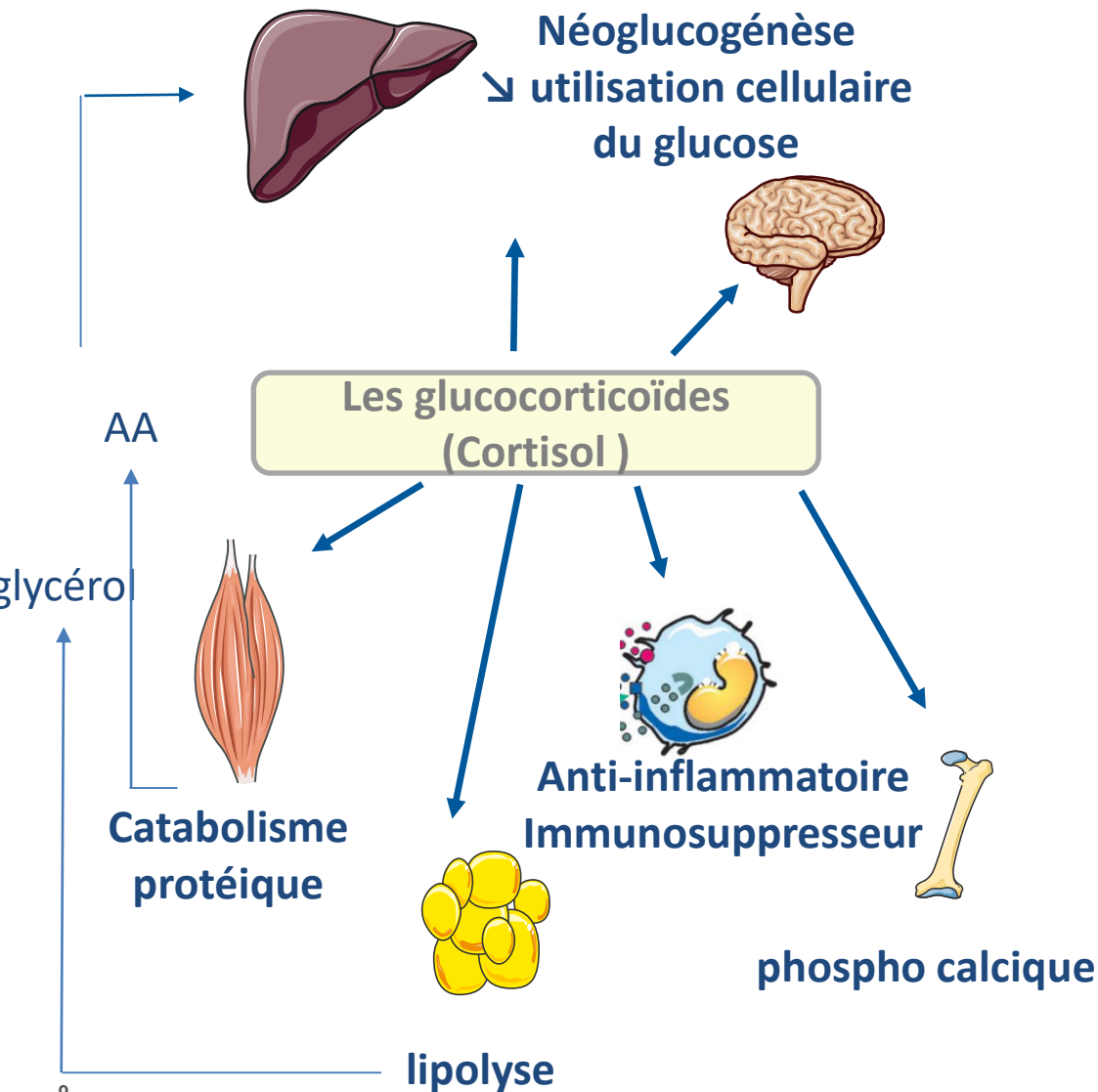
Testosterone
DHT



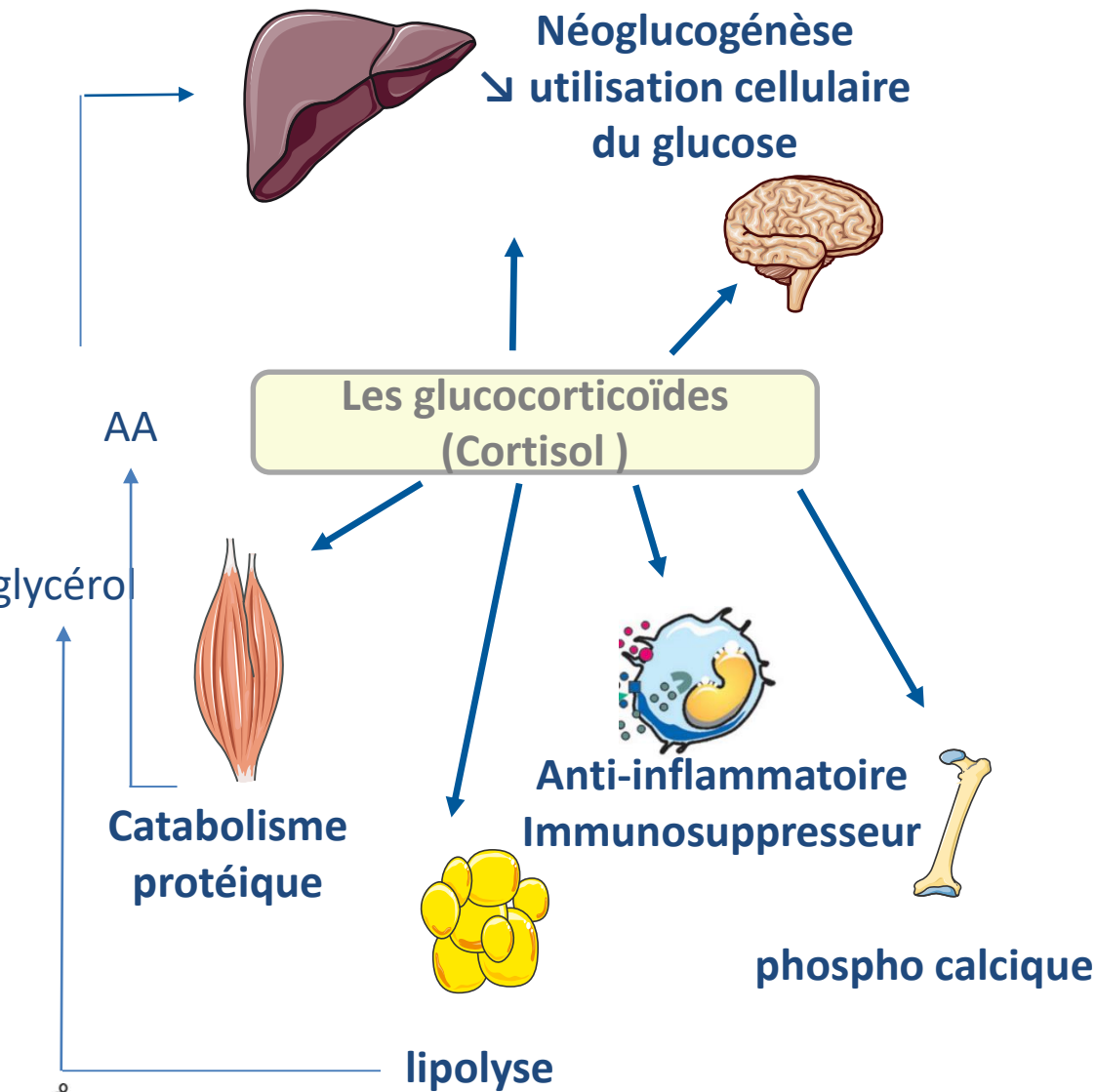
Estradiol

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

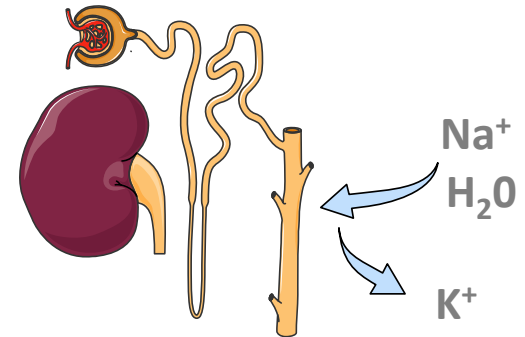
Des effets pléiotropes



Leur rôle

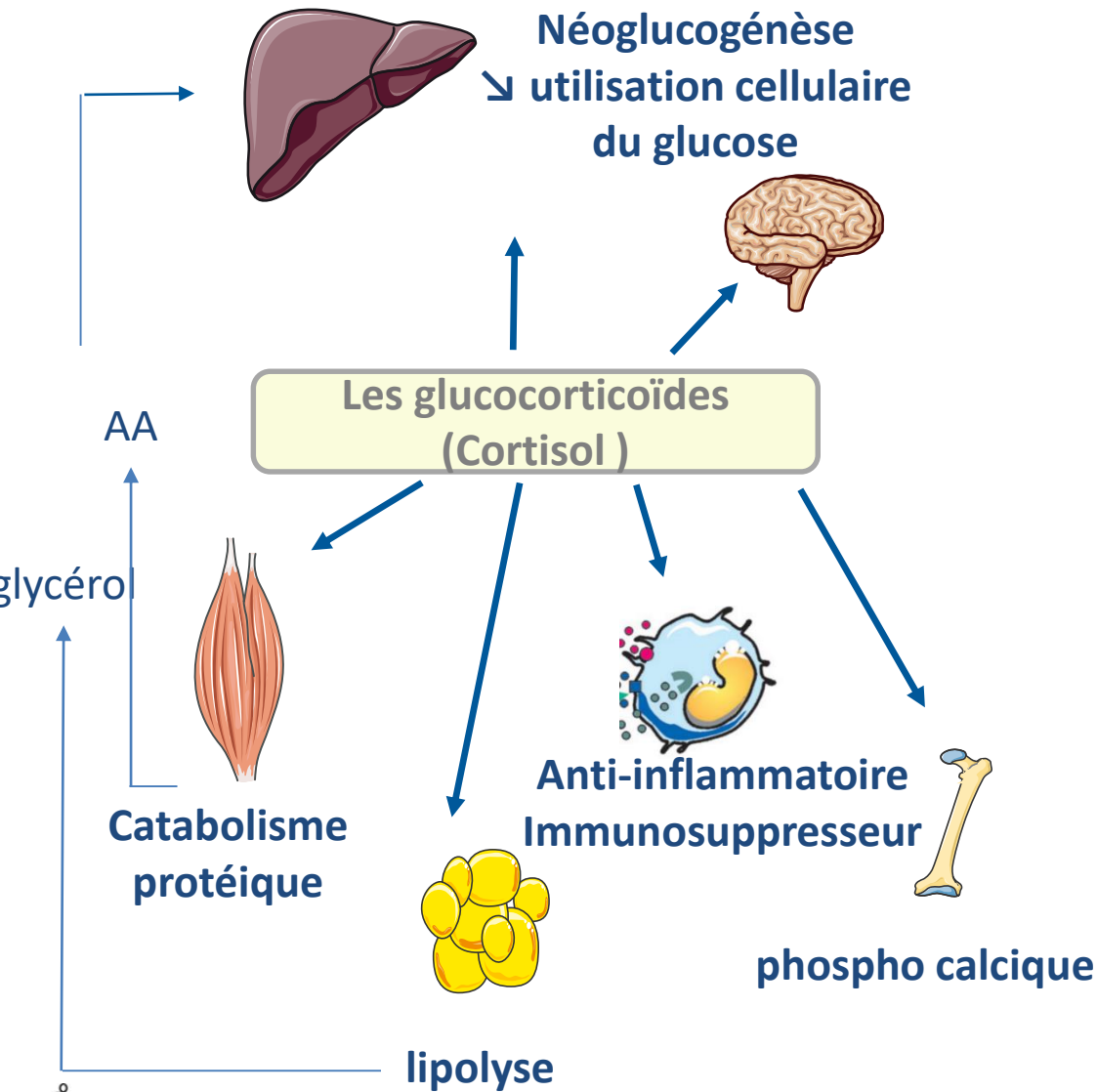


Les minéralocorticoïdes (aldostérone)

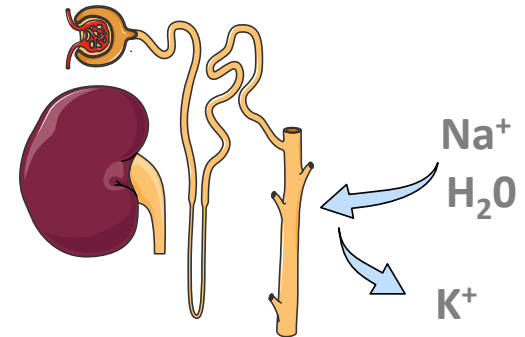


Équilibre hydro minéral
- Pression Arteriel

Leur rôle



Les minéralocorticoïdes (aldostérone)



Équilibre hydro minéral
- Pression Arteriel

Les stéroïdes sexuels

Les progestagènes

Les androgènes (DHEAS, T)

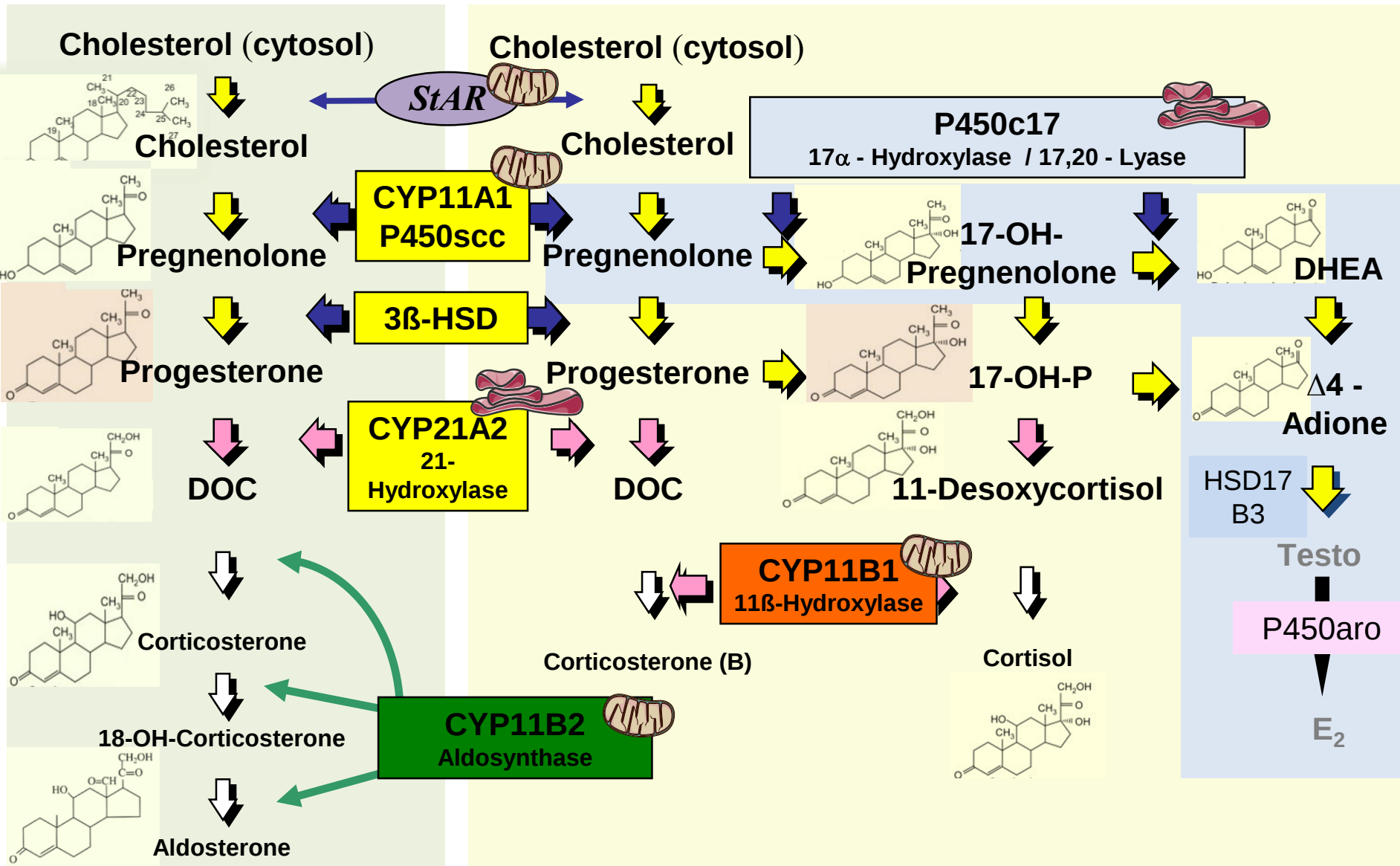
Les estrogènes

Caractères sexuels IIr,
reproduction,
grossesse
développement osseux

La stéroïdogénèse

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



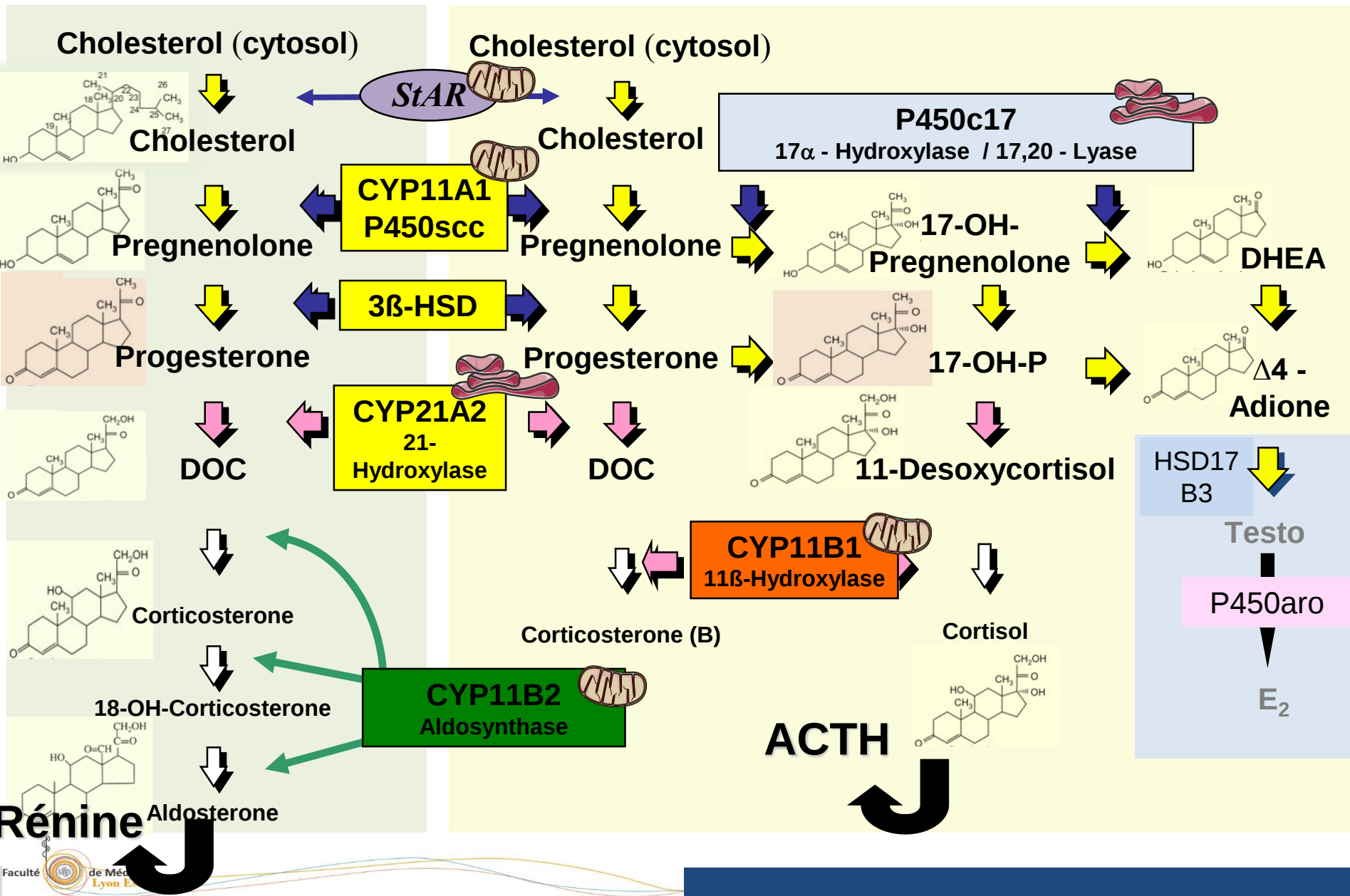
C21

C19

La stéroïdogénèse

Zona Glomerulosa

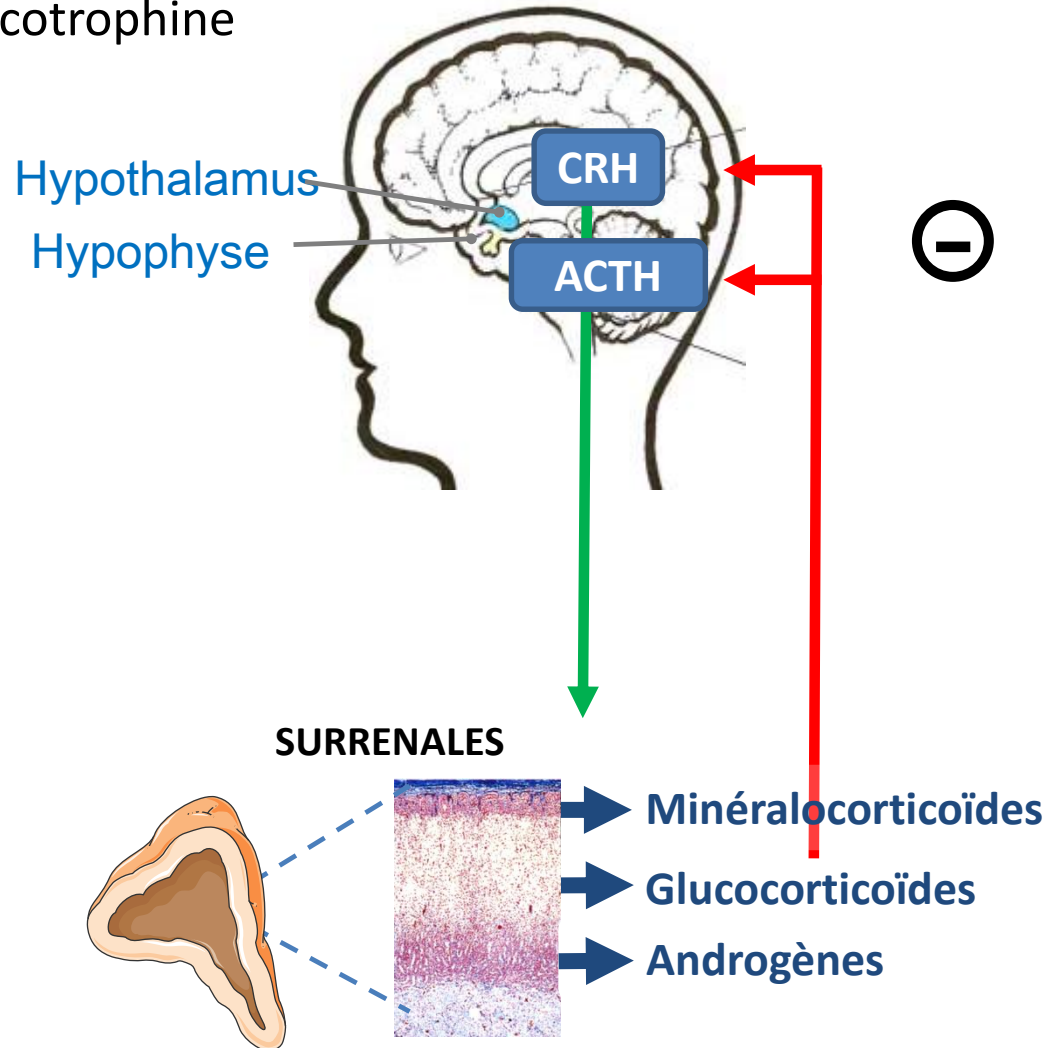
Zona Fasciculata and Reticularis



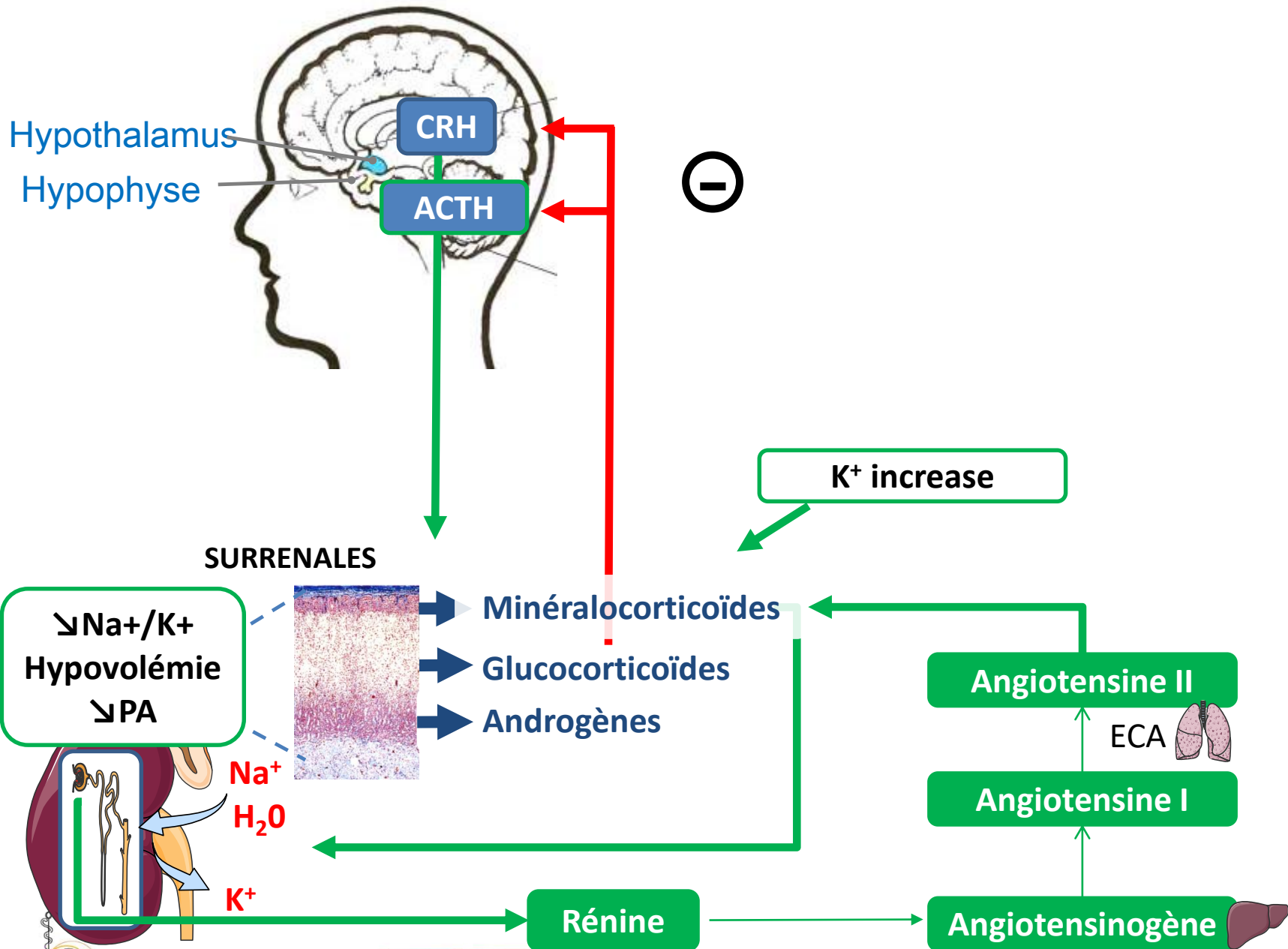
Régulation: l'axe hypothalamo- hypophysaire

CRH= corticotropin releasing hormone

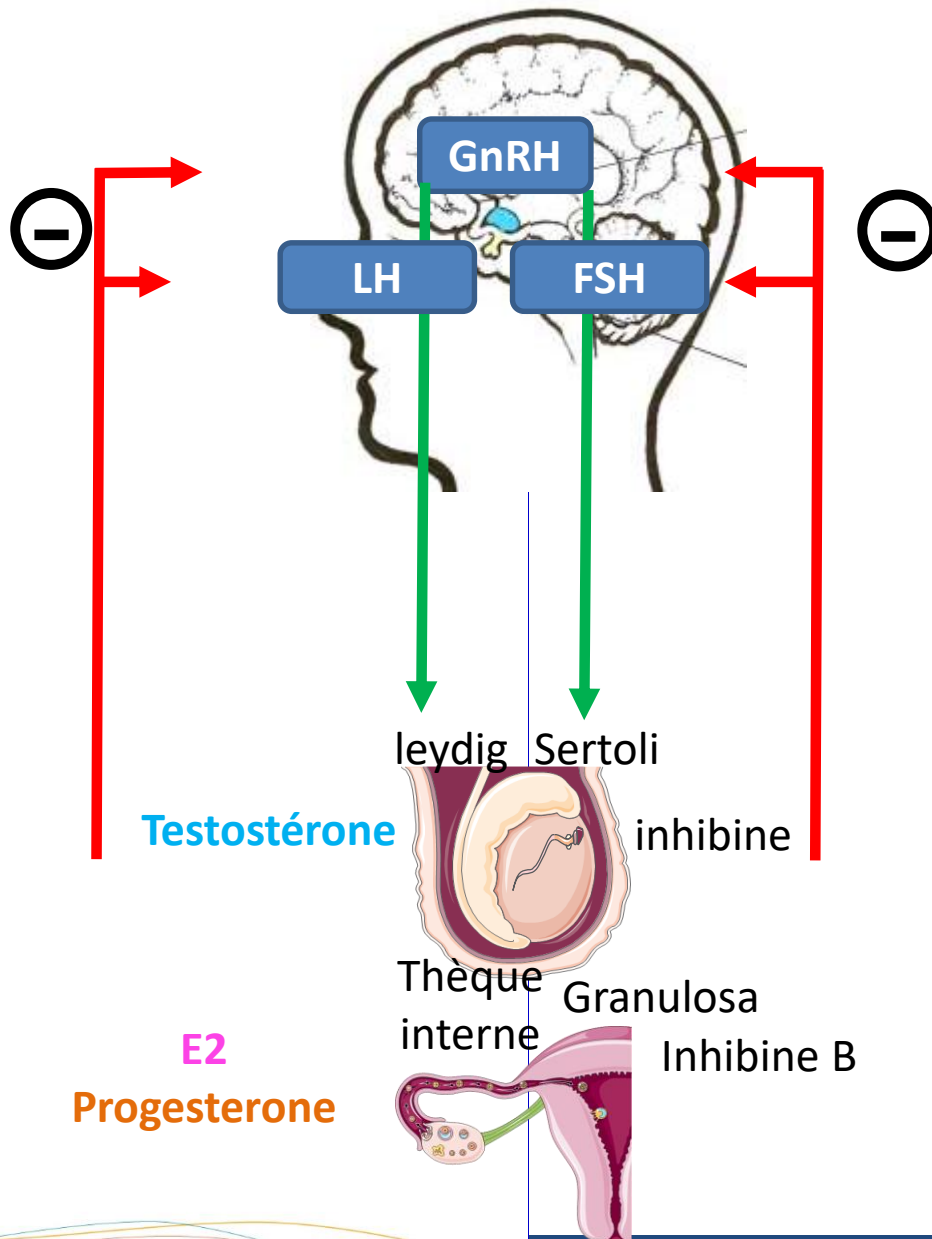
ACTH = adrénocorticotrophine



Régulation: Le système rénine angiotensine



Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire testicule / ovarien



Premières étapes de la stéroïdogénèse

I/Introduction

II/ Les différentes étapes

III/Exemples de déficits

1. Les premières étapes

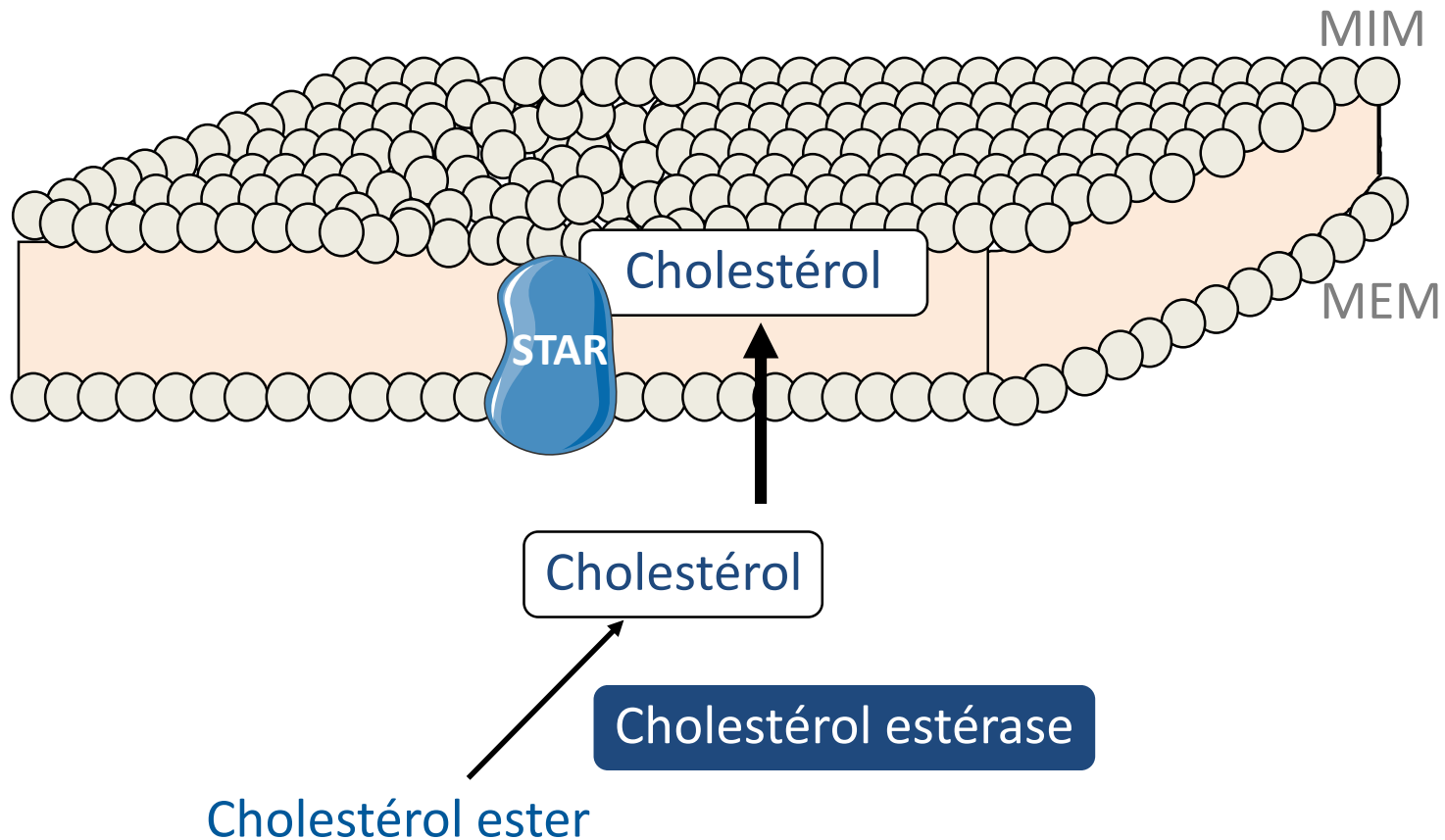
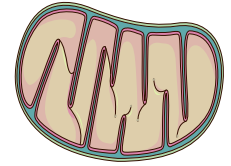
2. La 17-hydroxylation

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

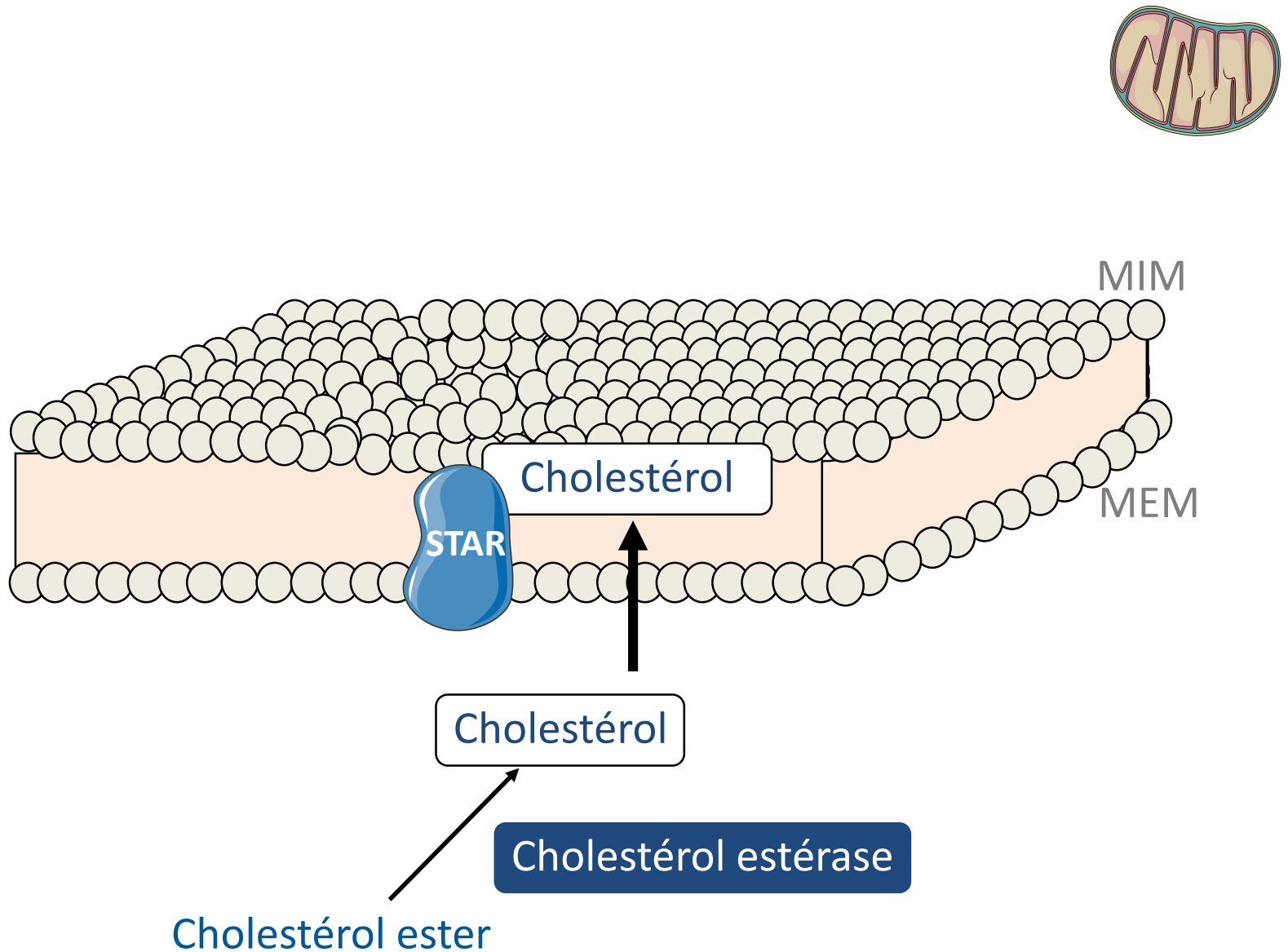
1. Les premières étapes

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

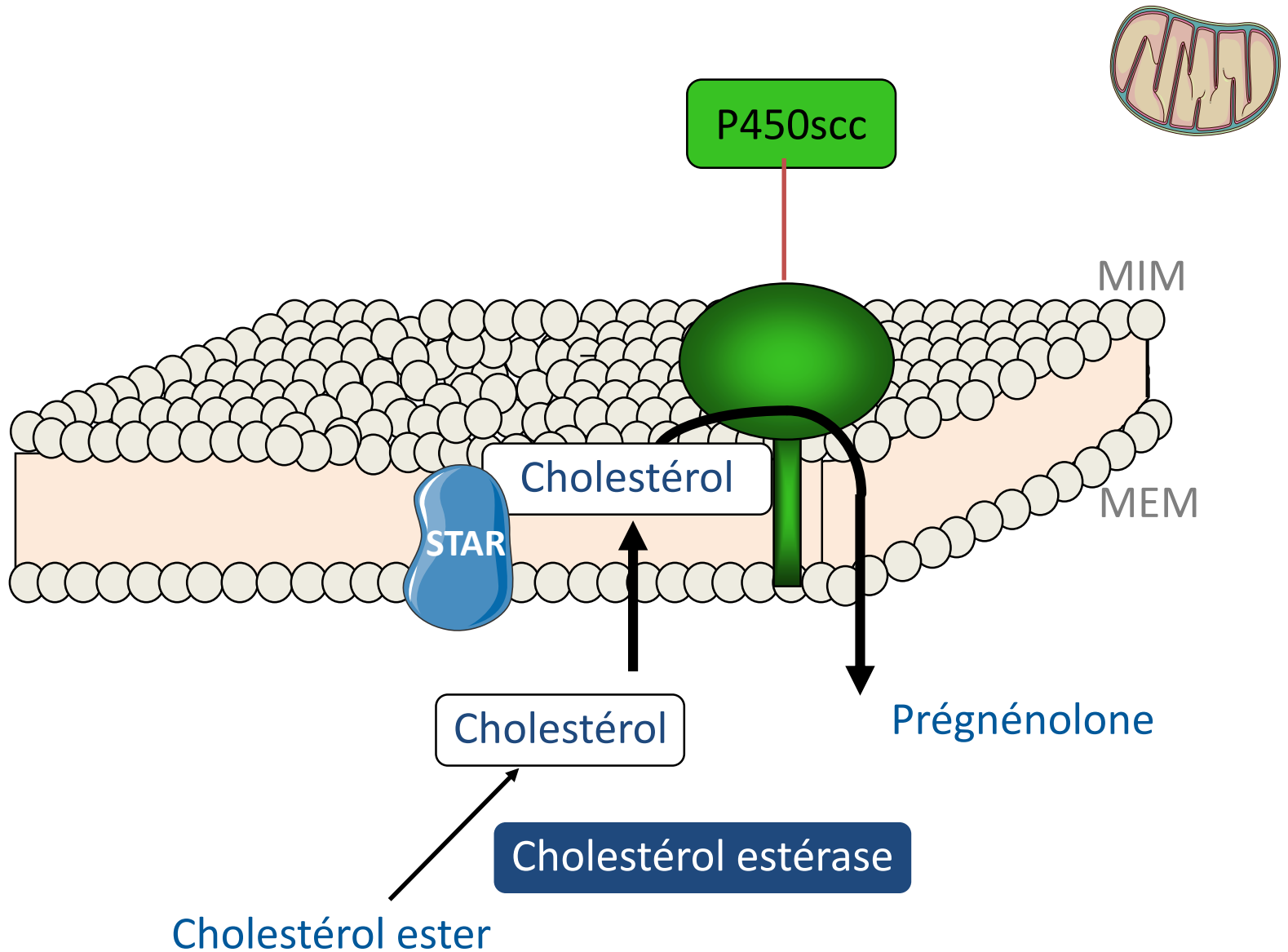
1. Les premières étapes

2. La 17-hydroxylation

3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

5. La 17,20 lyase



Premières étapes de la stéroïdogénèse

I/ Les sources de cholestérol

II/ Les différentes étapes

III/ Exemples de déficits

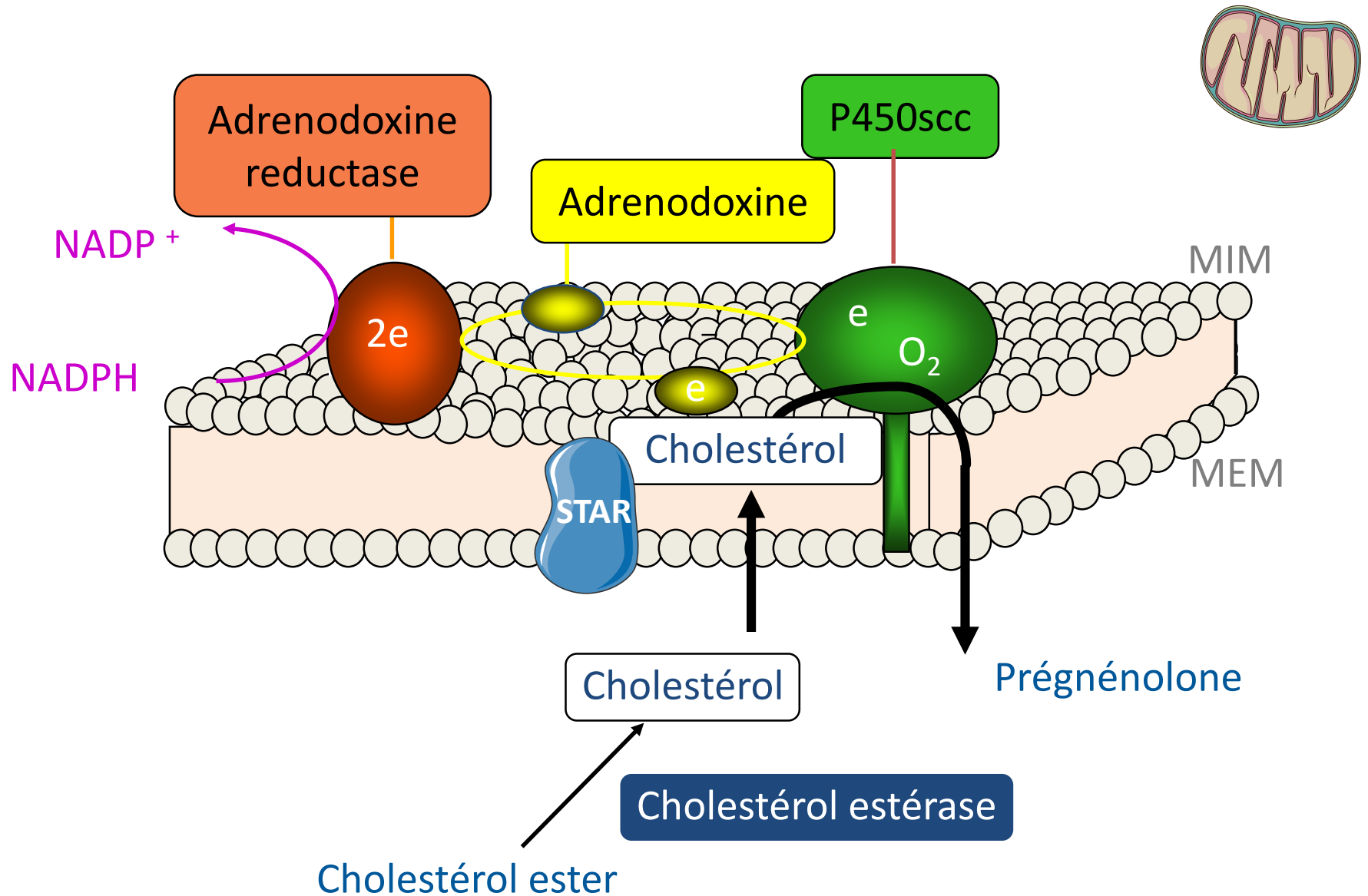
1. Les premières étapes

2. La 17-hydroxylation

3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

5. La 17,20 lyase



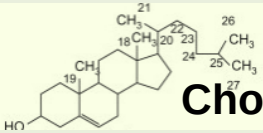
Premières étapes : transfert à la mitochondrie

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 (cytosol)



Cholesterol

Zona Fasciculata and Reticularis

Premières étapes:

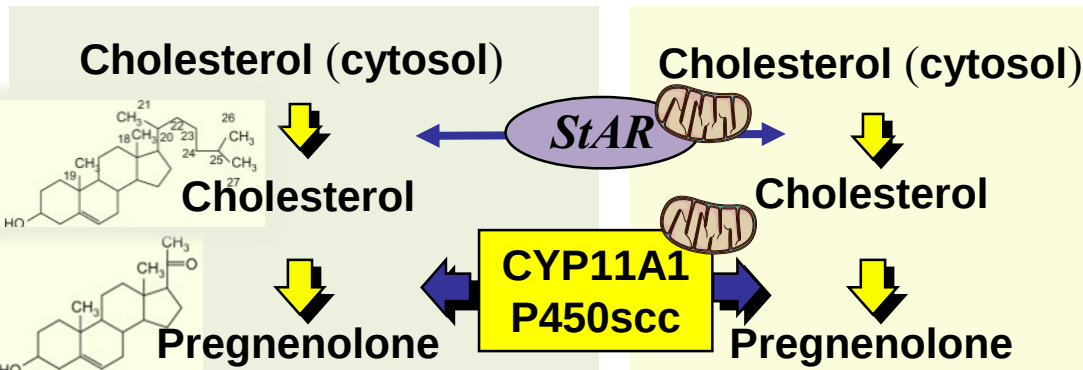
Clivage de la chaîne latérale → C21

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

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

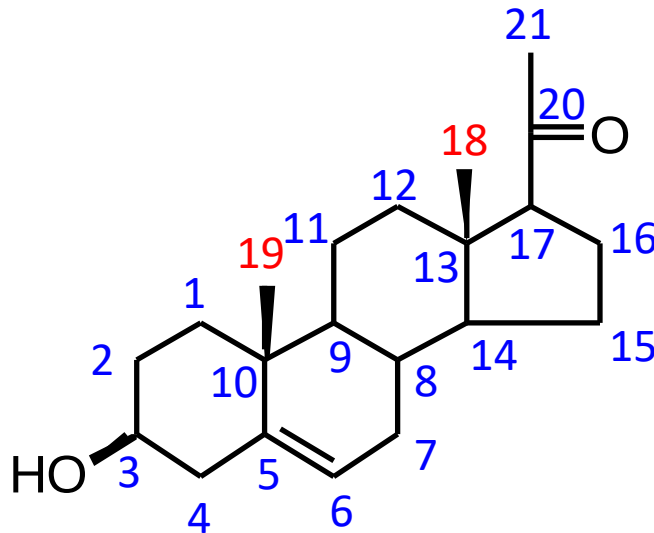
Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



P450 side chain cleavage ou CYP11A1

20 hydroxylase, 22 hydroxylase, 20-22 desmolase



Comment participer ?



WEB

1

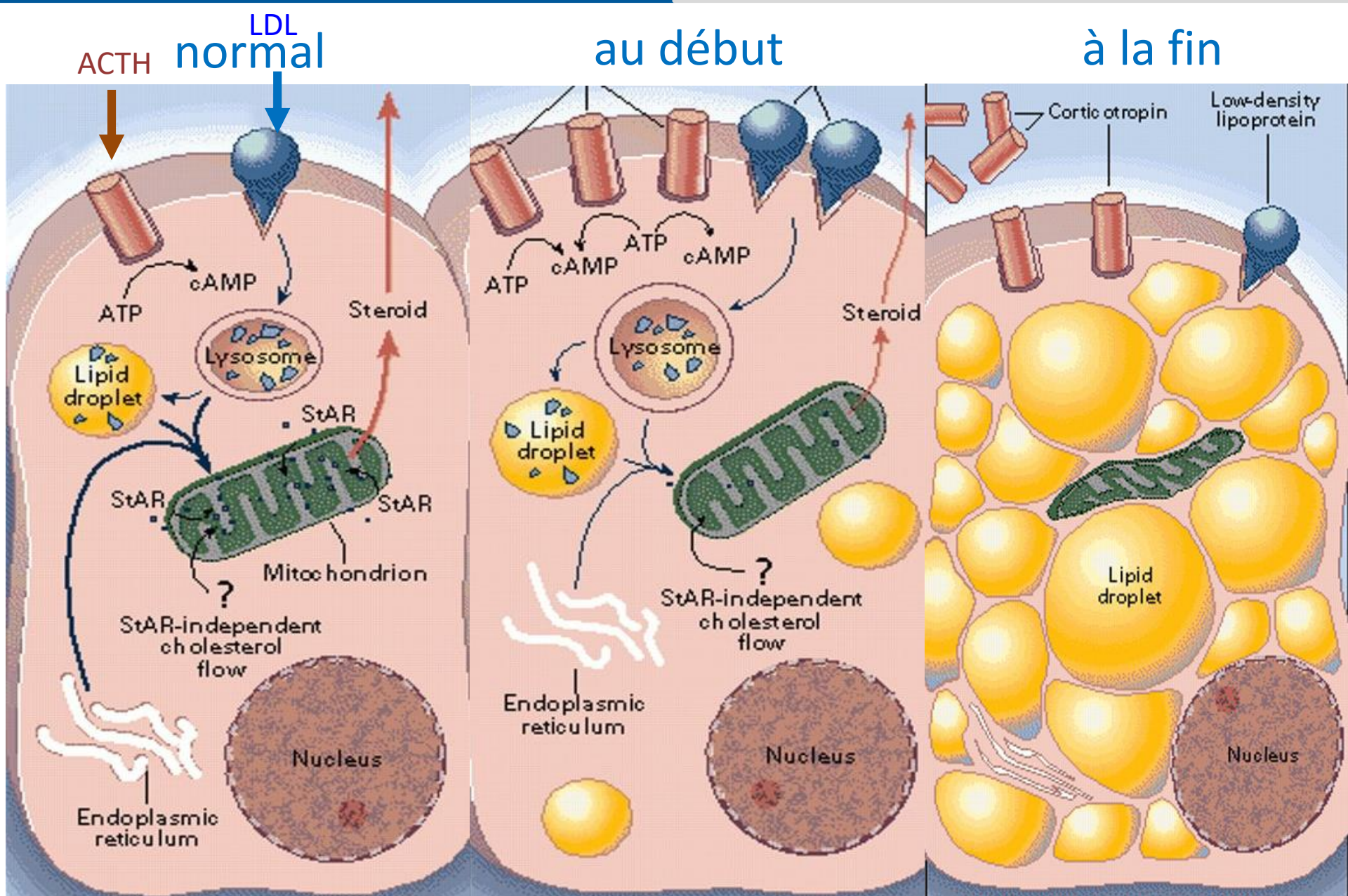
Connectez-vous sur
www.wooclap.com/STEROIDO

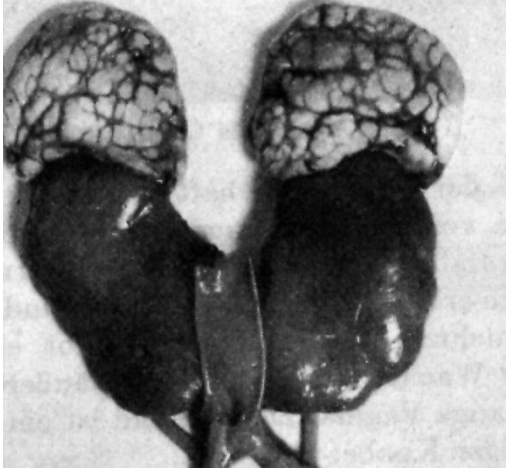
2

Vous pouvez participer

Hyperplasie lipoïde congénitale des surrénales

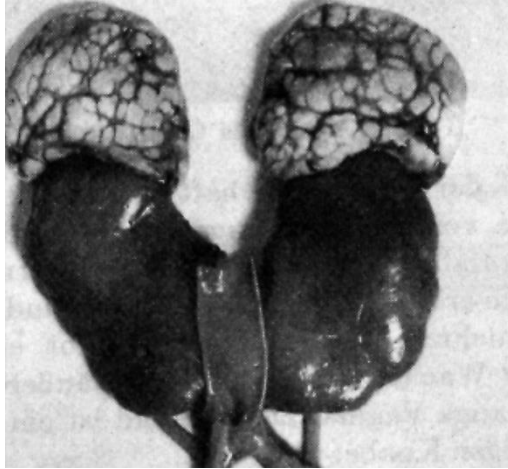
- I/ Les sources de cholestérol
- II/ Les différentes étapes
- III/ Exemples de déficits
1. Les premières étapes
2. La 17-hydroxylation
3. Les étapes communes
4. L'aldosynthase
5. La 17,20 lyase





1 cas à 6 mois

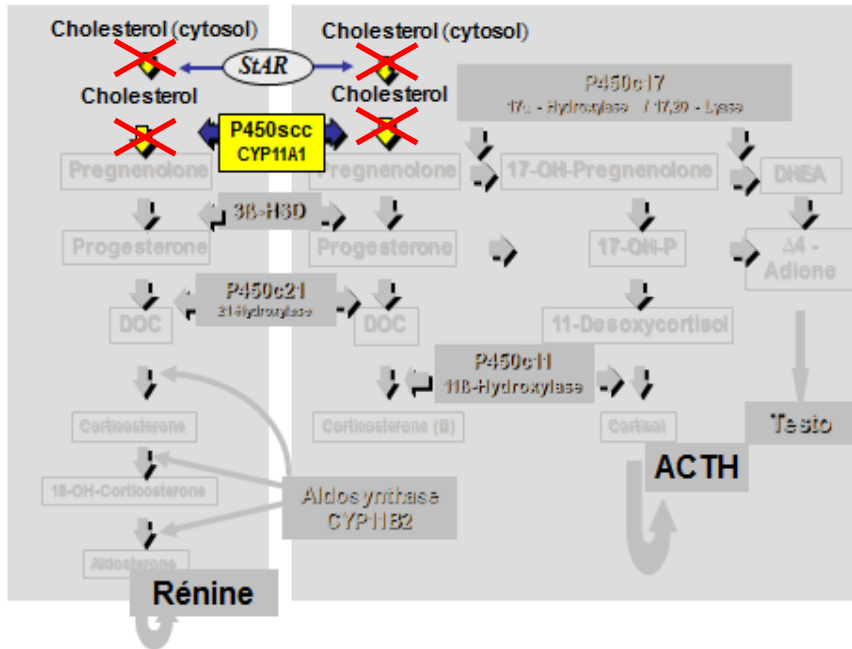
- **Hyperplasie Lipoïde Congénitale des surrénales**
Déficit de la 1ère étape de la stéroïdogénèse
 - Mutation de StAR
 - Mutation de CYP11A1 (P450scc)



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)



Taux effondrés de tous les stéroïdes

perte de sel
Déshydratation
Hypoglycémie

phénotype féminin ♀

Surrénale adulte

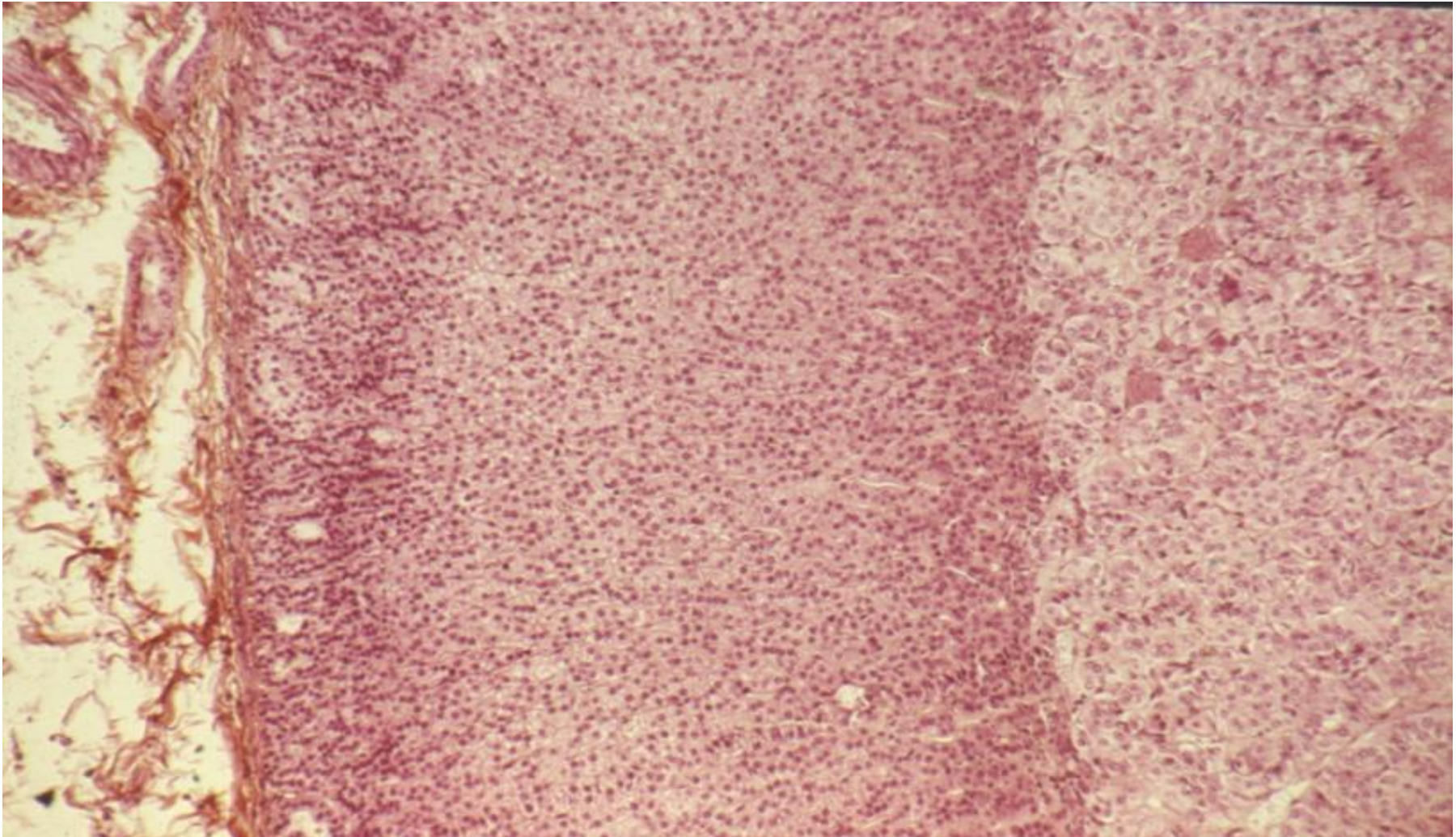
Cortex

Zona
glomerulosa

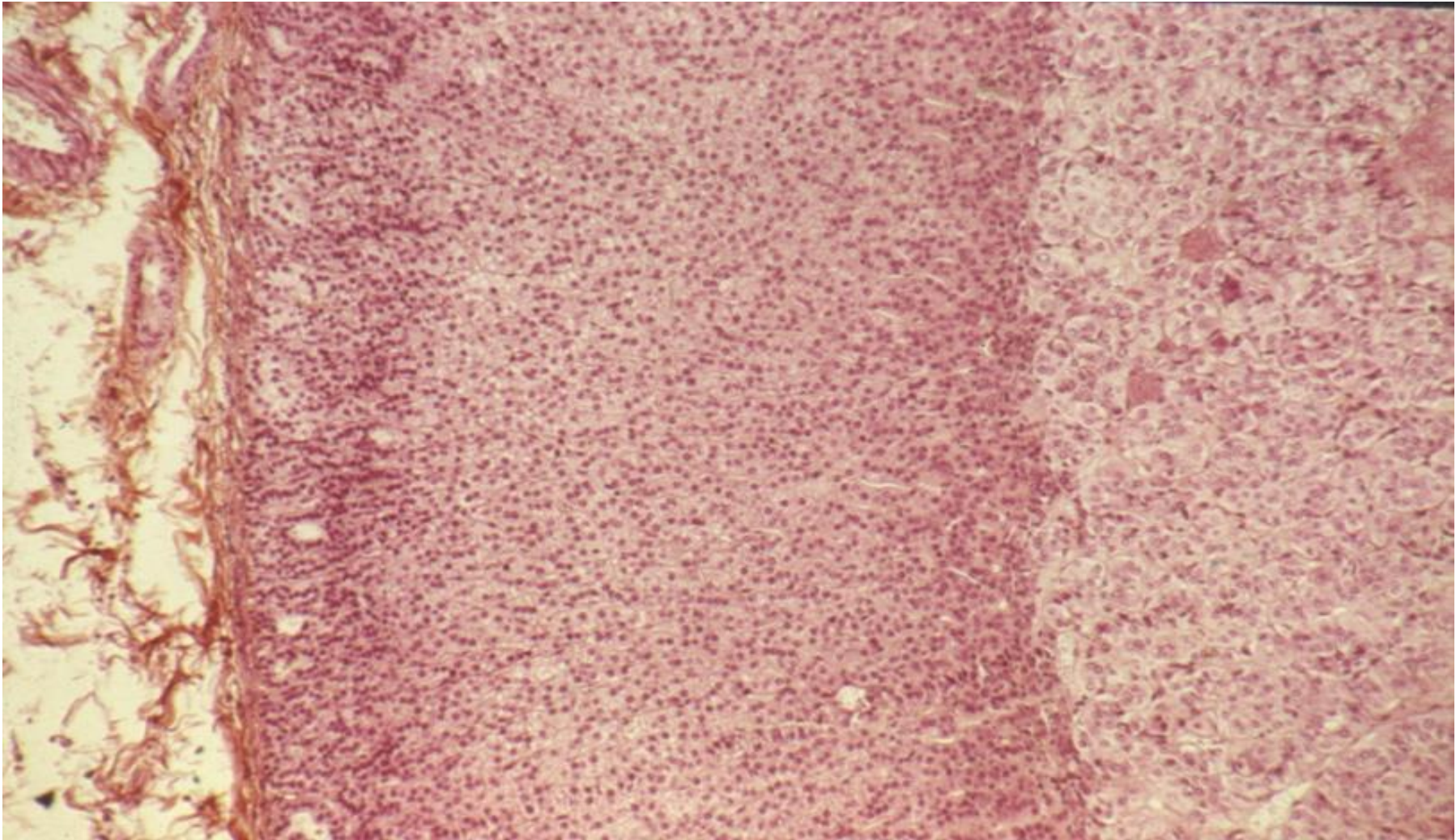
Zona
fasciculata

Zona
reticularis

Médullo-
surrénale



Zona fasciculata

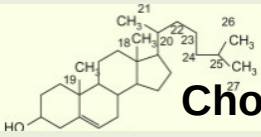


Zona Glomerulosa

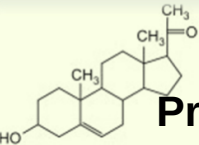
Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



Cholesterol



Pregnenolone

StAR

**CYP11A1
P450scc**

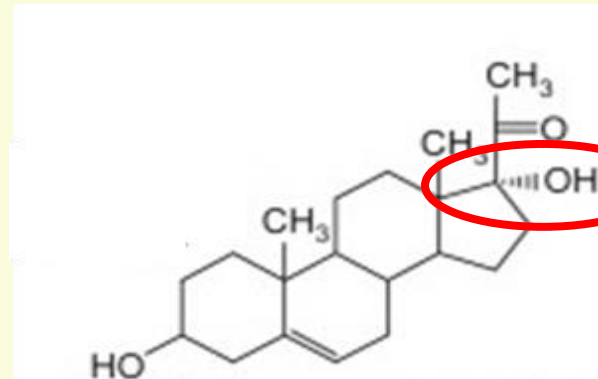
Cholesterol

Pregnenolone

P450c17

17 α - Hydroxylase / 17,20 - Lyase

17-OH-
Pregnenolone



Voie $\Delta 5-\Delta 4$

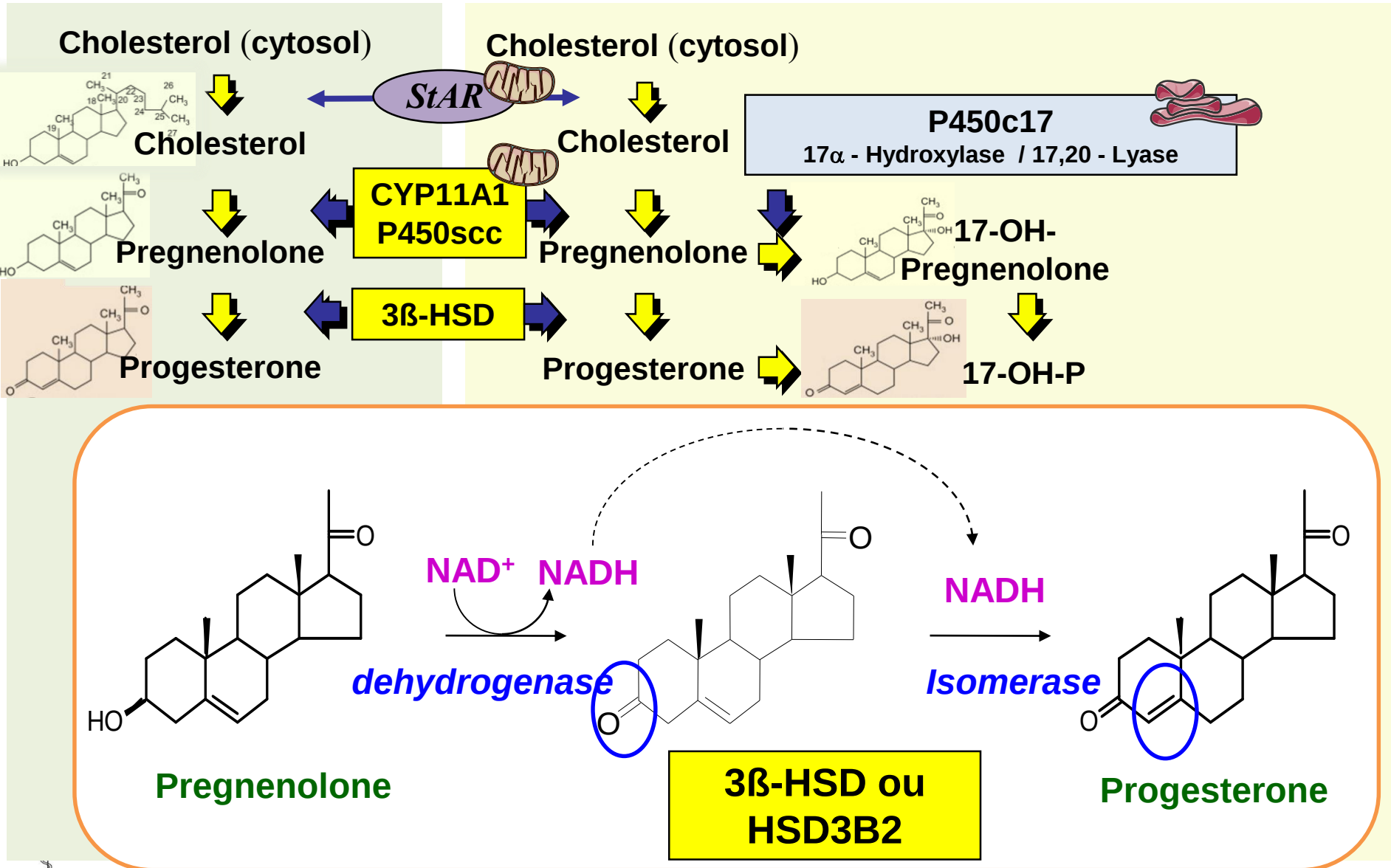
I/ Les sources de cholestérol
II/ Les différentes étapes
III/ Exemples de déficits

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

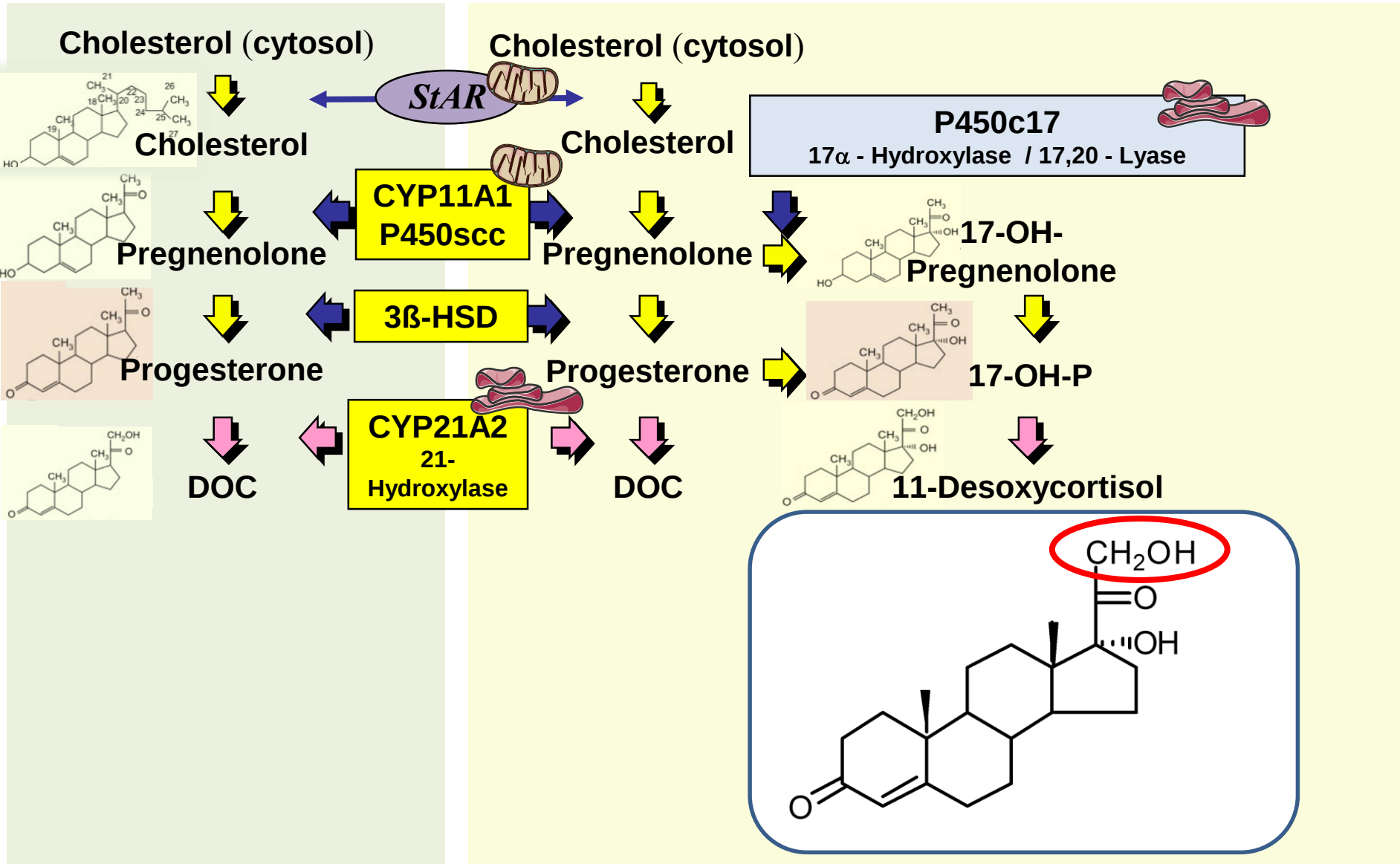
3. Les étapes communes

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-hydroxylation

3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

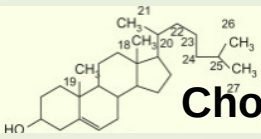
5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

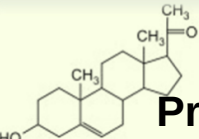
Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

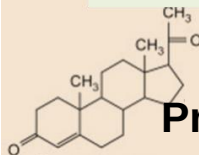
Cholesterol (cytosol)



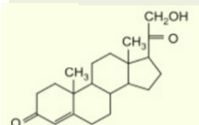
Cholesterol



Pregnenolone



Progesterone



DOC

11-désoxycorticostérone

StAR

CYP11A1
P450scc

3 β -HSD

CYP21A2
21-
Hydroxylase

Cholesterol

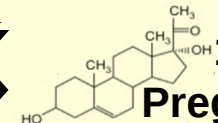
Pregnenolone

Progesterone

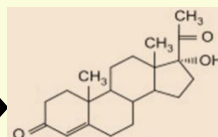
DOC

P450c17

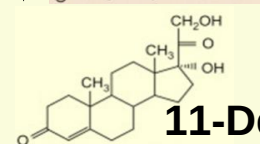
17 α - Hydroxylase / 17,20 - Lyase



17-OH-
Pregnenolone



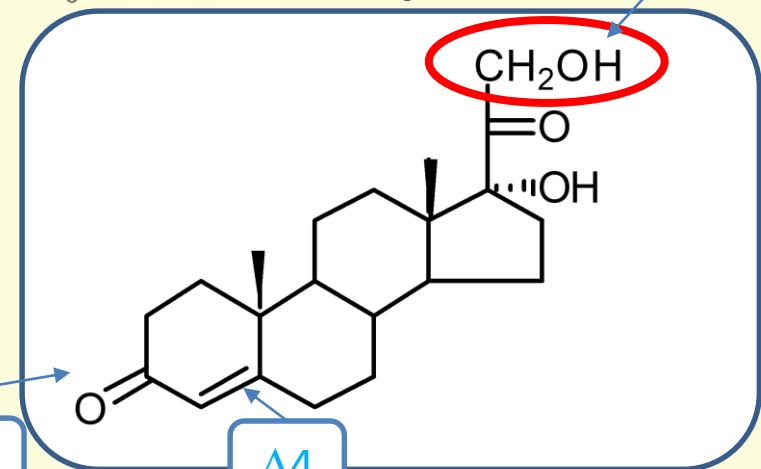
17-OH-P



11-Desoxycortisol

pour une activité MC
et une activité forte
en GC

Groupe OH en C21



Groupe 3-céto

Δ^4

nécessaire à l'activité MC, GC, P et androgènes

Biosynthèse du cortisol

11 β -hydroxylase

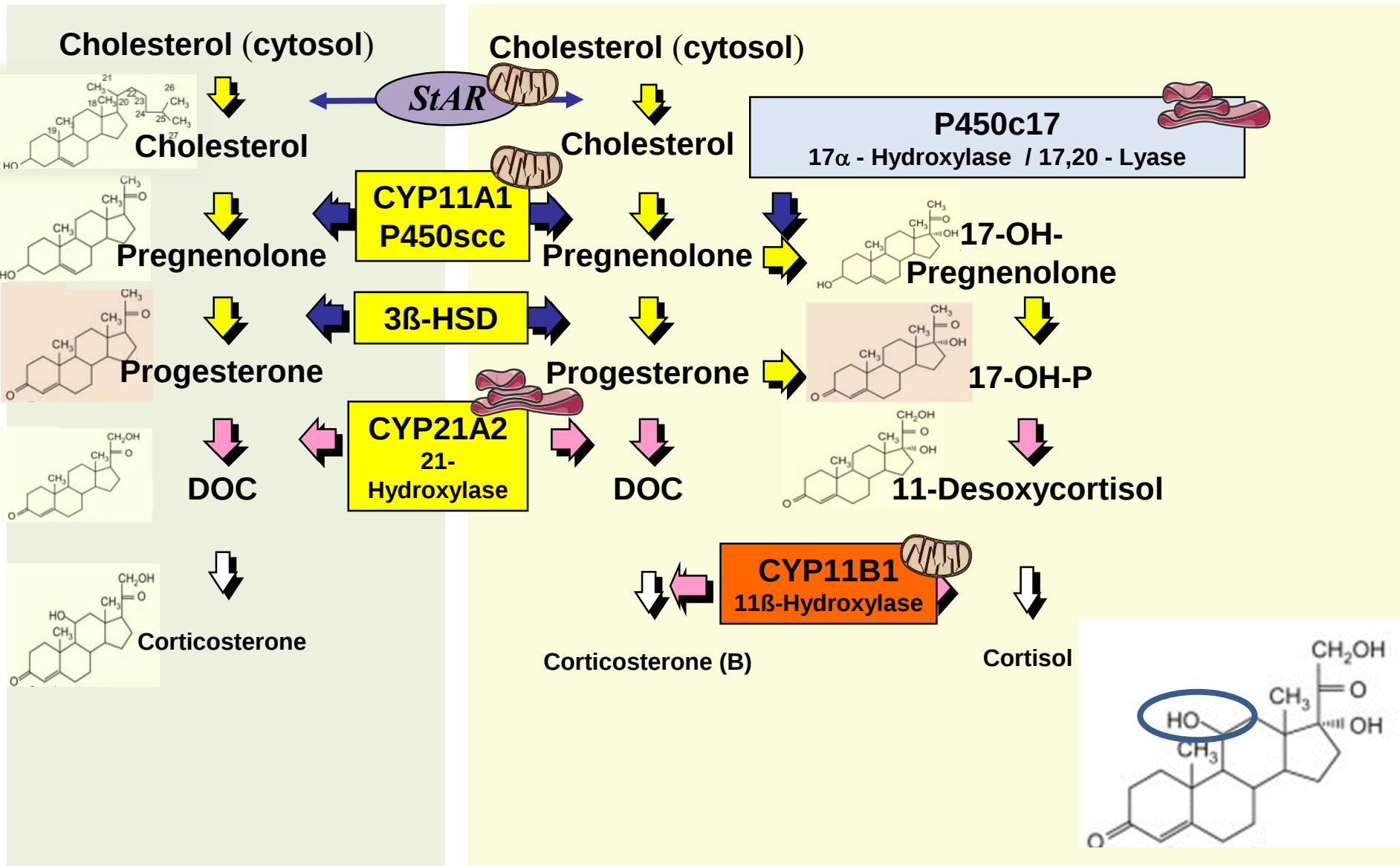
I/ Les sources de cholestérol
II/ Les différentes étapes
III/ Exemples de déficits

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

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

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



Biosynthèse de l'aldostérone

Aldosynthase

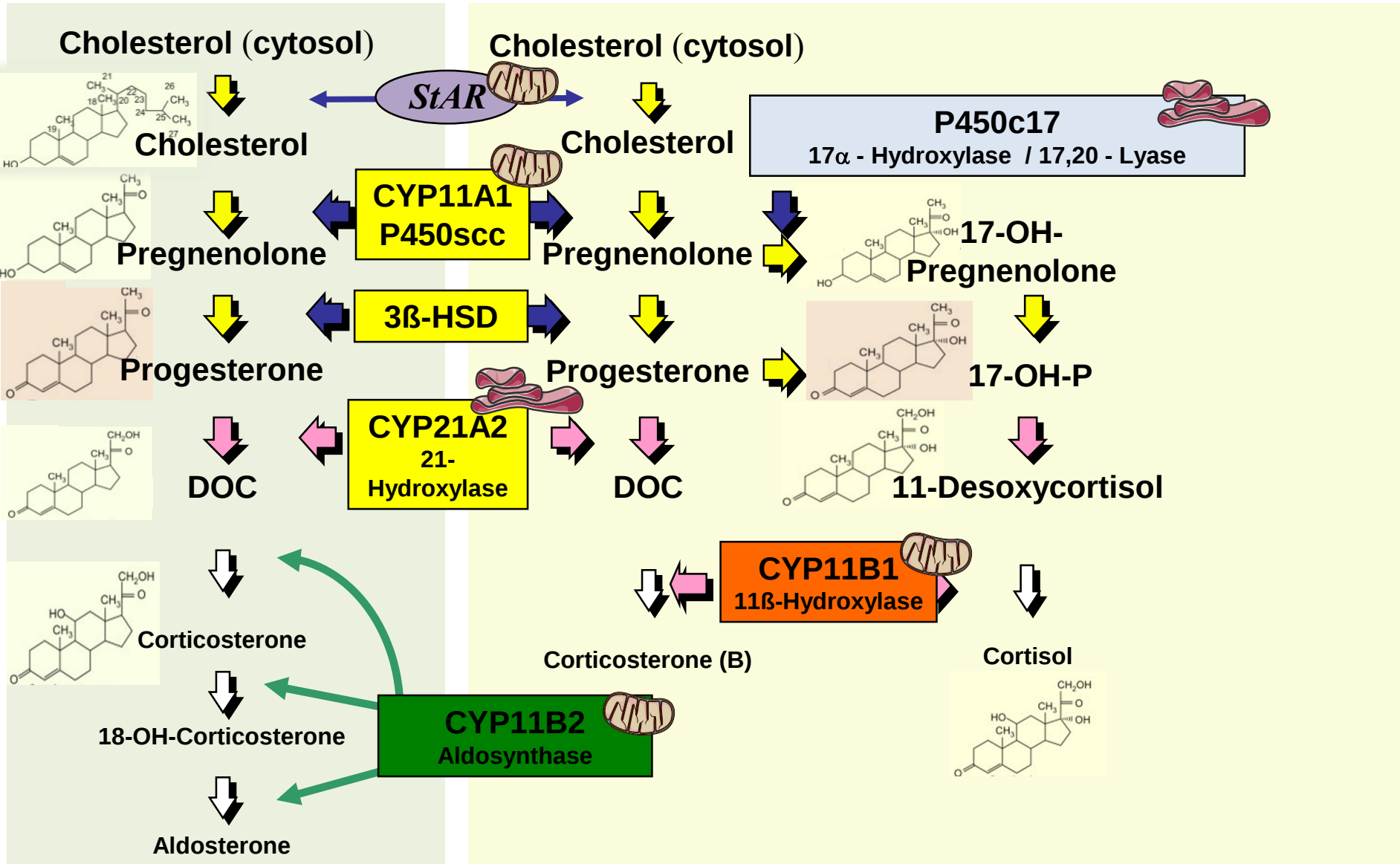
I/ Les sources de cholestérol
II/ Les différentes étapes
III/ Exemples de déficits

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

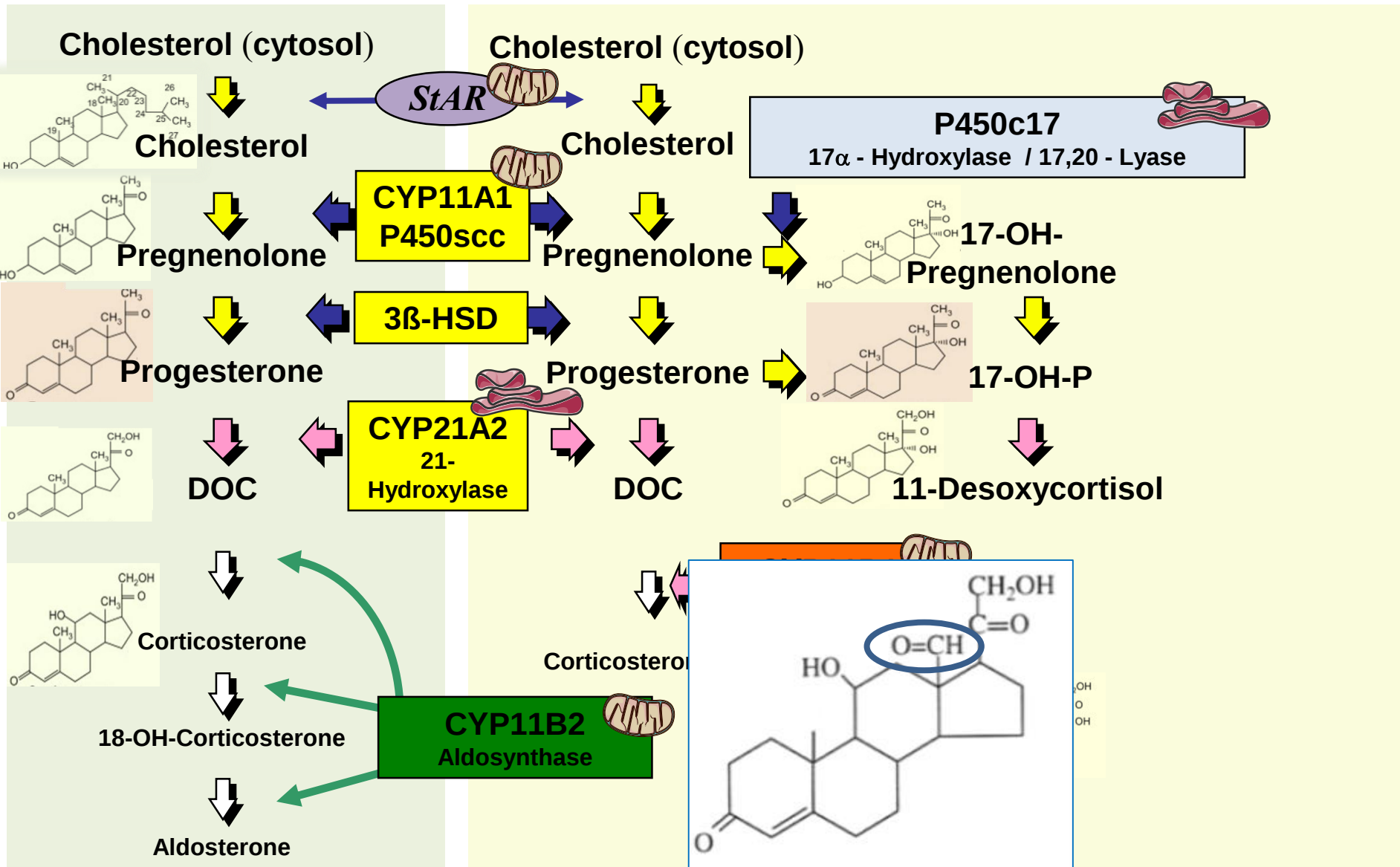
I/ Les sources de cholestérol
II/ Les différentes étapes
III/ Exemples de déficits

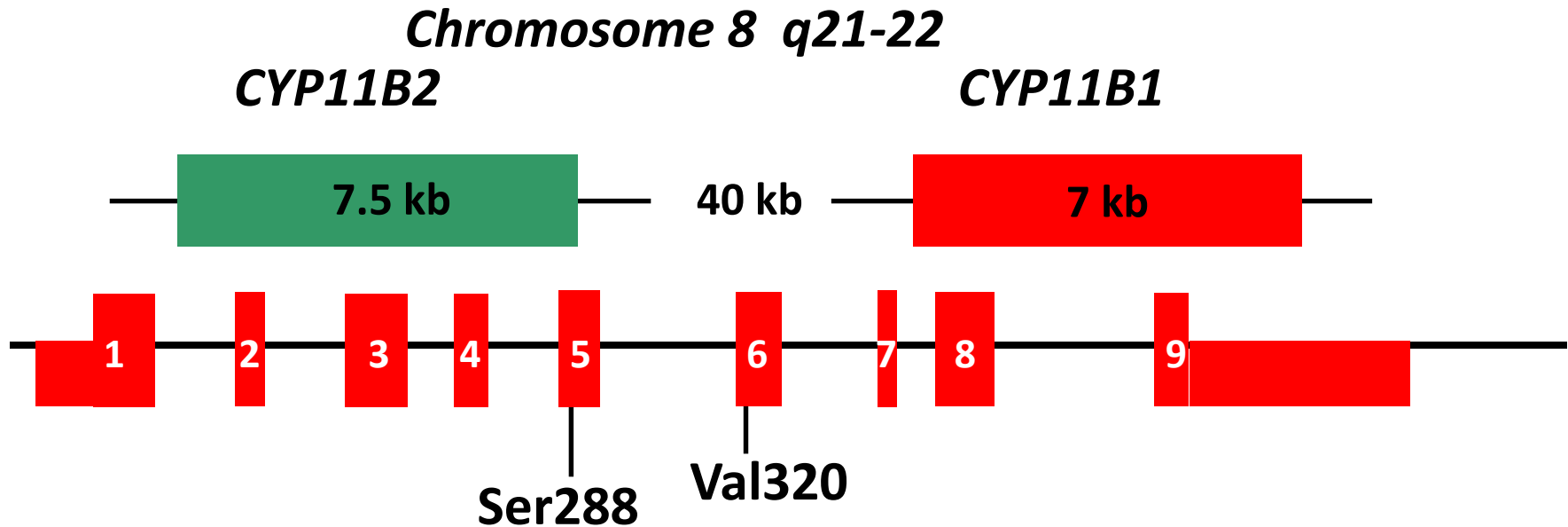
1. Les premières étapes
2. La 17-hydroxylation
3. Les étapes communes

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

Zona Glomerulosa

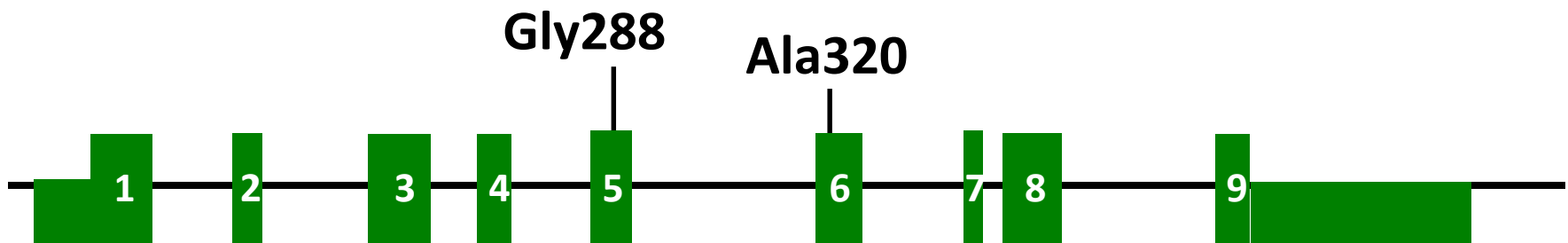
Zona Fasciculata and Reticularis





37 AA divergents

2AA spécifiques de l'activité : p.Gly288 et p.Alc320



La stéroïdogénèse

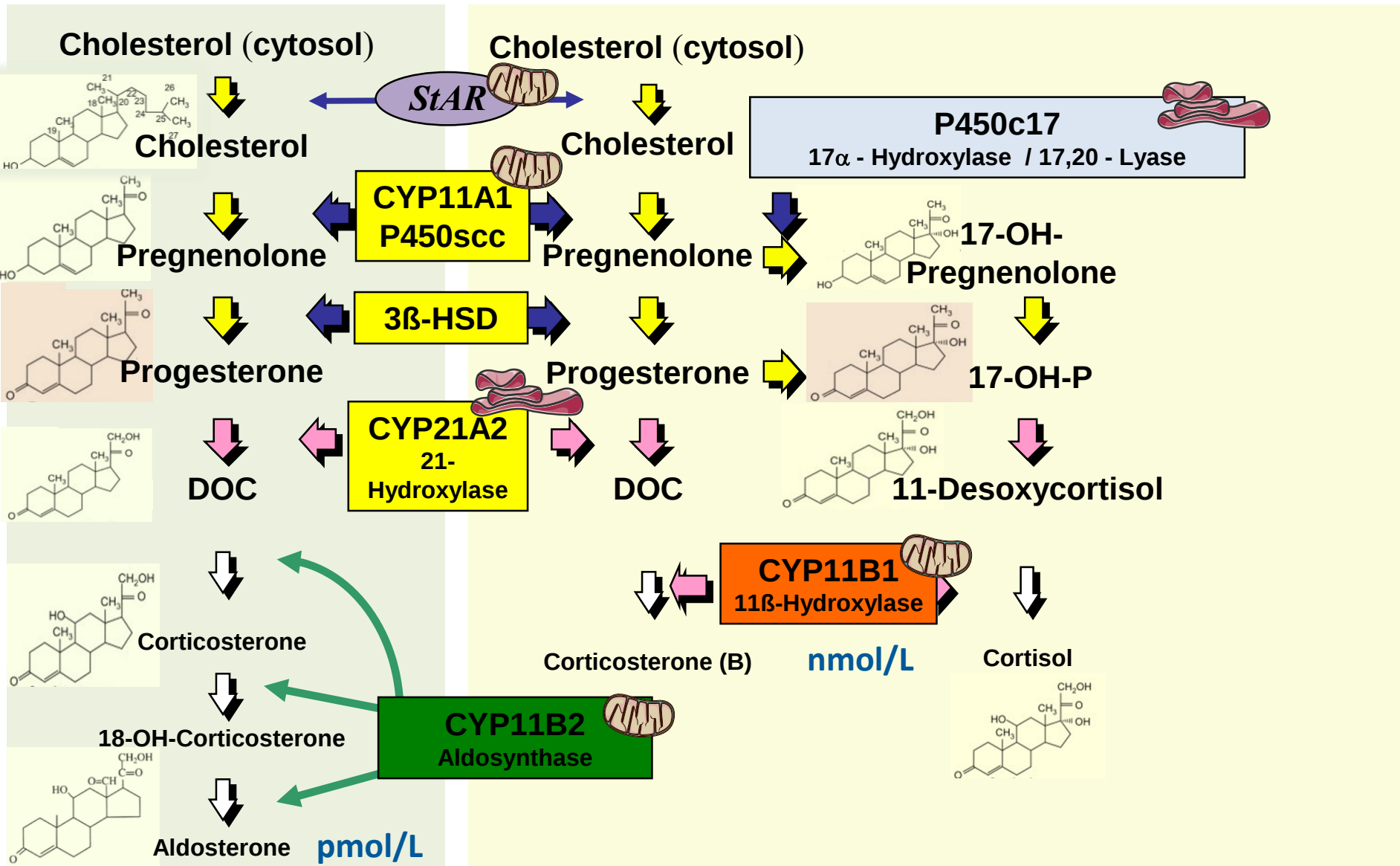
I/ Les sources de cholestérol
II/ Les différentes étapes
III/ Exemples de déficits

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

4. L'aldosynthase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



La stéroïdogénèse

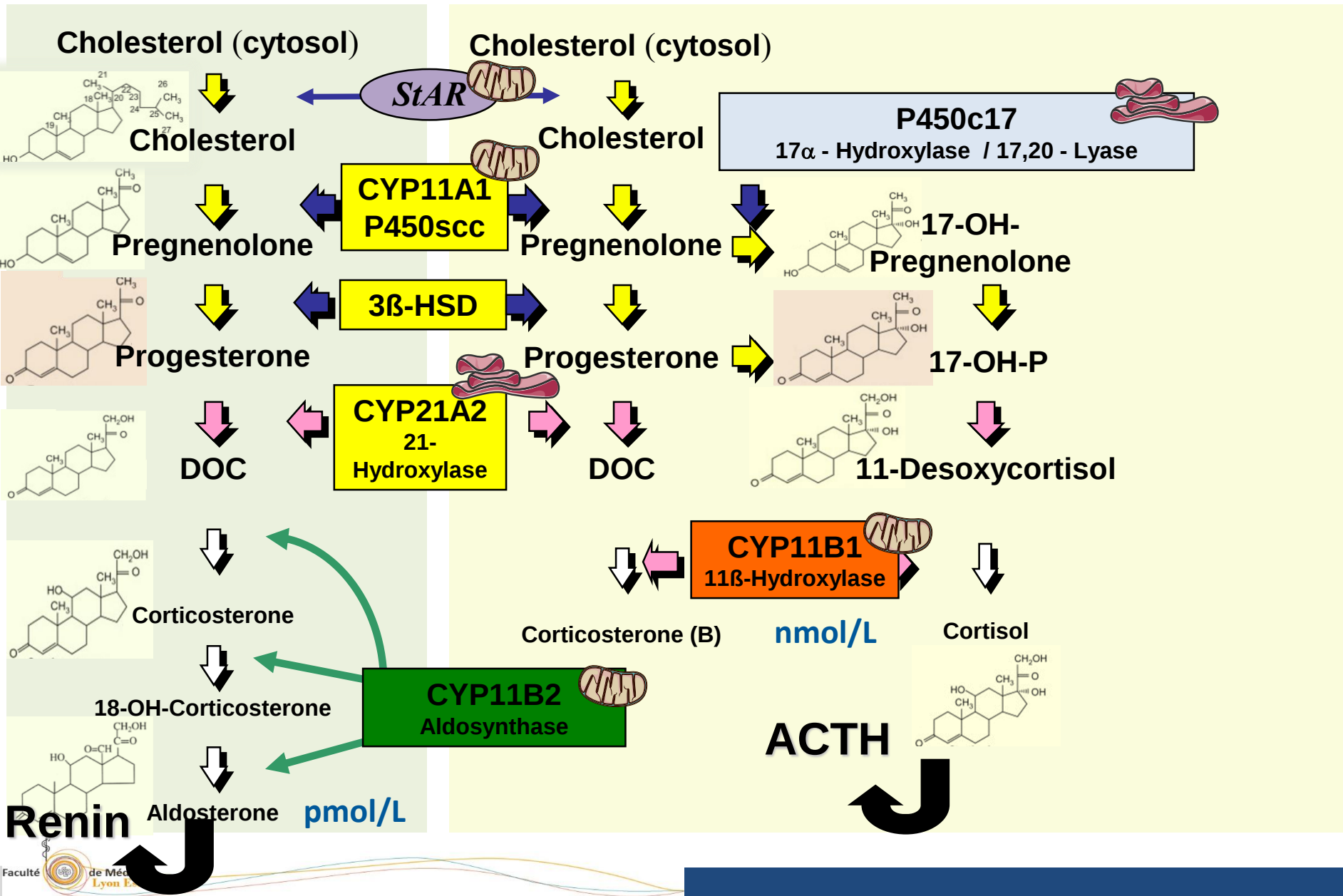
I/ Les sources de cholestérol
II/ Les différentes étapes
III/ Exemples de déficits

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

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

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



La stéroïdogénèse

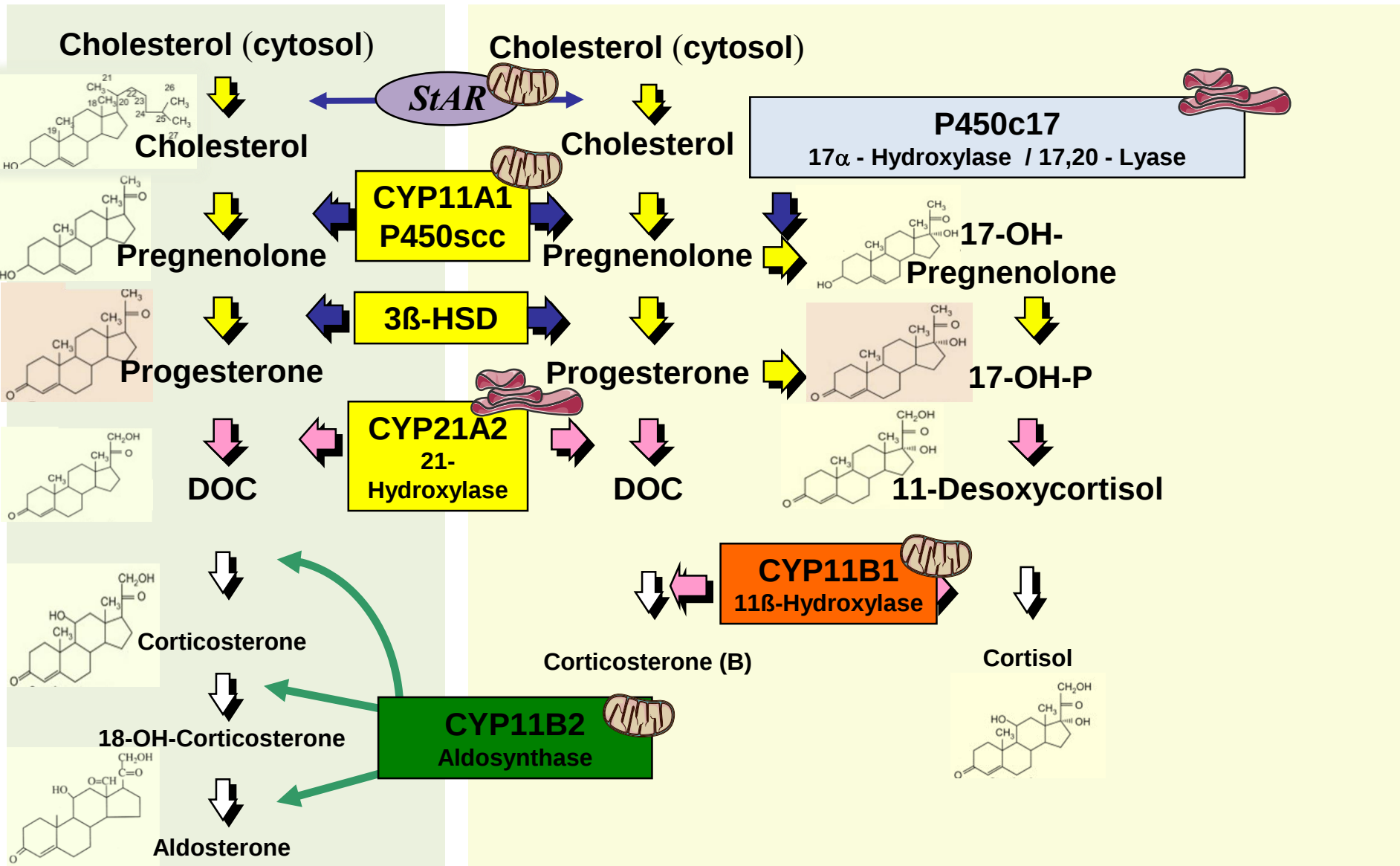
I/ Les sources de cholestérol
II/ Les différentes étapes
III/ Exemples de déficits

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

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

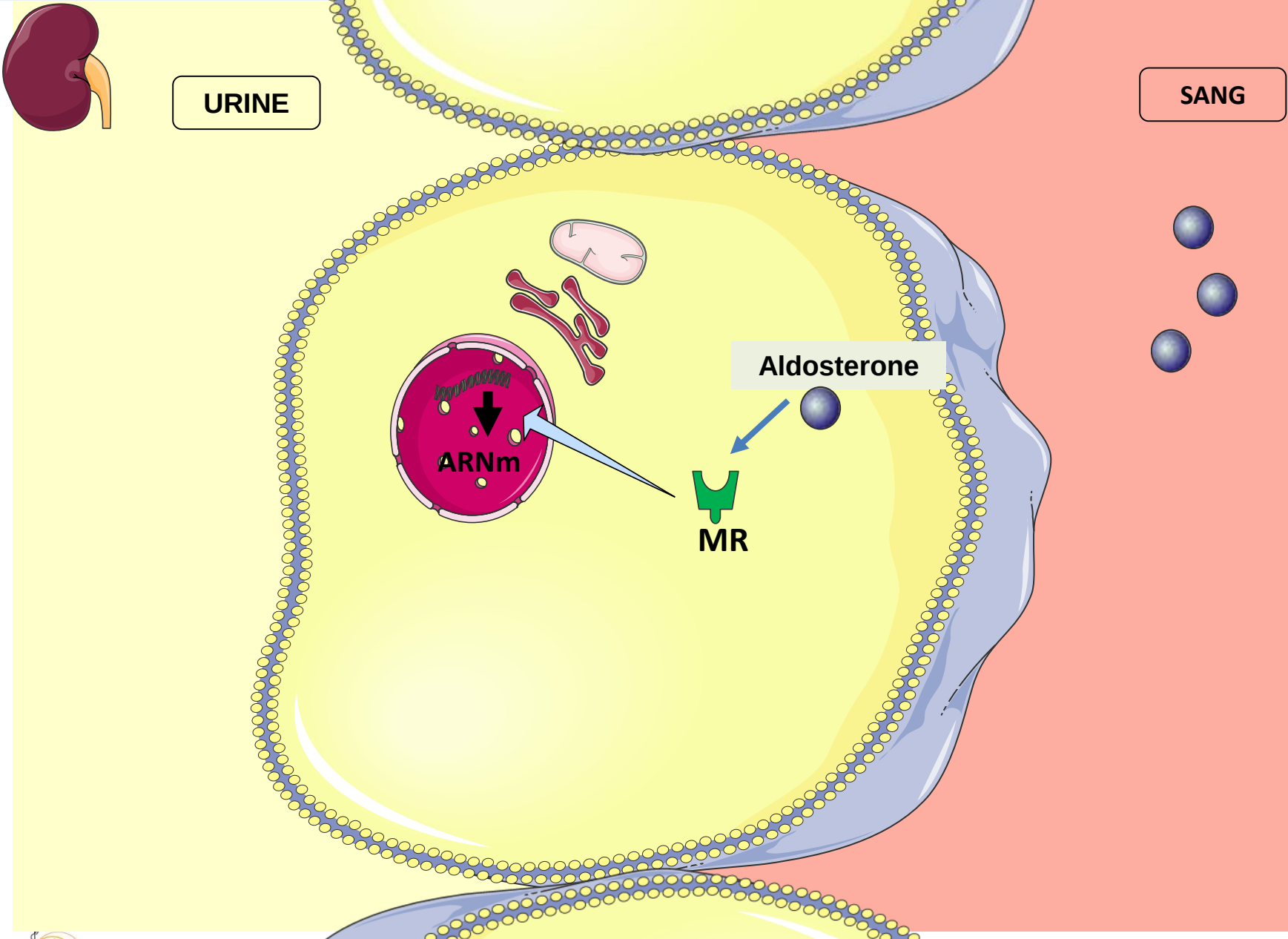
Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

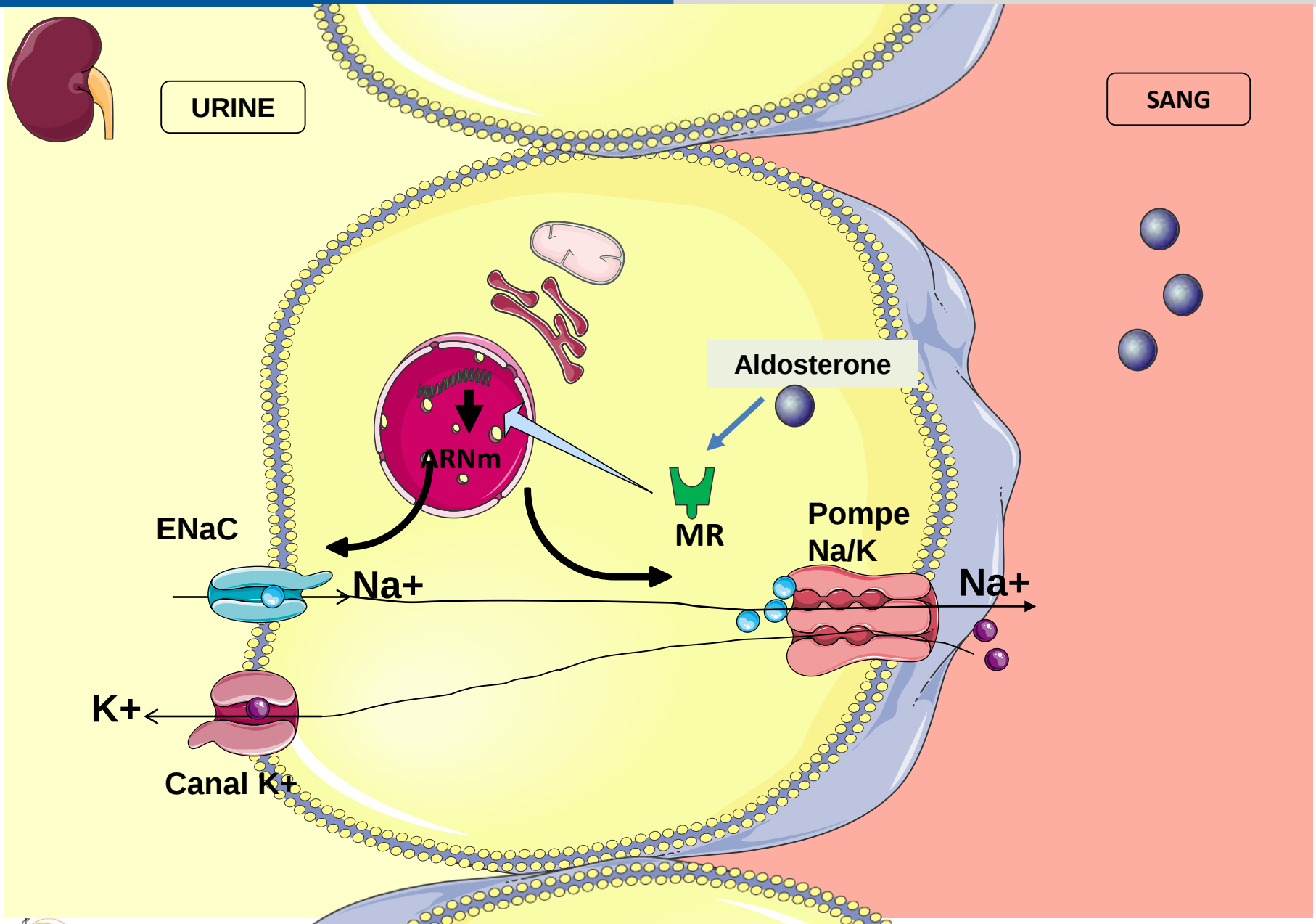


C21

Action des minéralocorticoïdes



Action des minéralocorticoïdes

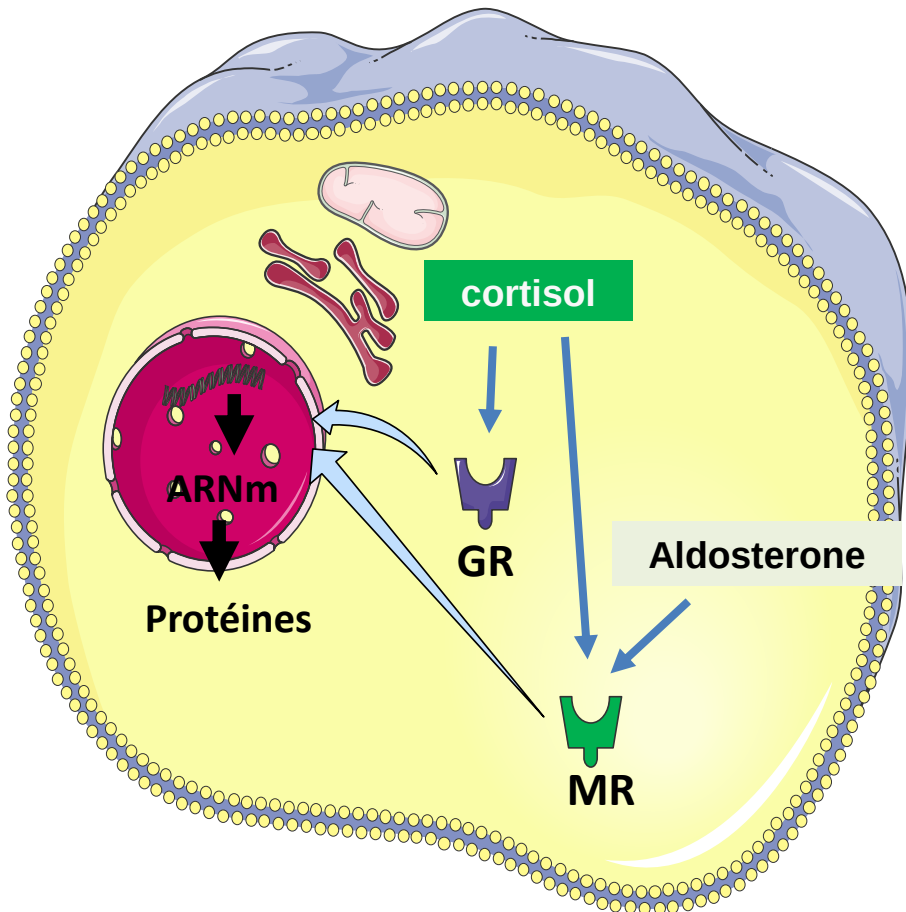


Pourquoi l'aldostérone agit de façon spécifique ?

Cortisol : 200-500 nmol/L

Aldostérone : 50-200 pmol/L

même affinité pour MR

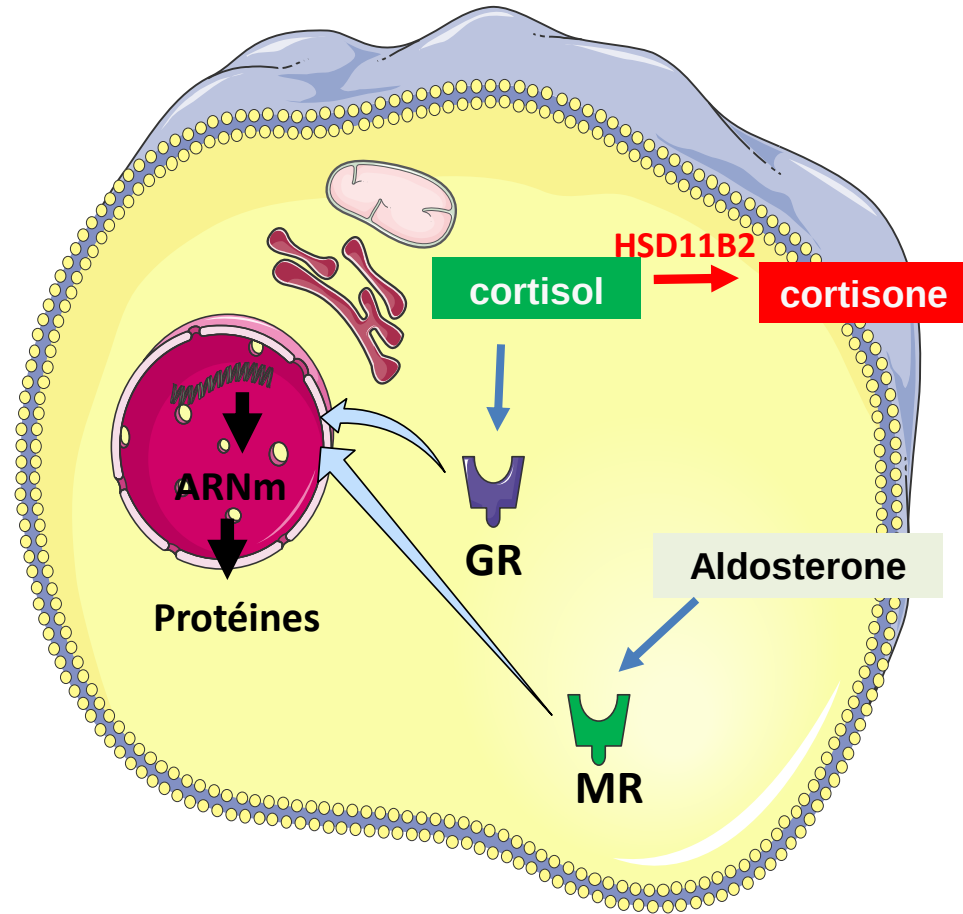
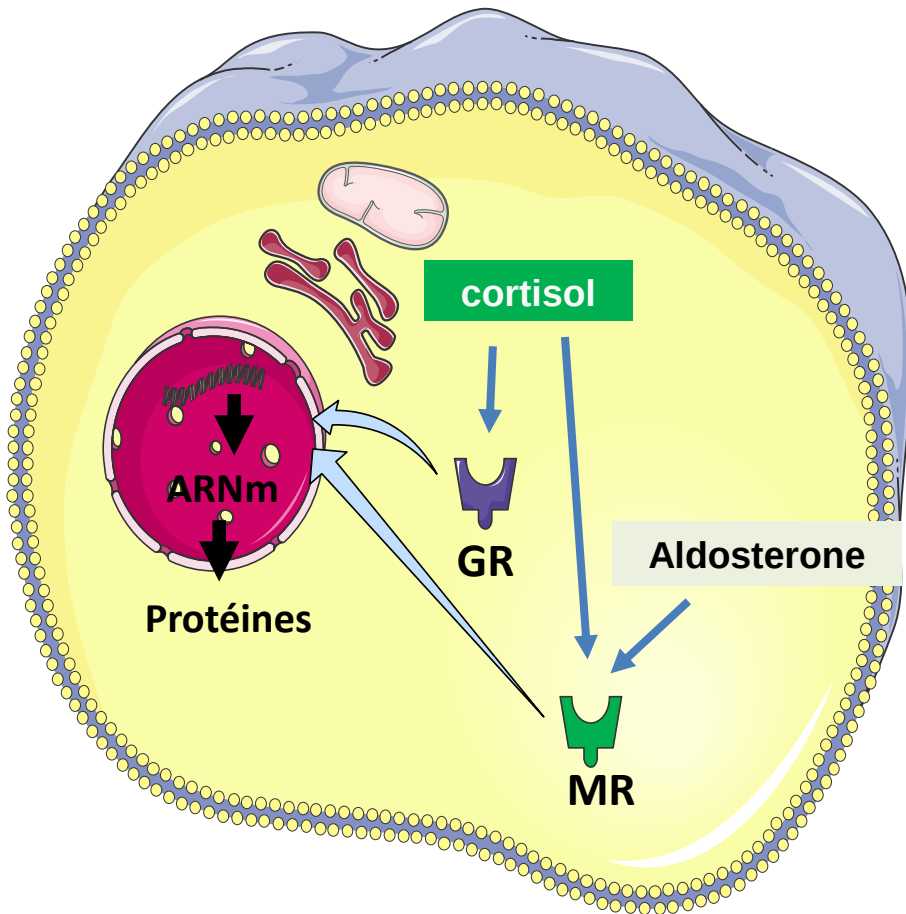


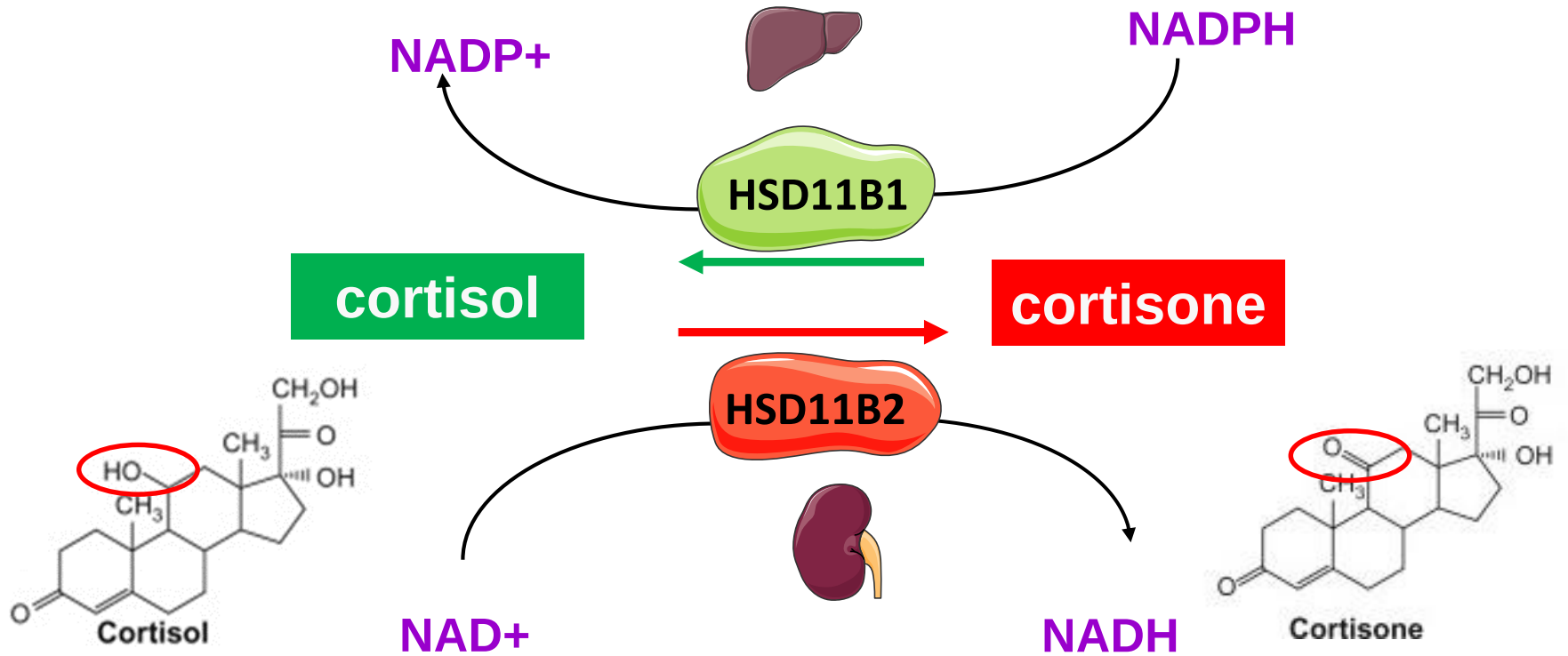
Pourquoi l'aldostérone agit de façon spécifique ?

Cortisol : 200-500 nmol/L

Aldostérone : 50-200 pmol/L

même affinité pour MR



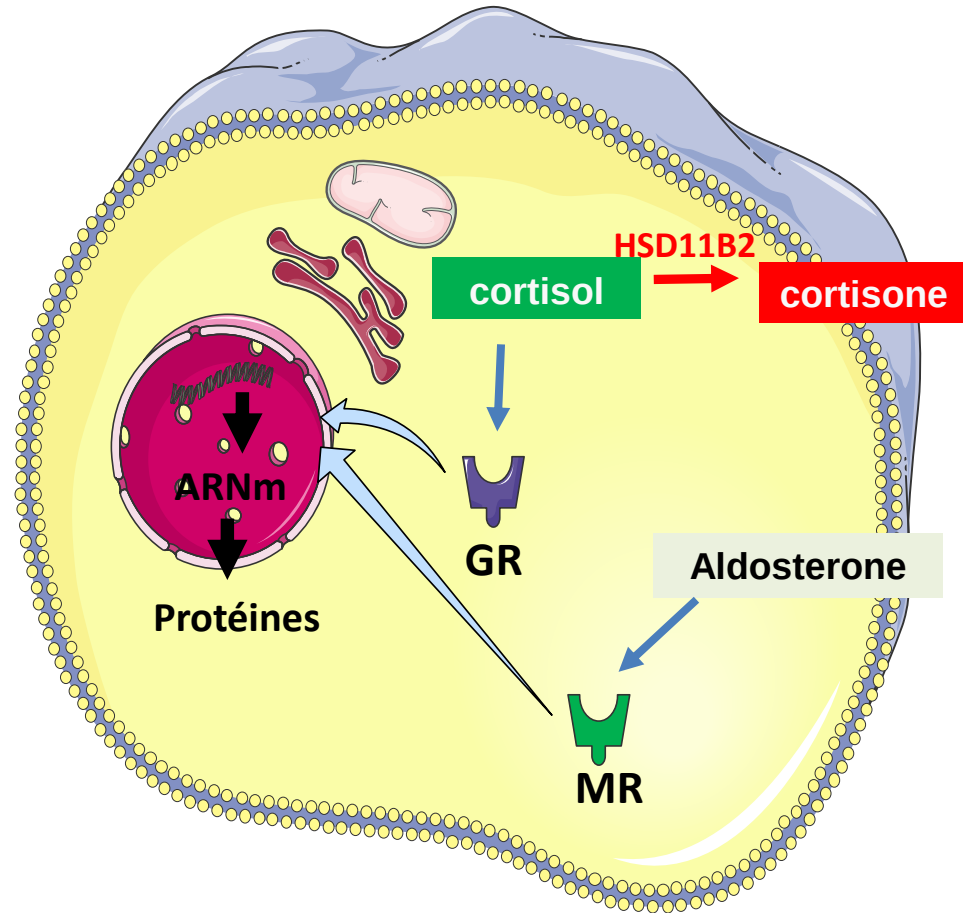
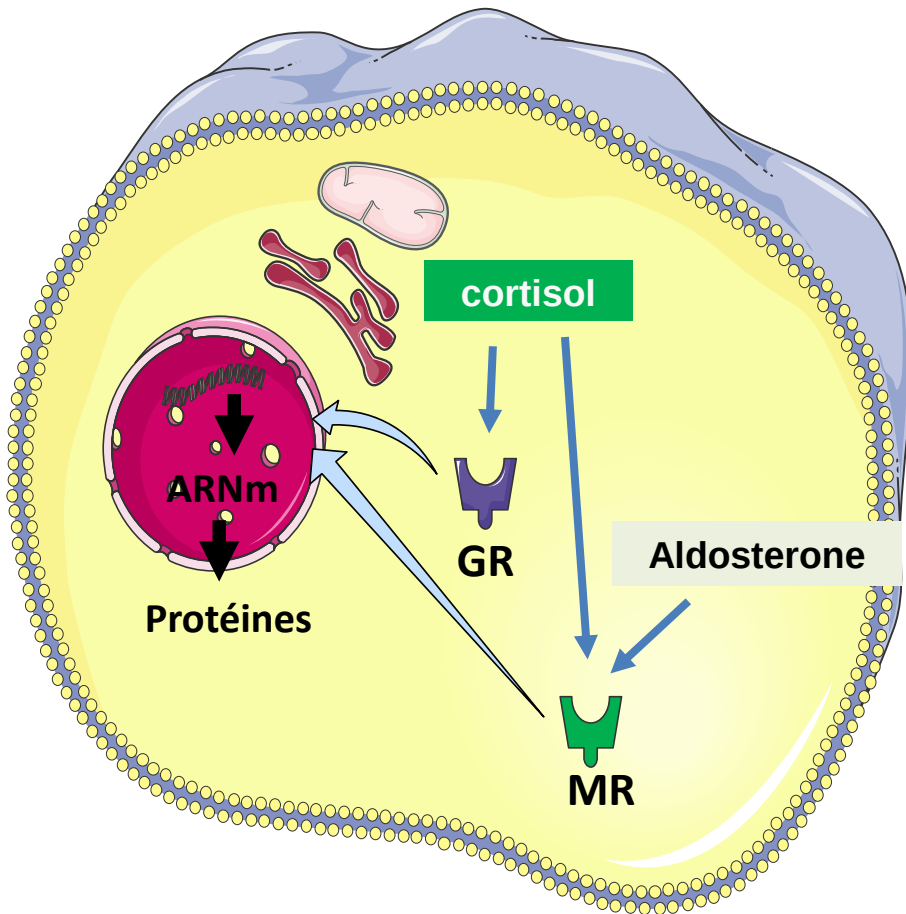


Pourquoi l'aldostérone agit de façon spécifique ?

Cortisol : 200-500 nmol/L

Aldostérone : 50-200 pmol/L

même affinité pour MR

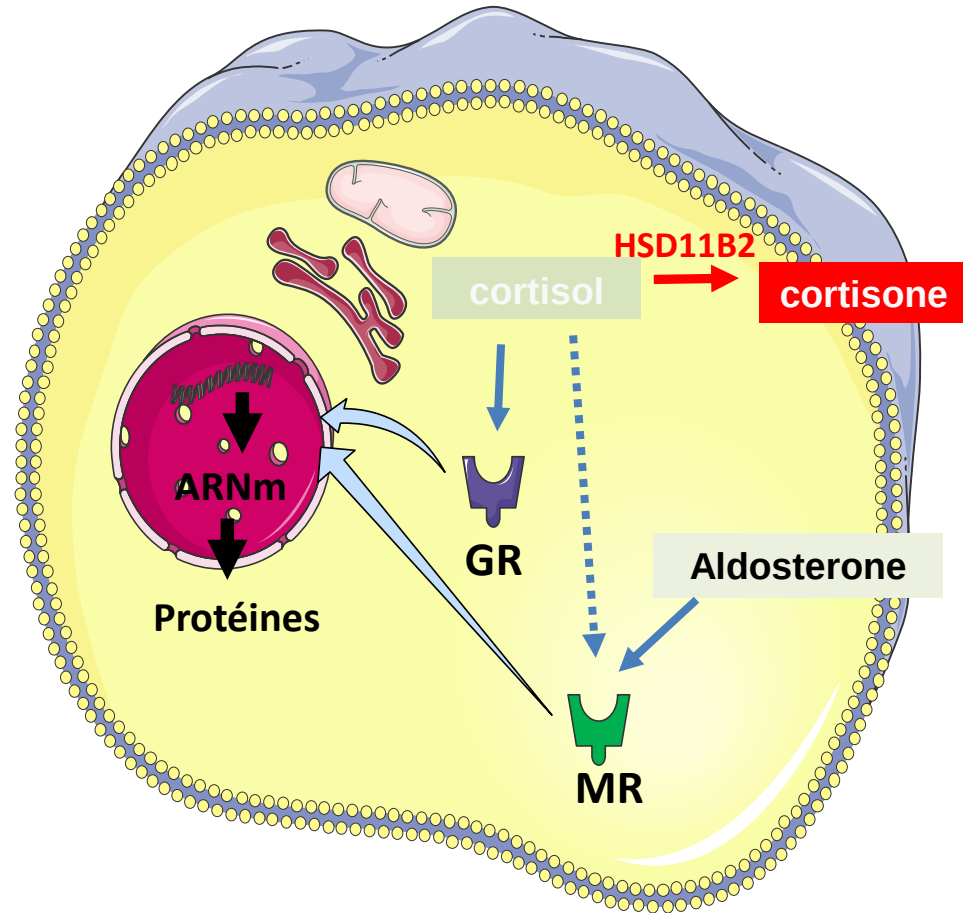
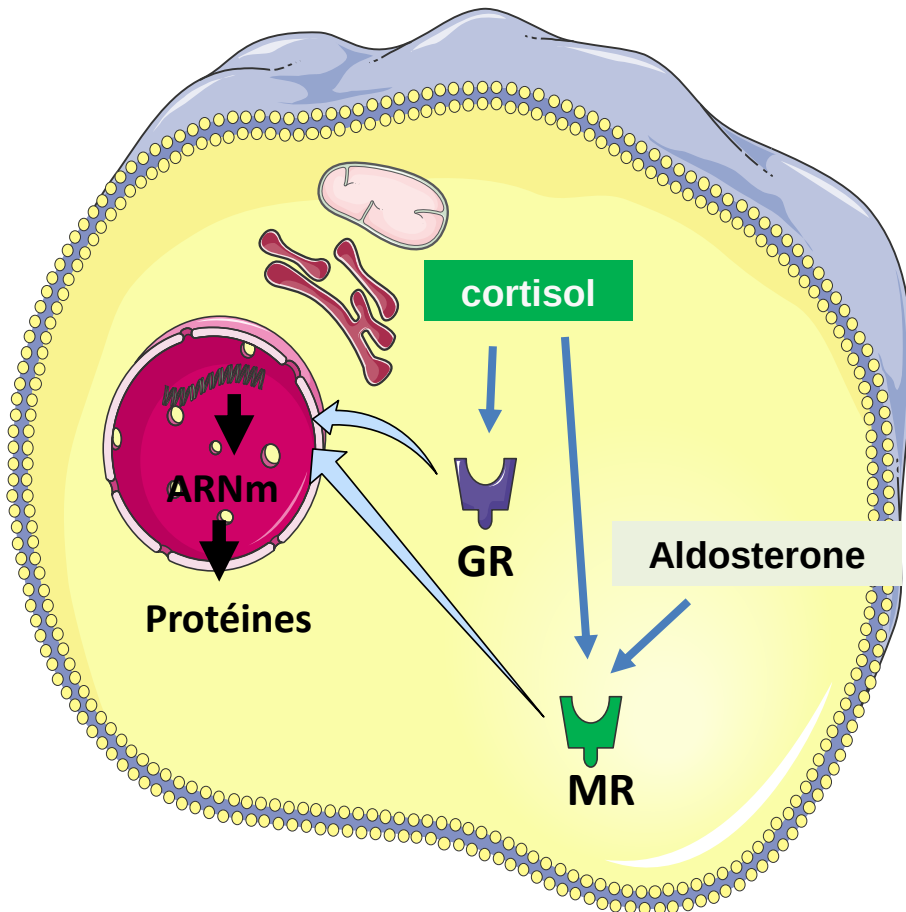


Pourquoi l'aldostérone agit de façon spécifique ?

Cortisol : 200-500 nmol/L

Aldostérone : 50-200 pmol/L

même affinité pour MR



- Deux confirmations de ce mécanisme

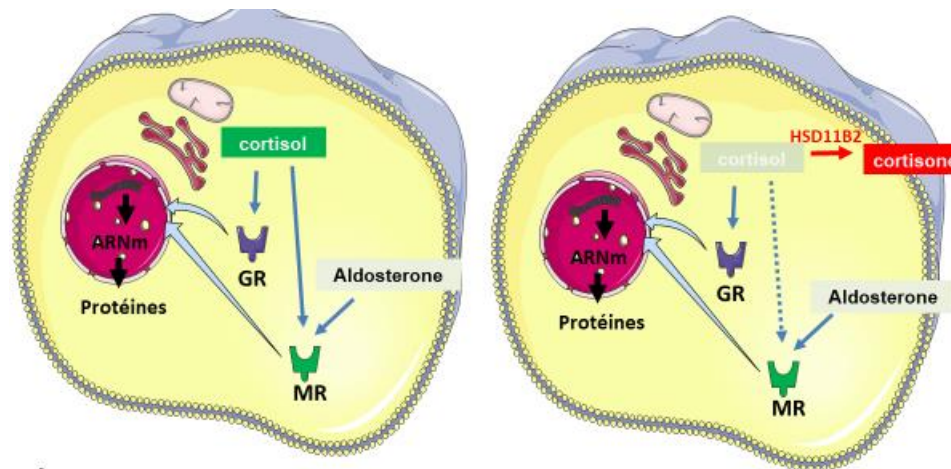
- 1- « Apparent Mineralocorticoid Excess »

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

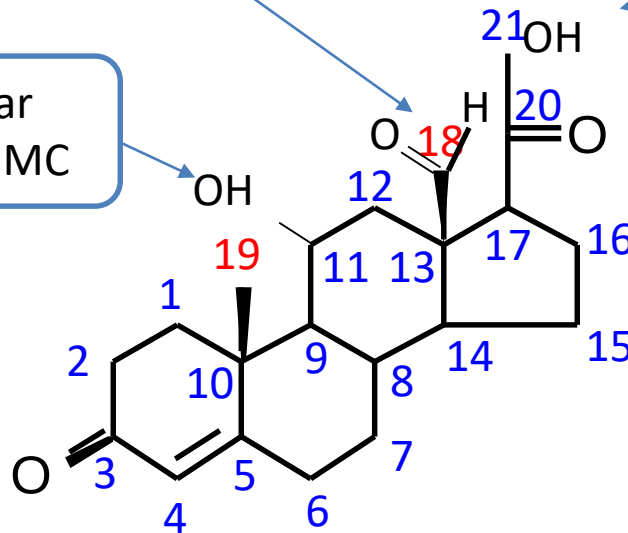
Ces aliments contiennent de l'acide glycyrrhizique qui inhibe l'enzyme *HSD11B2*



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 + Δ^4
nécessaire à l'activité MC, GC, P et
androgènes
Aromatisation et délétion C19 et groupe 3OH
nécessaire à l'activité oestrogénique

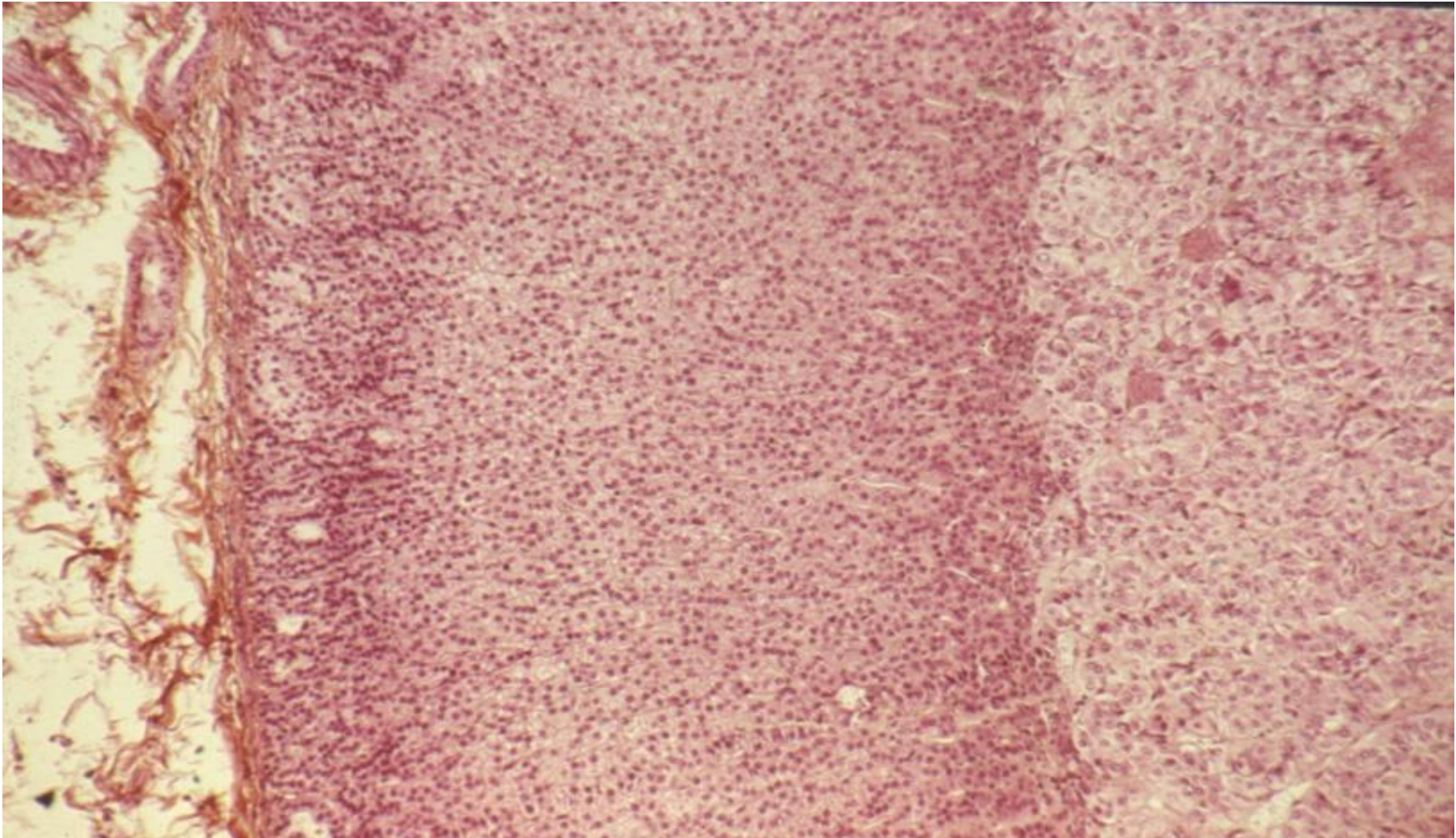
Cortex

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

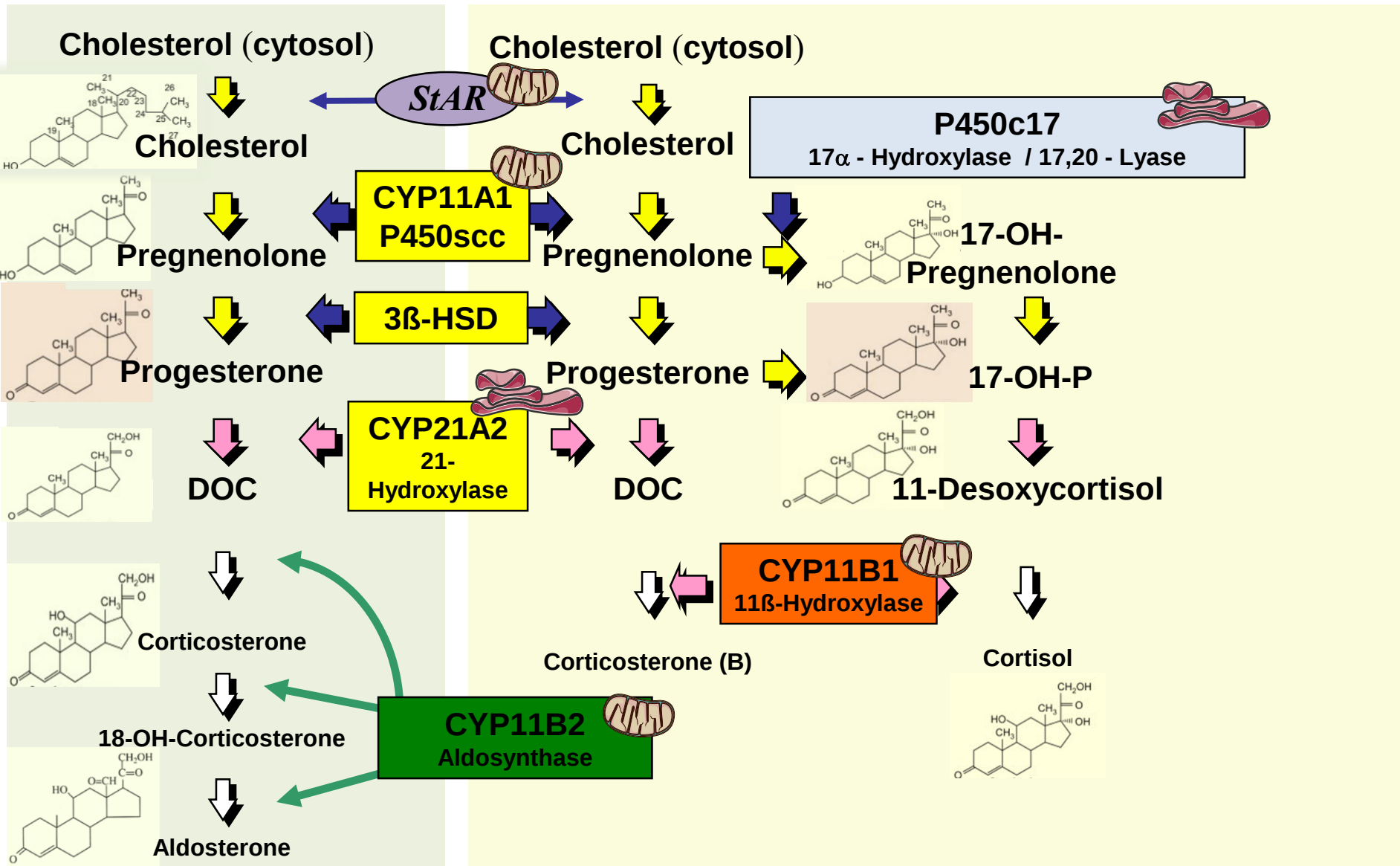
3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



C21

C19

Biosynthèse des androgènes

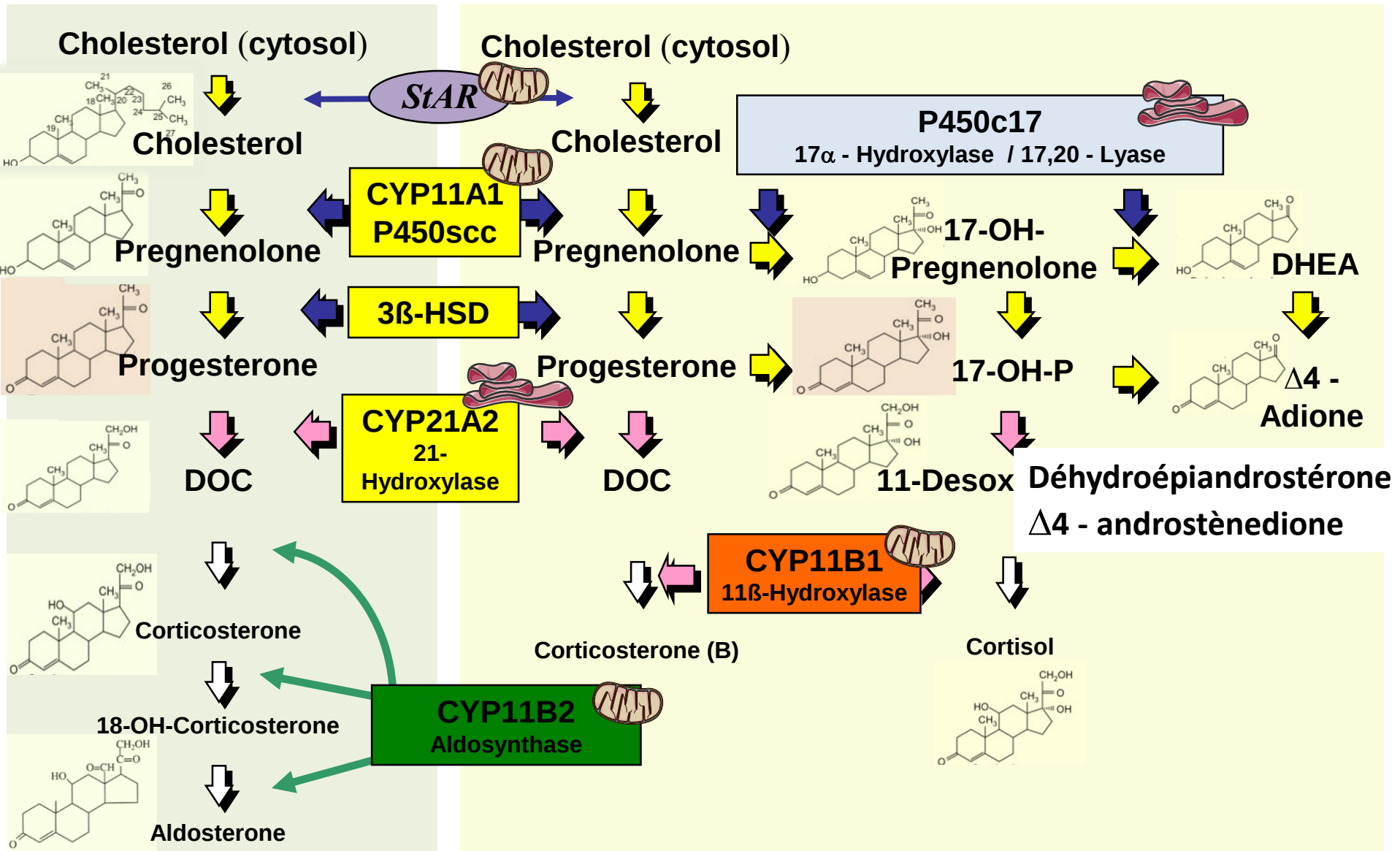
I/ Les sources de cholestérol
II/ Les différentes étapes
III/ Exemples de déficits

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

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

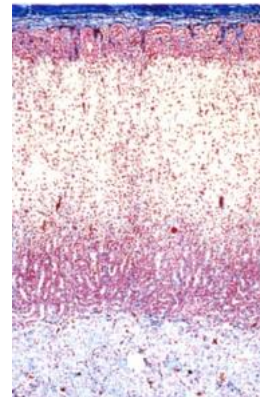
Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



C21

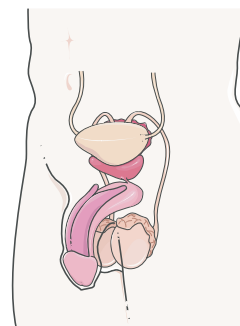
C19



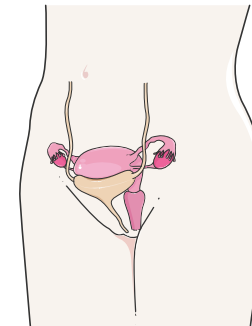
ZONA GLOMERULOSA
Minéralocorticoïdes (Aldo)

ZONA FASCICULATA
Glucocorticoïdes (cortisol)

ZONA RETICULARIS
Androgènes (DHEA)



Testosterone
DHT



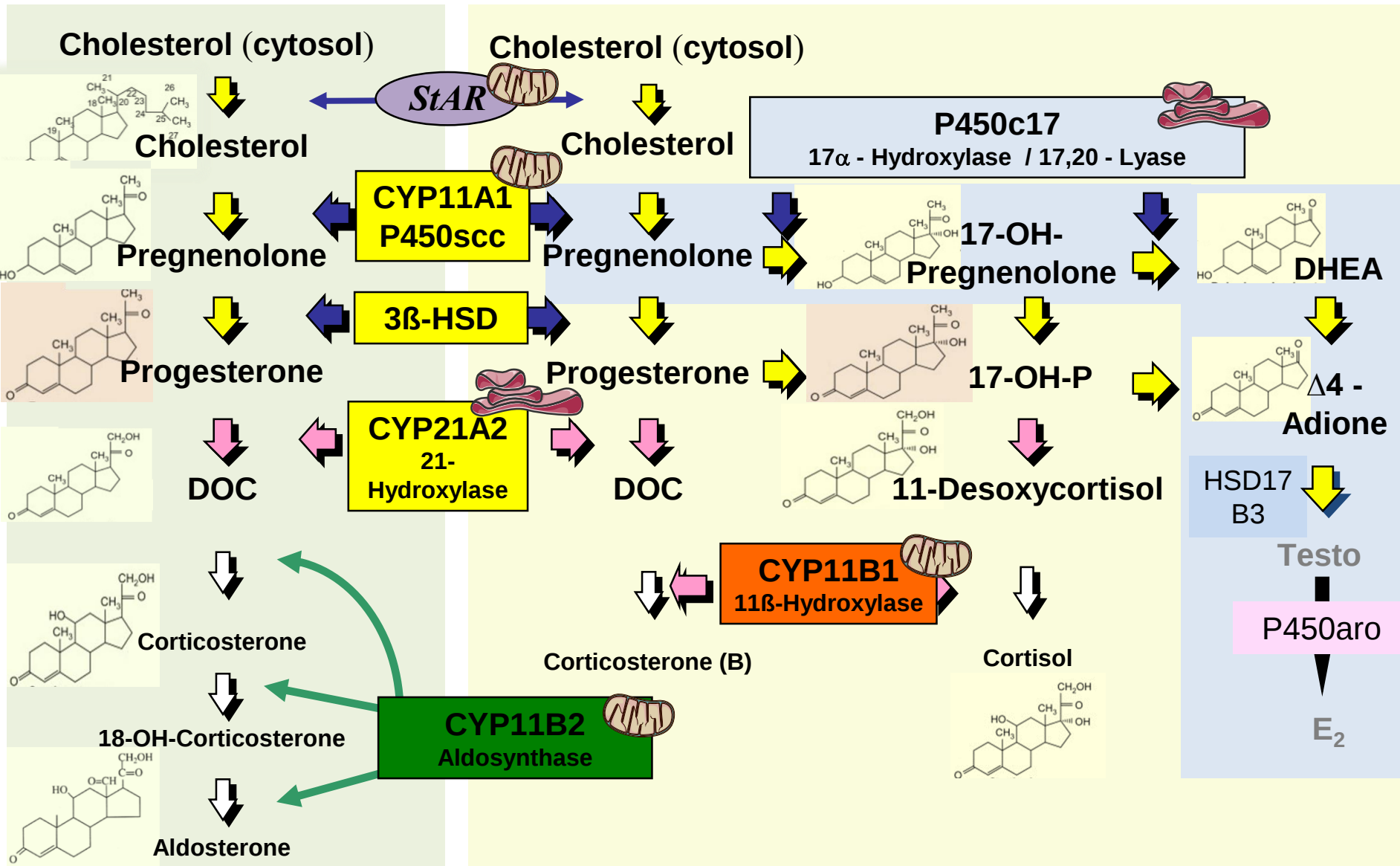
Estradiol

- 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

La stéroïdogénèse

Zona Glomerulosa

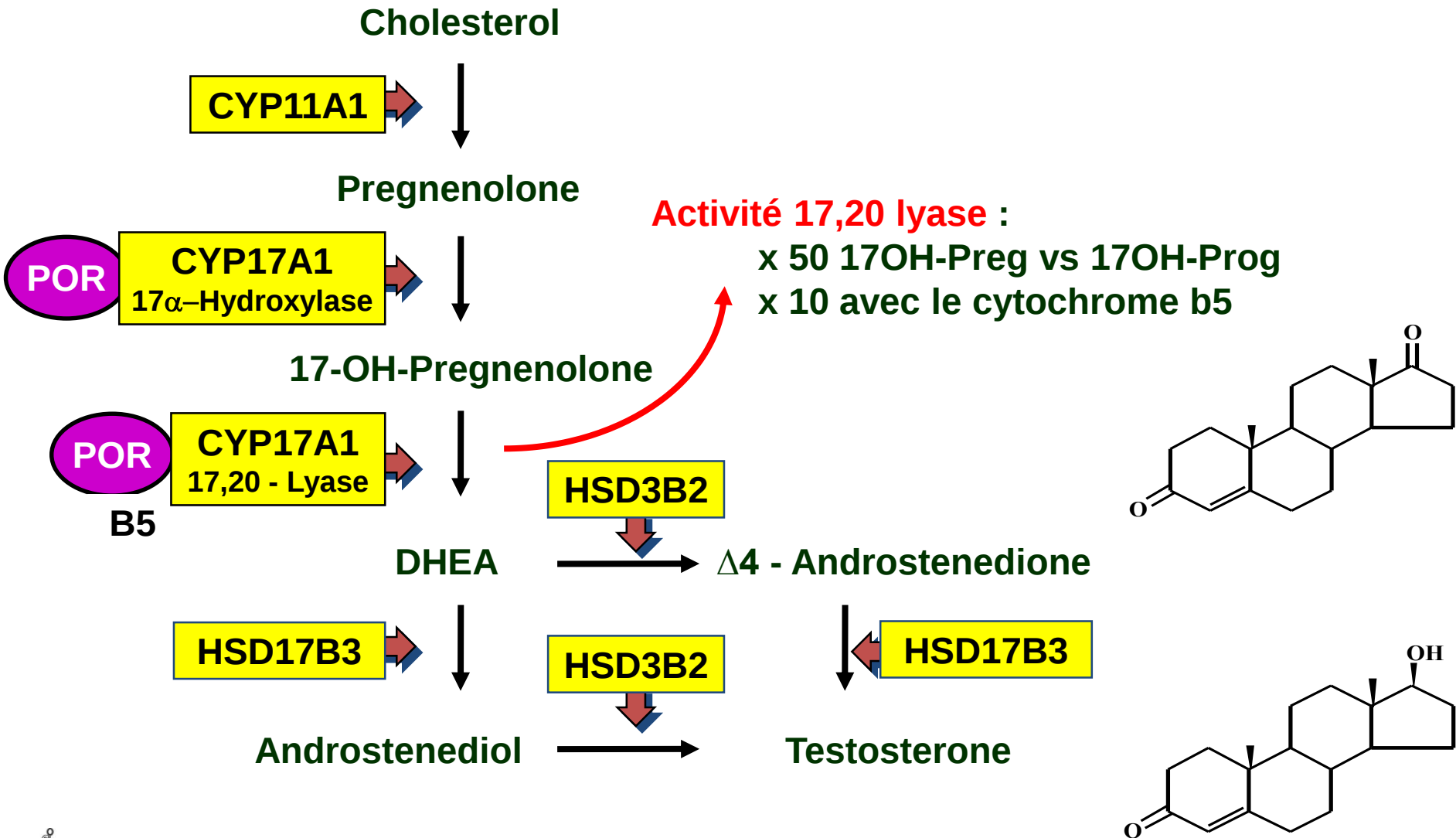
Zona Fasciculata and Reticularis

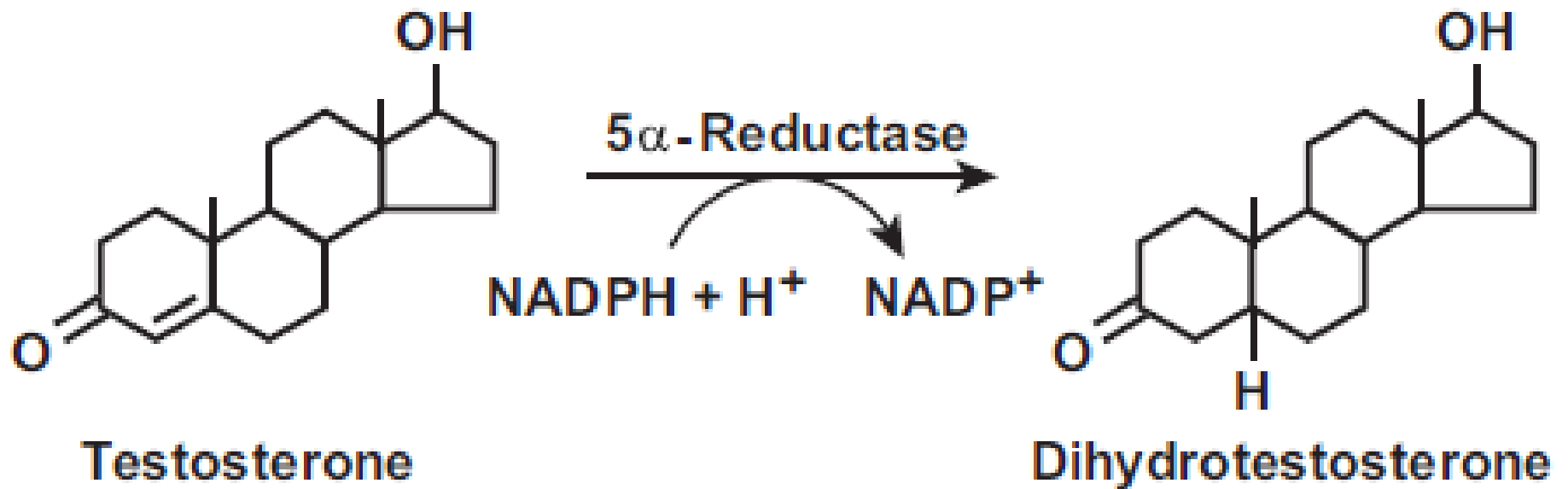


C21

C19

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



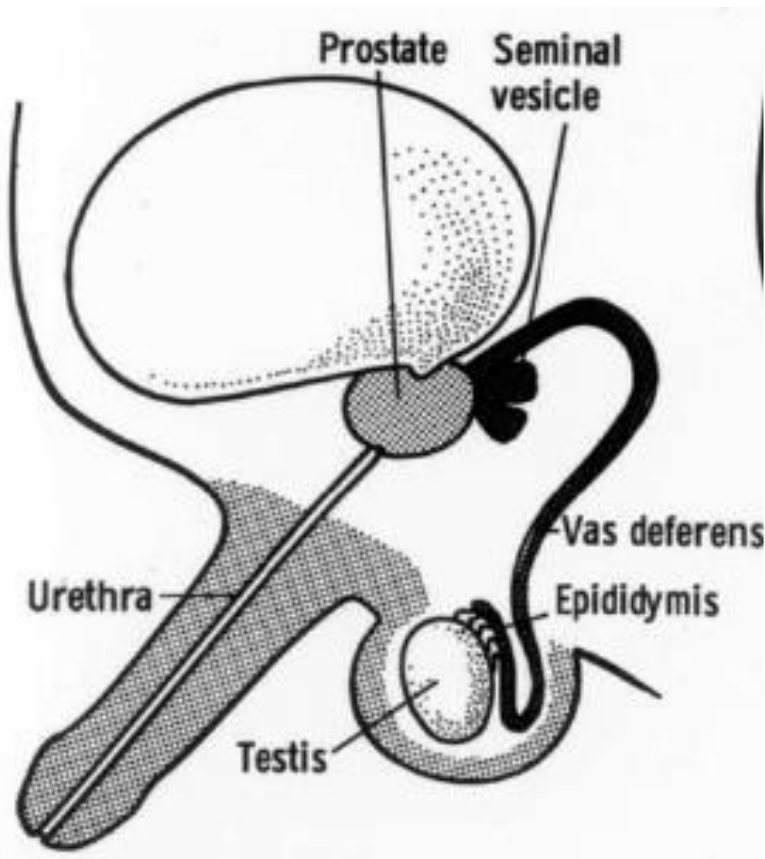


dihydrotestostérone (DHT) 30 fois plus active

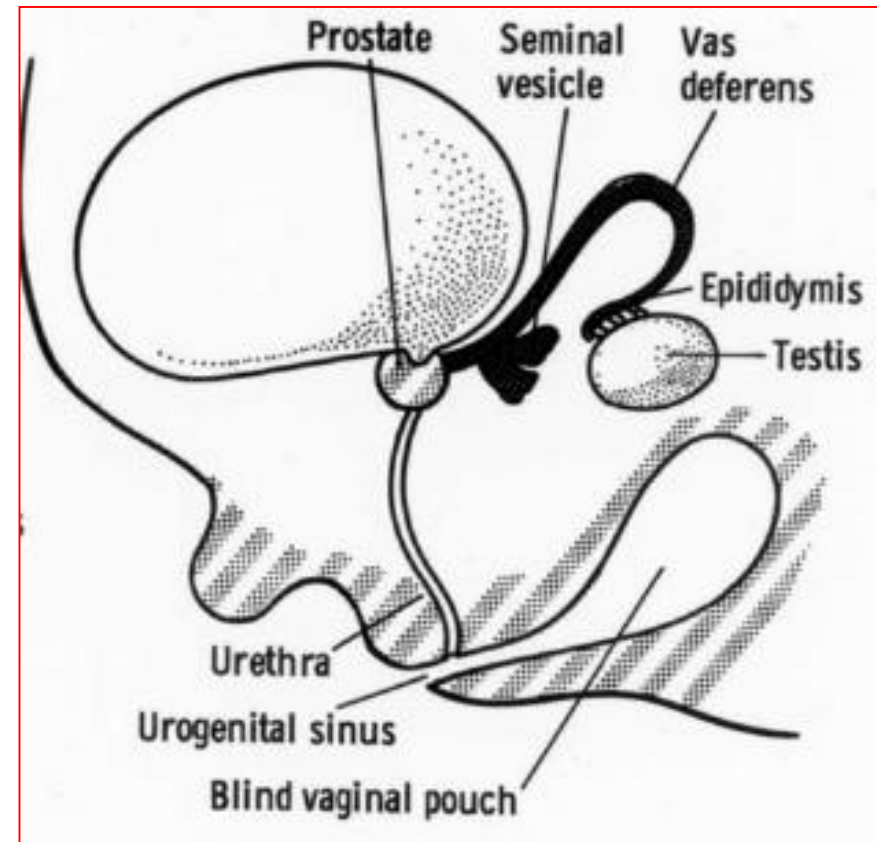
l'épididyme, la peau, et la prostate

Zones sensibles à la testostérone et à la DHT

■ Testosterone-dependent
▨ Dihydrotestosterone-dependent

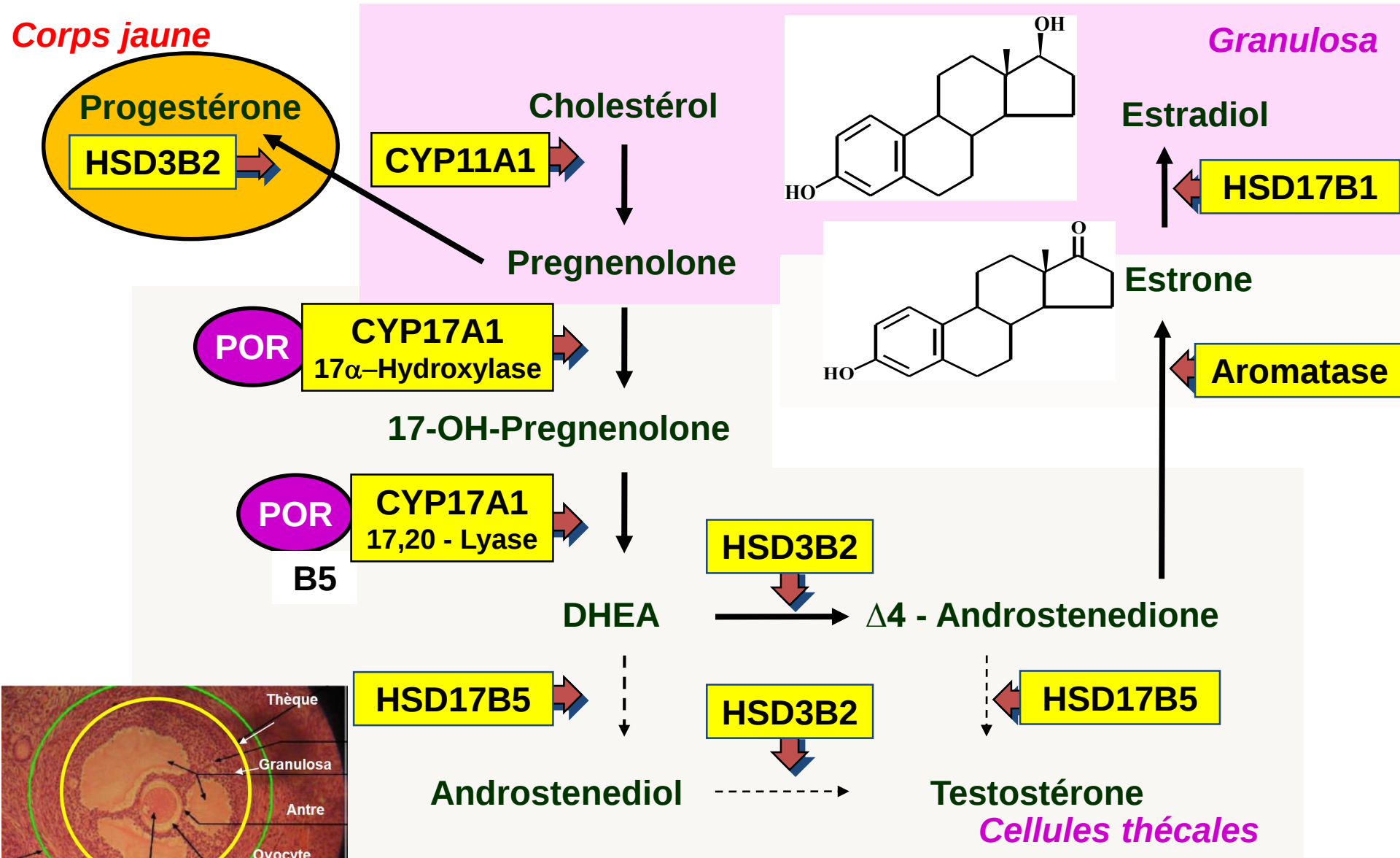


46,XY normal

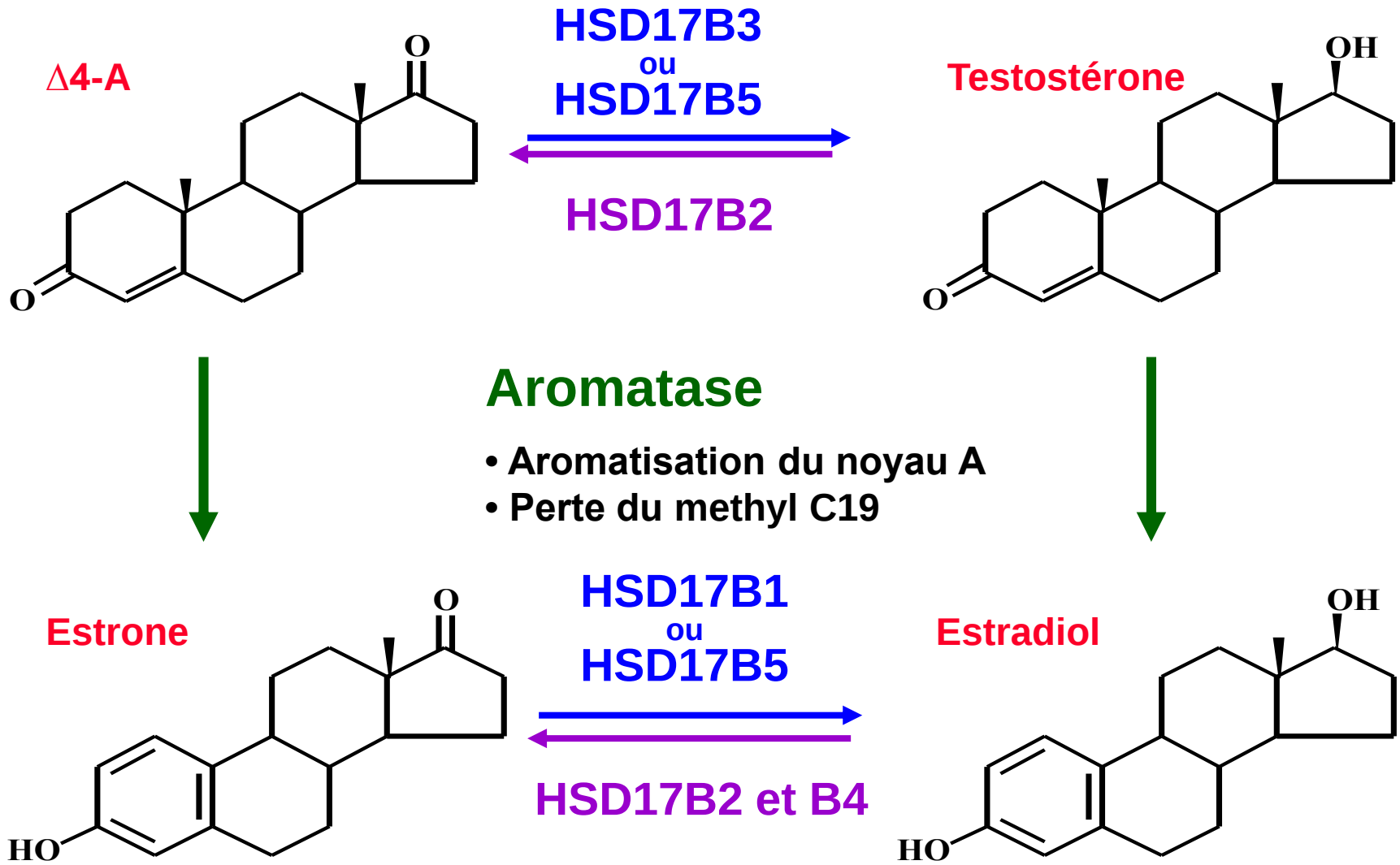


46,XY DSD avec
un déficit en SDR5A2
5α-réductase

Biosynthèse de la progestérone et des œstrogènes dans l'ovaire



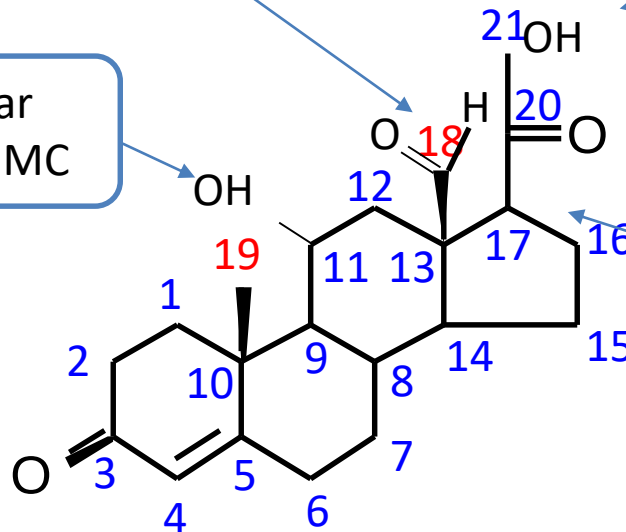
Conversion périphérique activation / inactivation



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

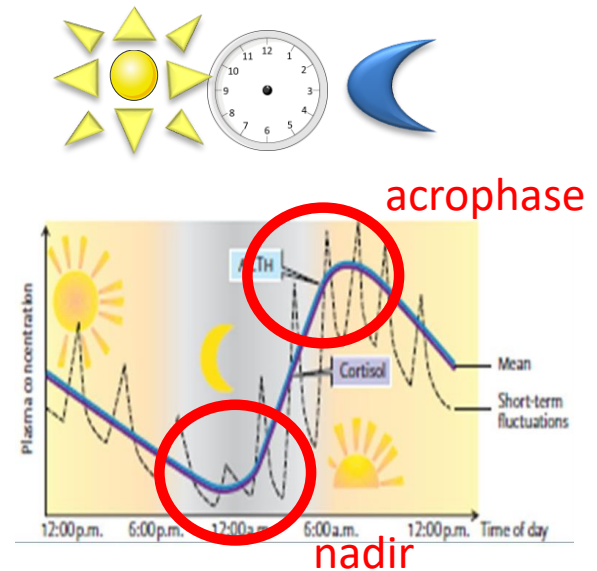
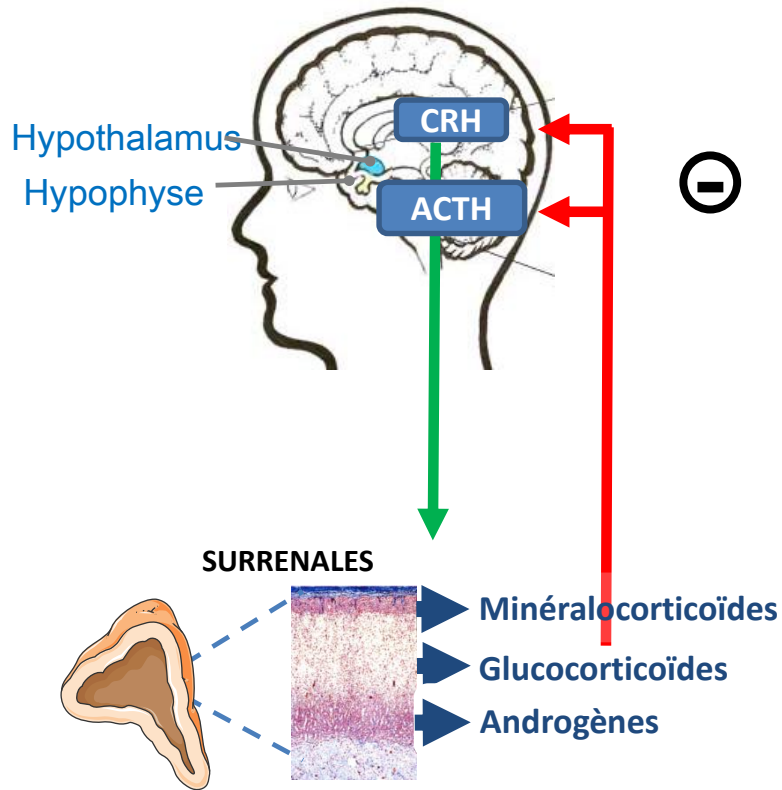
Groupe 3-céto + $\Delta 4$
nécessaire à l'activité MC, GC, P et
androgènes
Aromatisation et délétion C19 et groupe 3OH
nécessaire à l'activité oestrogénique

I/ Les sources de cholestérol

II/ Les différentes étapes de la stéroïdogénèse

III/ En pathologie

l'axe corticotrope



- **Rythmicité circadienne**

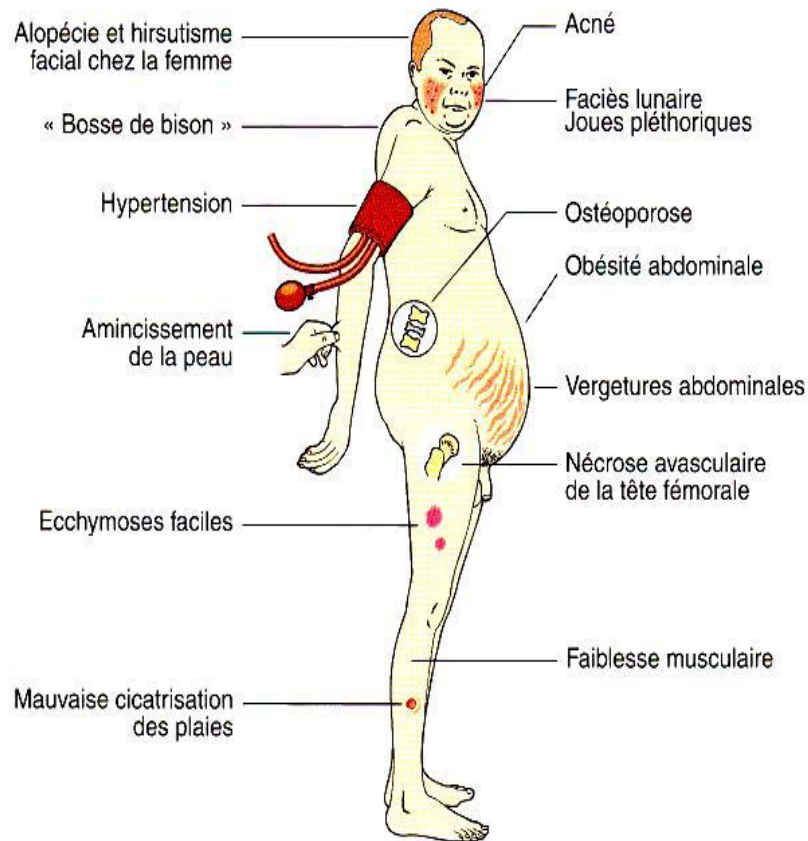
1) Hypercorticisme

= 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)

Signes cliniques d'un hypercorticisme

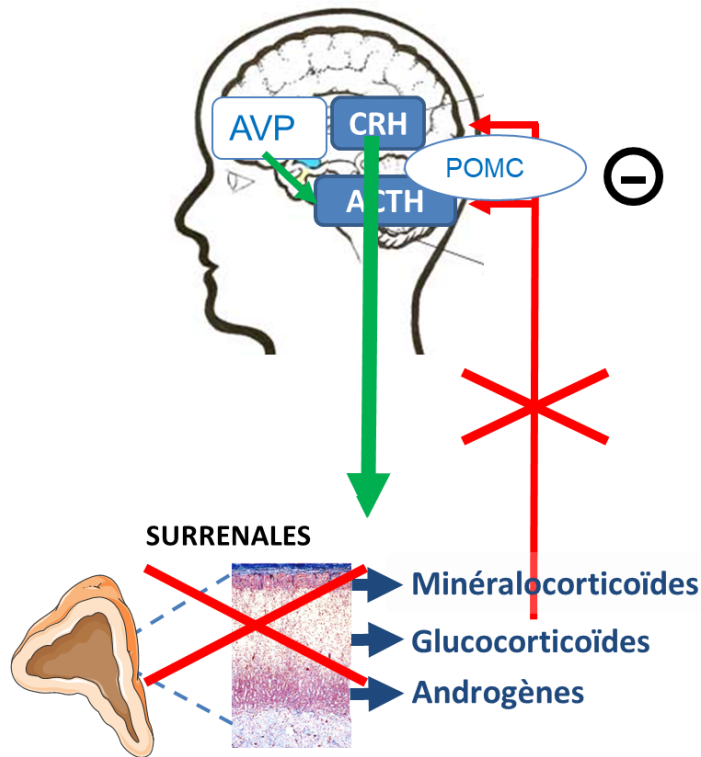
Apparition progressive et insidieuse



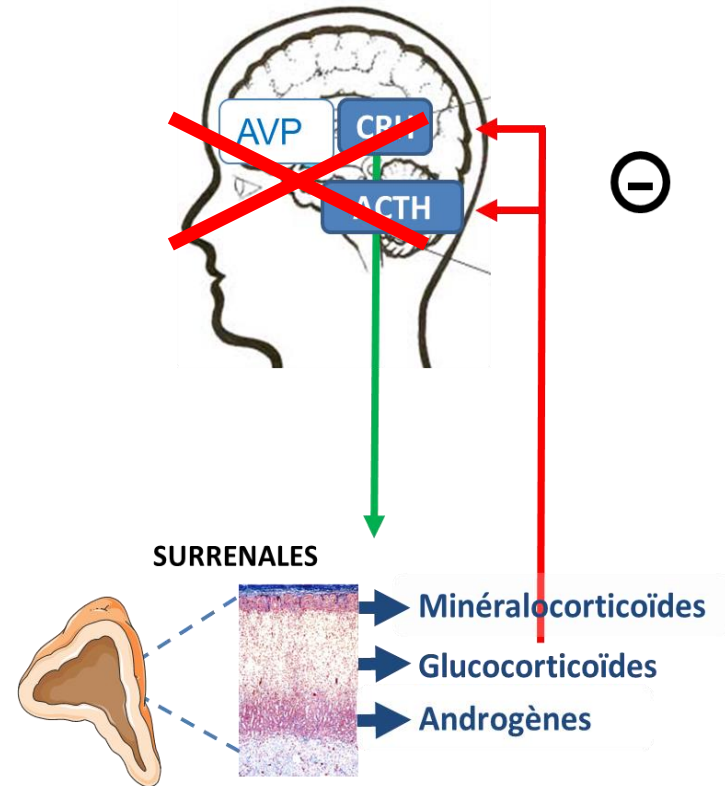
- **Métabolisme lipidique : mobilisation des AG et redistribution des graisses (face, cou, tronc)**
 - Excès : **obésité abdominale**, **hypertriglycéridémie** (augmentation de synthèse hépatique), **surcharge facio-tronculaire**
- **Métabolisme glucidique : ↗ néoglucogénèse hépatique et ↘ l'utilisation 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**

Exploration biologique sera revue dans module endocrinologie

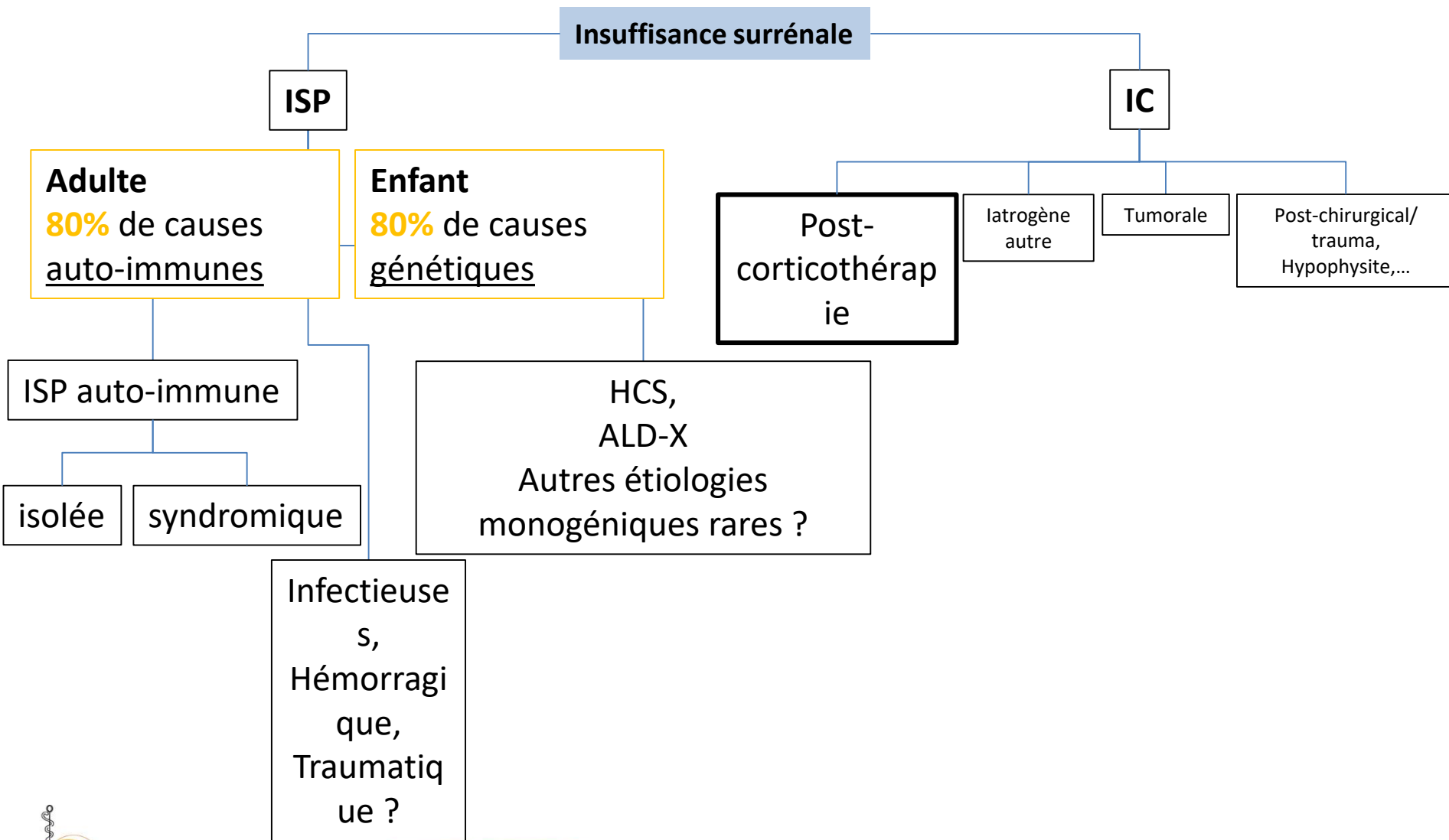
2) insuffisance surrénale - étiologies



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



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



Signes cliniques et biologiques

Défaut des sécrétions corticosurrénales :

- **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

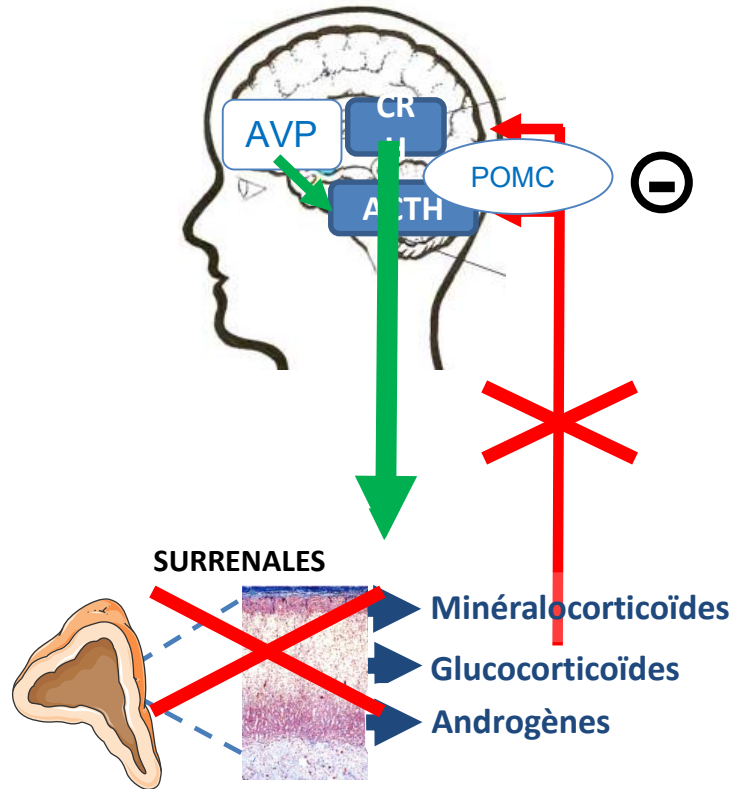
Troubles neurologiques

Choc hypovolémique, collapsus CV

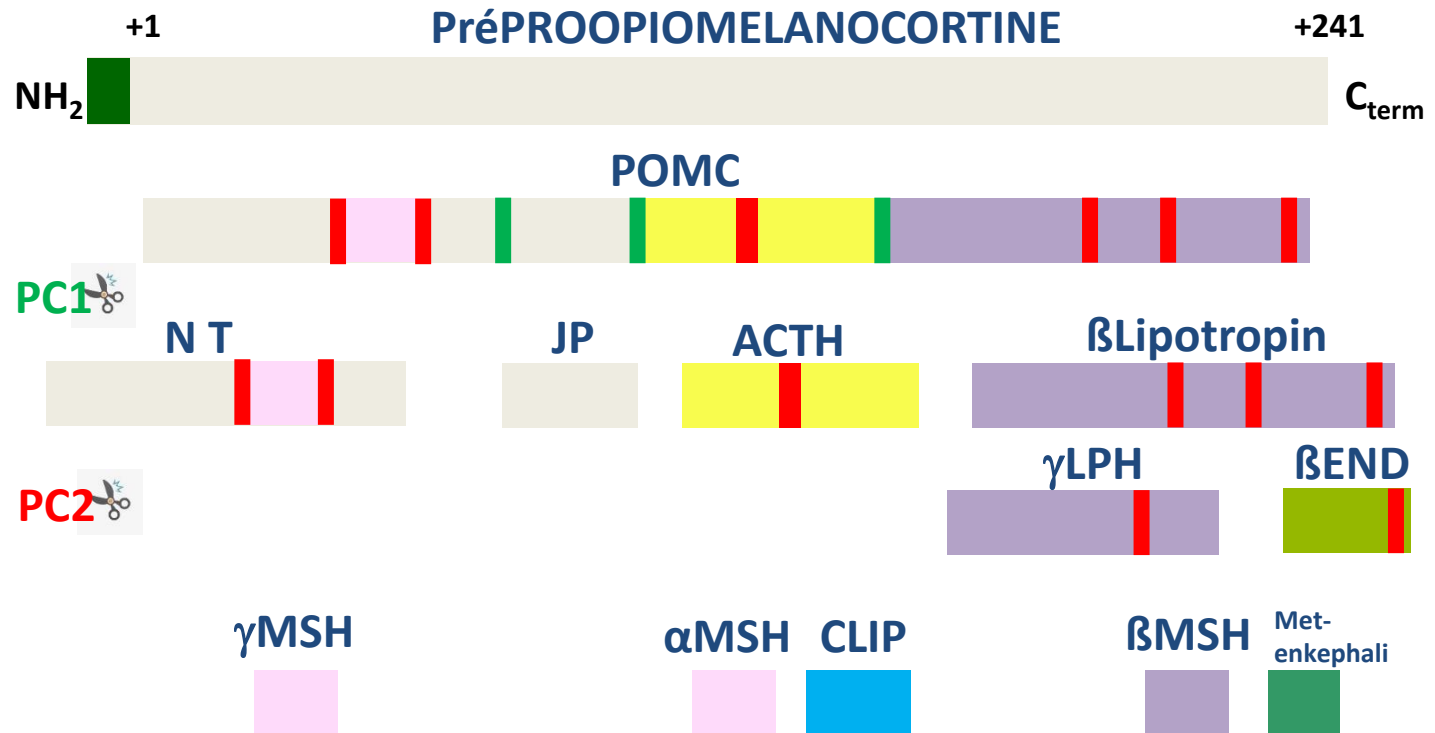
ECG en urgence : hyperkaliémie

Urgence thérapeutique :
traitement sans attendre les
résultats

l'axe corticotrope



Dans les cellules corticotropes de l'hypophyse antérieure



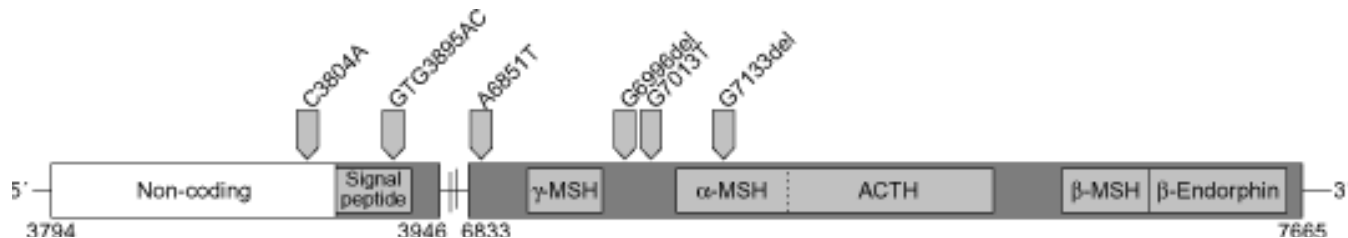
NT : fragment N-terminal ; JP : joining peptide ; ACTH : adrenocorticotropin hormone ; LPH : lipotropin hormone ; MSH : melanostimulin hormone ; END : endorphine ; CLIP : corticotropin-like intermediary lobe peptide.

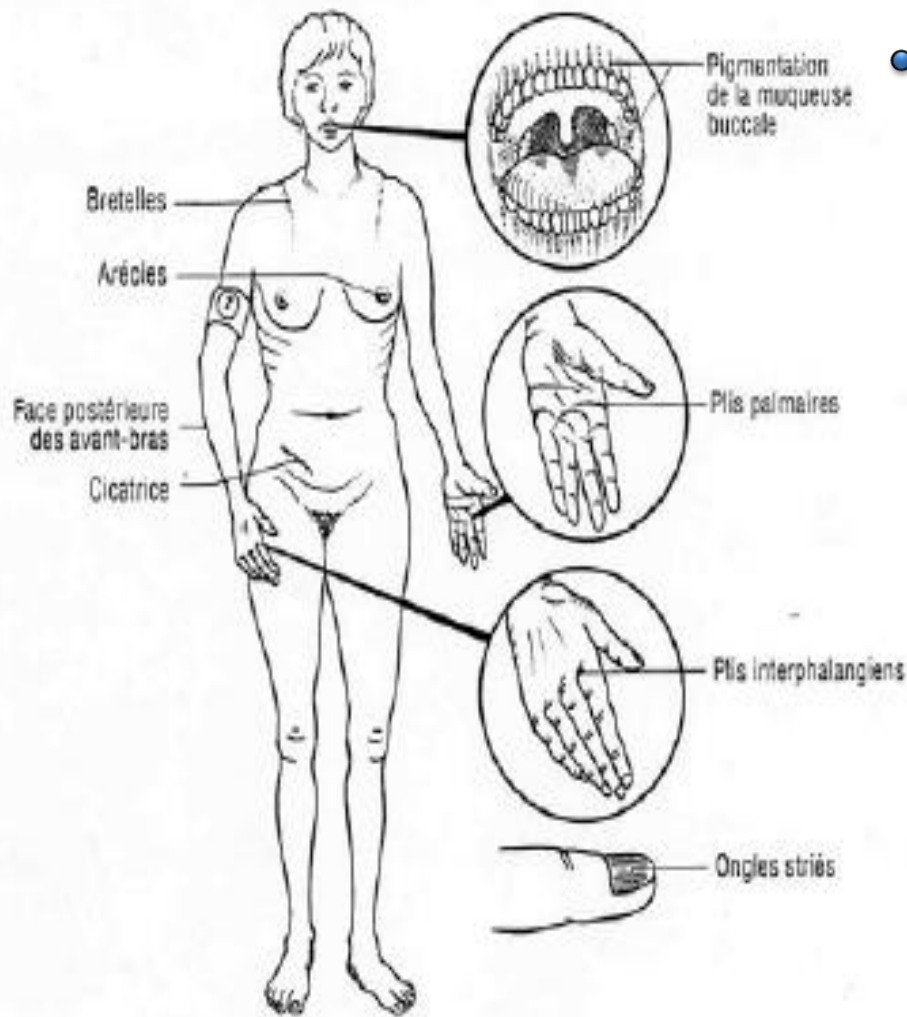
Proconvertase PC1 1997

Obésité +++
Insuffisance surrénale
Cheveux roux

POMC 1998

α MSH règle la prise alimentaire
stimule la production de mélanine





- **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 (d'après Martin-Calderon et al., 2015)	289	mOsm/kg	278-298

Hyponatrémie

Hyperkaliémie

Insuffisance rénale

Aiguë ?

Chronique ?

Antécédents

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

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

**Bilan prélevé le
12/06 à 08h00**

ACTH élevée +++

cortisol effondré

**Rénine élevée
+++/aldo
normale basse**

3) Les déficits enzymatiques

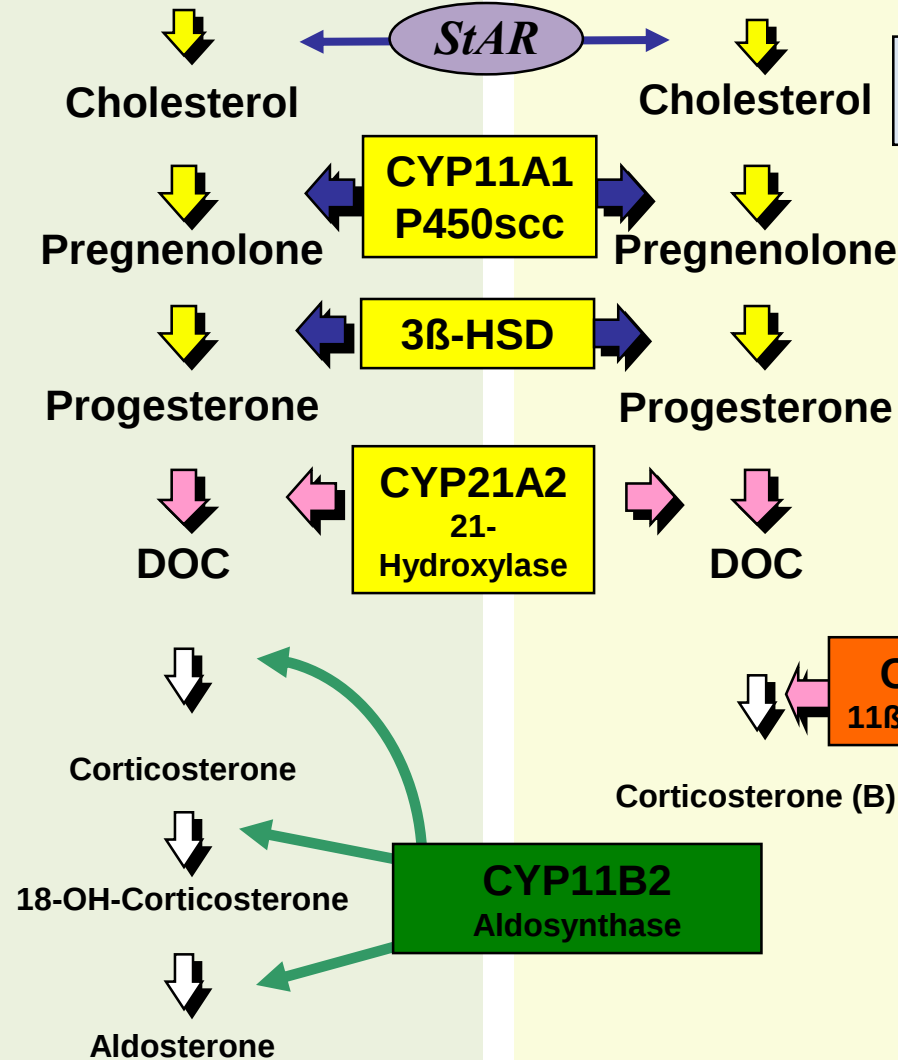
I/ Introduction

II/ Les différentes étapes de la stéroïdogénèse

III/ Exemples de déficits

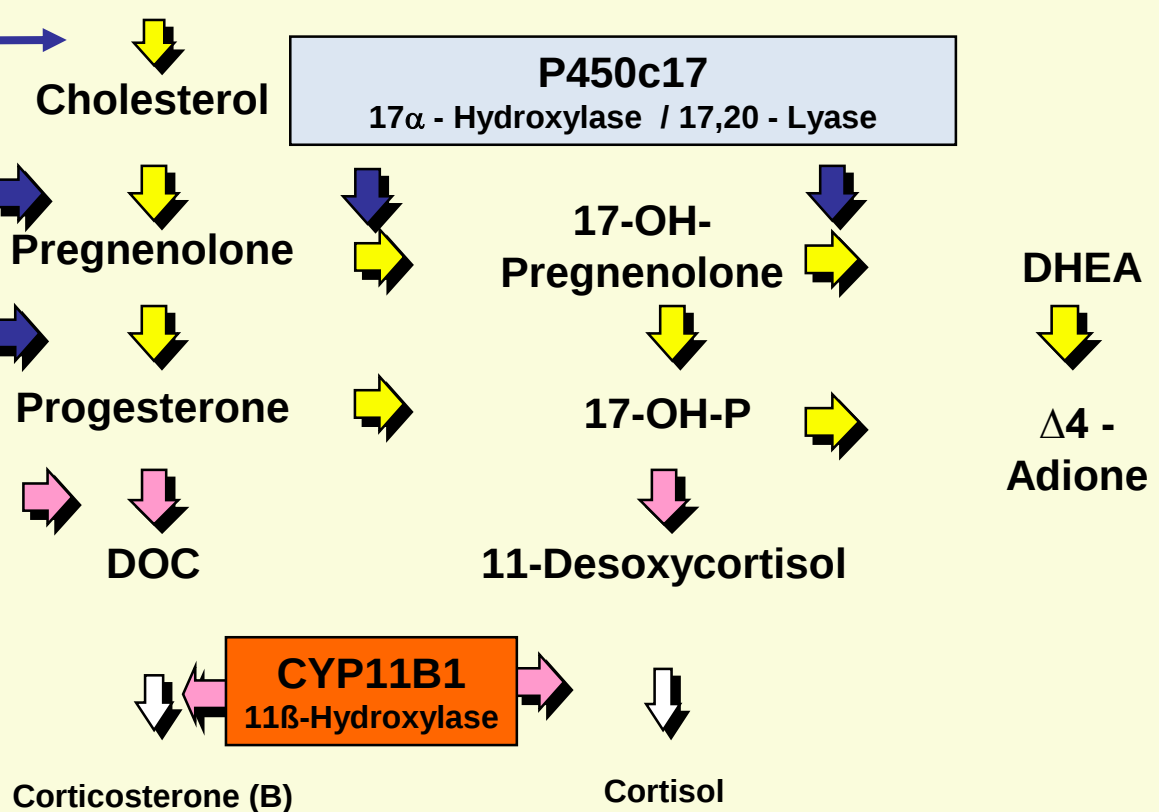
Zona Glomerulosa

Cholesterol (cytosol)



Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)



P450c17
17 α - Hydroxylase / 17,20 - Lyase

17-OH-
Pregnenolone

17-OH-P

11-Desoxycortisol

DHEA

Δ 4 -
Adione

CYP11B1
11 β -Hydroxylase

Cortisol

Corticosterone (B)

CYP11B2
Aldosynthase

➔ 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

Transfert en Néonatalogie à H2 de vie

- 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

Potentiométrie indirecte Architect Abbott

Potassium

5.2

mmol/L

3.7-5.9

Potentiométrie indirecte Architect Abbott

Chlore

111

mmol/L

98-113

Potentiométrie indirecte Architect Abbott

Bicarbonates

22

mmol/L

13-22

M. PEP carboxylase UV Architect Abbott

Urée

6.3

mmol/L

1.0-8.2

Uréase UV cinétique Architect Abbott

Créatinine

65

μmol/L

27-81

M. enzymatique Architect Abbott

Protéines

61

g/L

46-70

Méthode au Biuret/KI Architect Abbott

Glucose

2.8

mmol/L

2.8-4.4

Méthode Hexokinase Architect Abbott

soit en g/L

0.51

g/L

0.50-0.80

Calcium

2.44

mmol/L

1.90-2.60

Photométrie Arsenazo III Architect Abbott

Bilirubine totale

↑ 293

μmol/L

<205

Photométrie Diazoréaction DCA Architect Abbott

Bilirubine conjuguée (directe)

9

μmol/L

2-9

Photométrie Diazoréaction DCA Architect Abbott

Bilirubine libre

↑ 284

μmol/L

3-21

Valeur calculée

- 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/LEnfants de 8 à 11 ans : $1,30 \pm 0,66$ nmol/L

Valeurs plasmatiques chez l'adulte :

Homme : $2,09$ à $5,93$ nmol/LFemme : $1,57$ à $8,03$ nmol/LFacteurs de conversion : nmol/L $\times 0,287$ = ng/mLDihydrotestostérone
LC MS/MS

4.49

nmol/L

Valeurs plasmatiques :

Enfant de 1 à 11 ans : $0,08 \pm 0,04$ nmol/LHomme adulte : $1,95 \pm 0,70$ nmol/LFemme en phase folliculaire : $0,52 \pm 0,20$ nmol/LFemme en phase lutéale : $0,65 \pm 0,30$ nmol/LTestostérone
LC/MS/MS

13.28

nmol/L

Nourrissons masculins (J1) : $9,36 \pm 5,31$ nmol/LNourrissons masculins (J5) : $0,97 \pm 0,38$ nmol/LNourrissons masculins (J11 - J15) (minipuberté) : $5,37 \pm 2,64$ nmol/LNourrissons masculins (1 à 3 mois) : $8,68 \pm 2,77$ nmol/LValeurs plasmatiques. Facteur de conversion : nmol/L $\times 0,288$ = 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

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 %



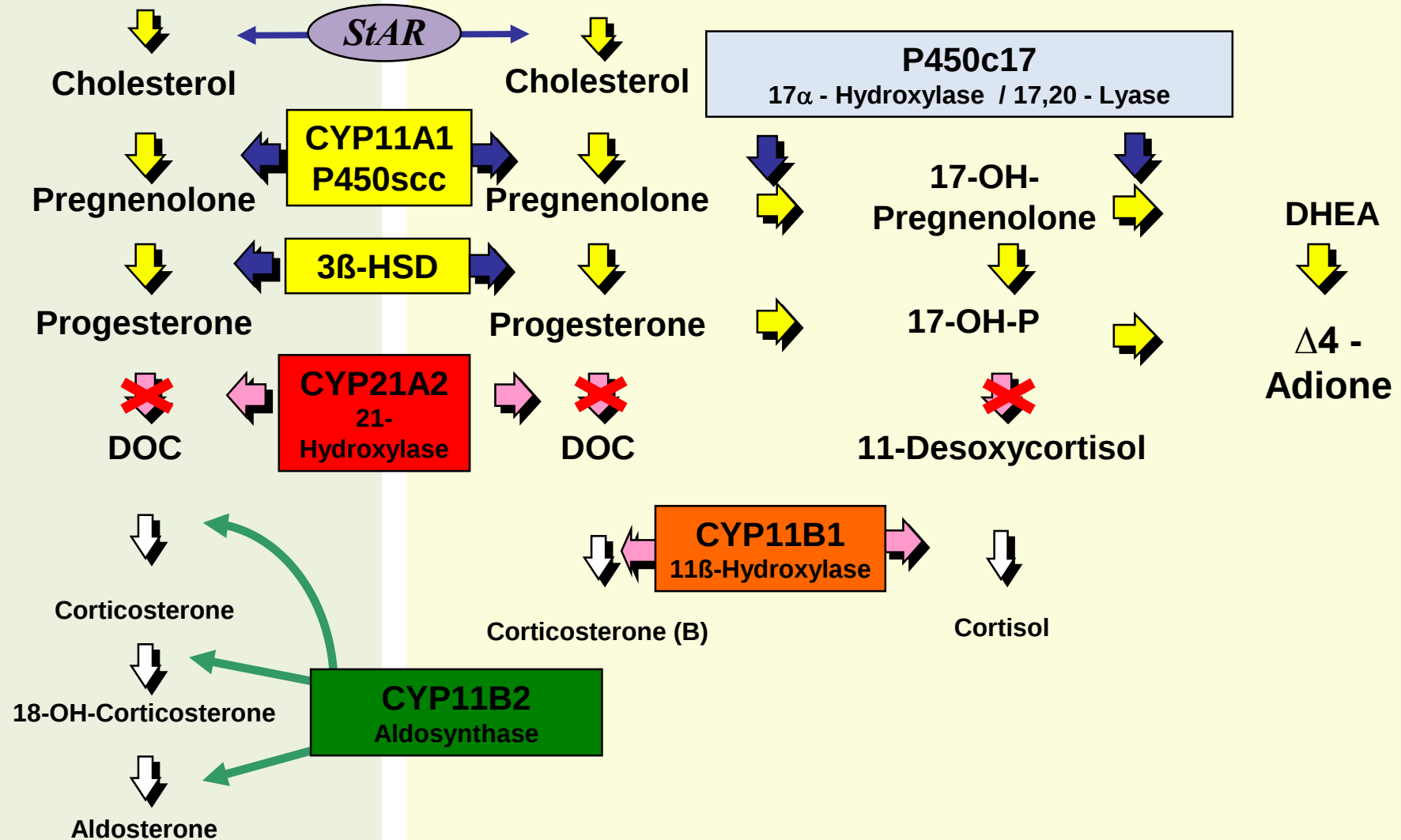
0 

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

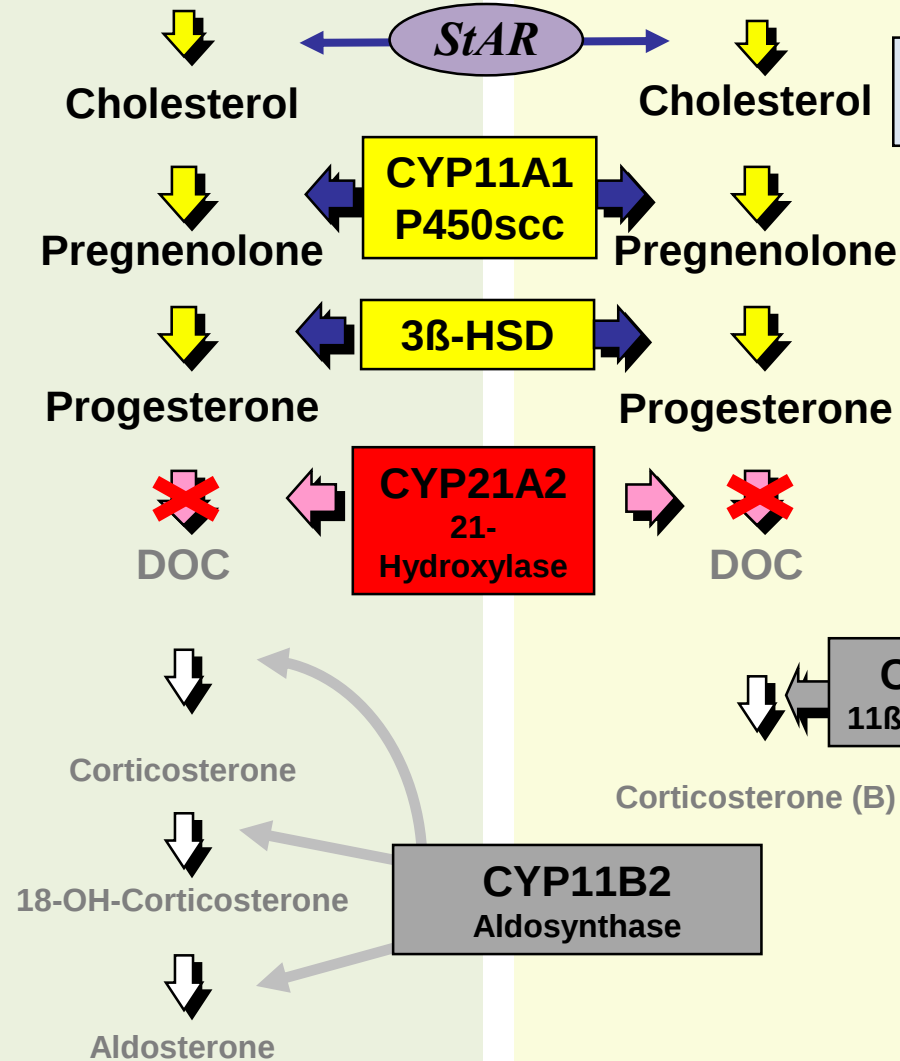
Cholesterol (cytosol)



Le déficit en 21-OHase

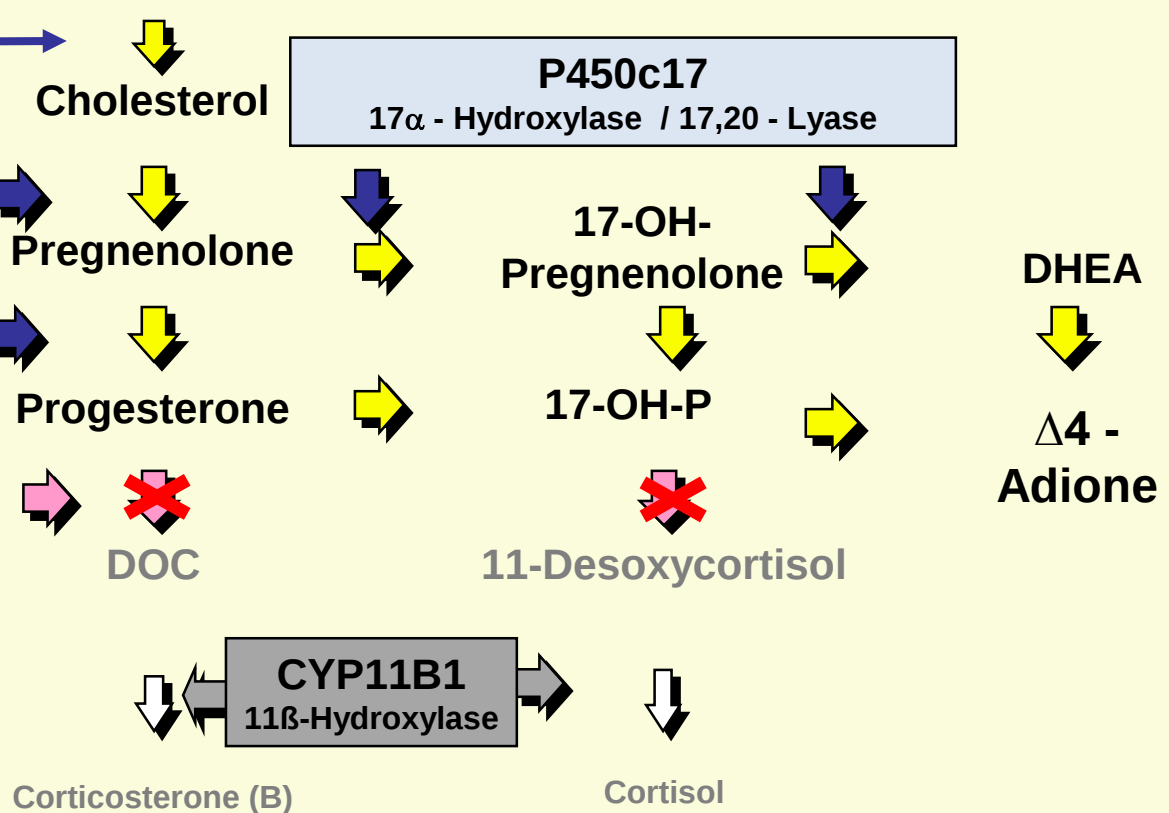
Zona Glomerulosa

Cholesterol (cytosol)



Zona Fasciculata and Reticularis

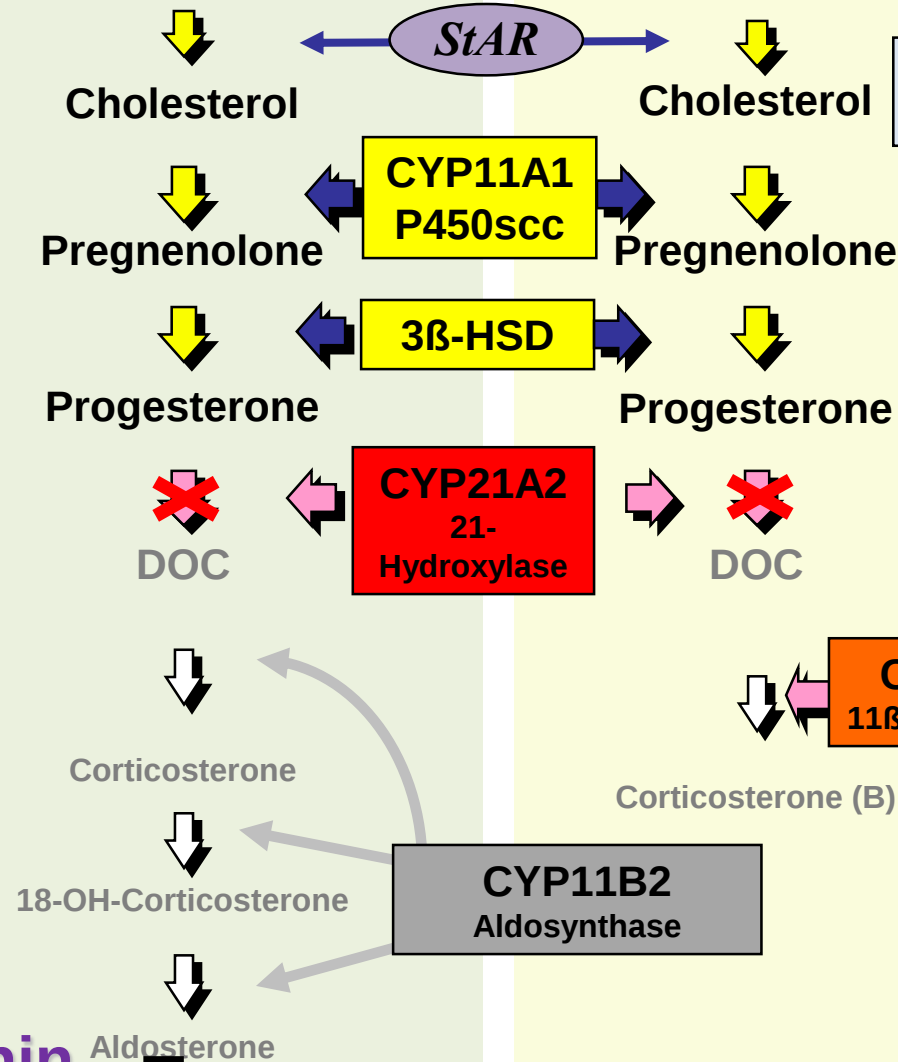
Cholesterol (cytosol)



Le déficit en 21-OHase

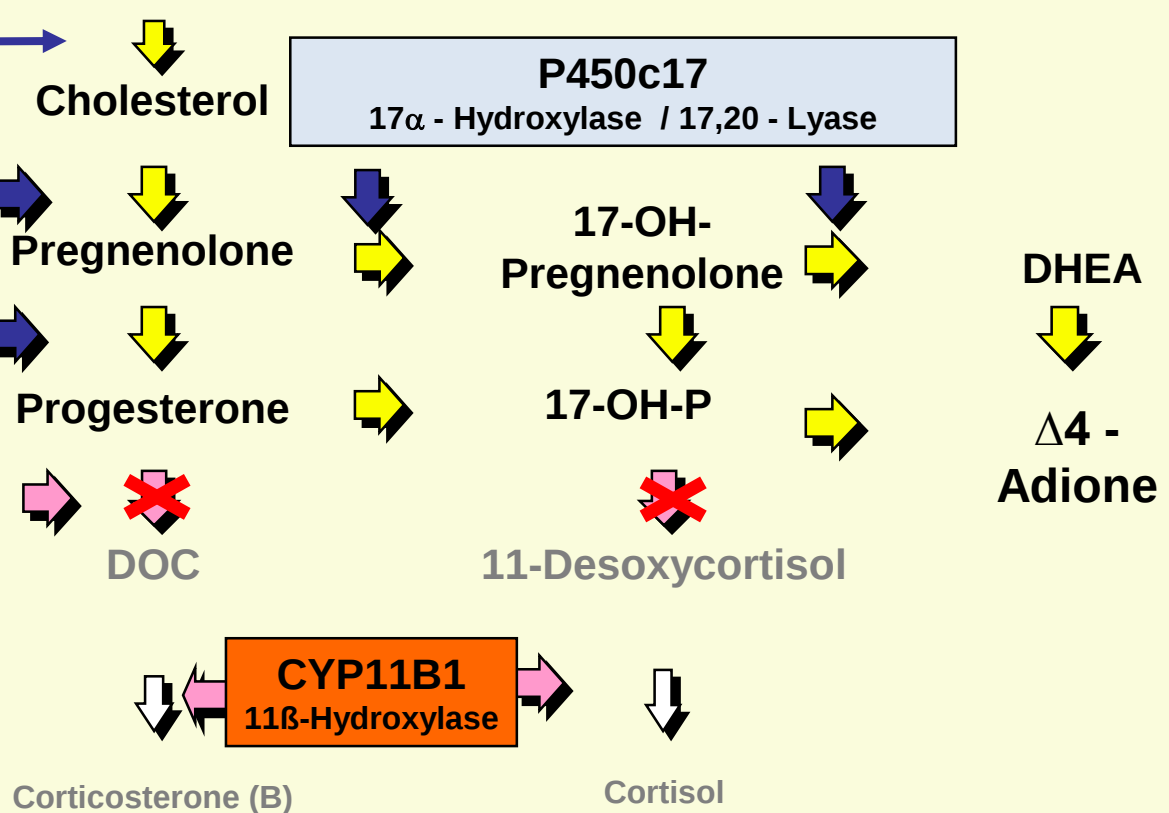
Zona Glomerulosa

Cholesterol (cytosol)



Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

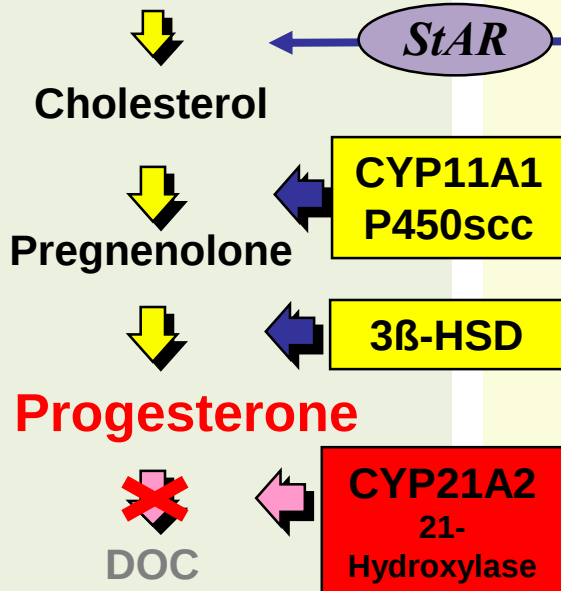


- Hypoglycémie
- Perte de sel et déshydratation

Le déficit en 21-OHase

Zona Glomerulosa

Cholesterol (cytosol)



DOC

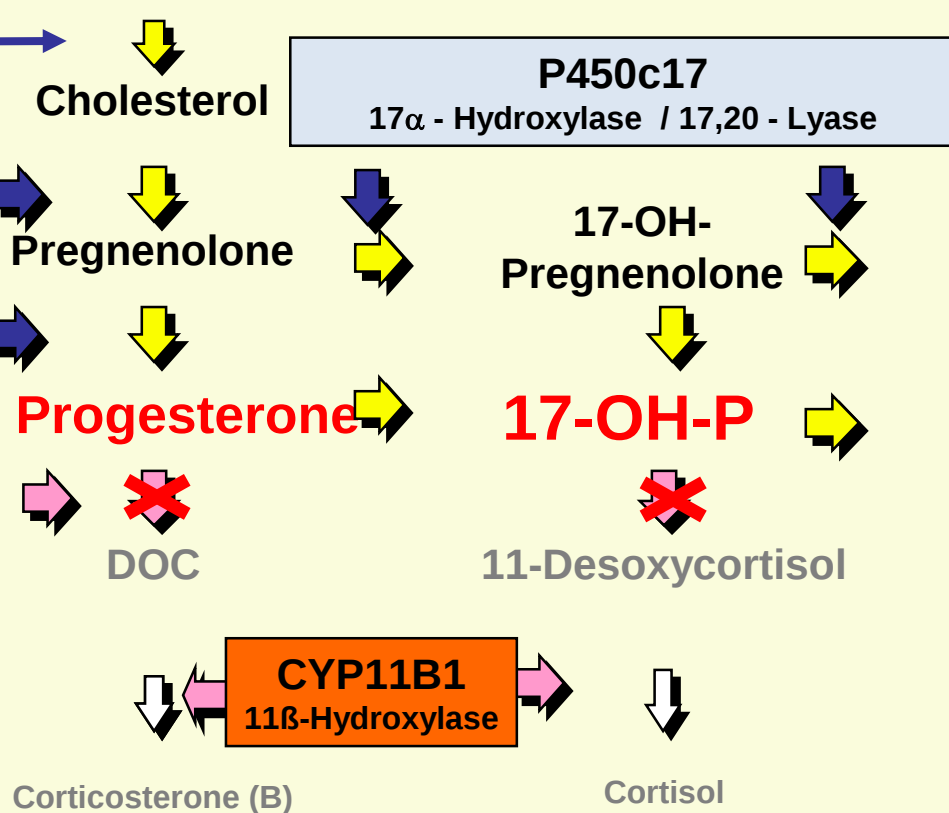
Corticosterone

18-OH-Corticosterone

Aldosterone

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)



DOC

Corticosterone (B)

Cortisol

ACTH

- Hypoglycémie
- Perte de sel et déshydratation

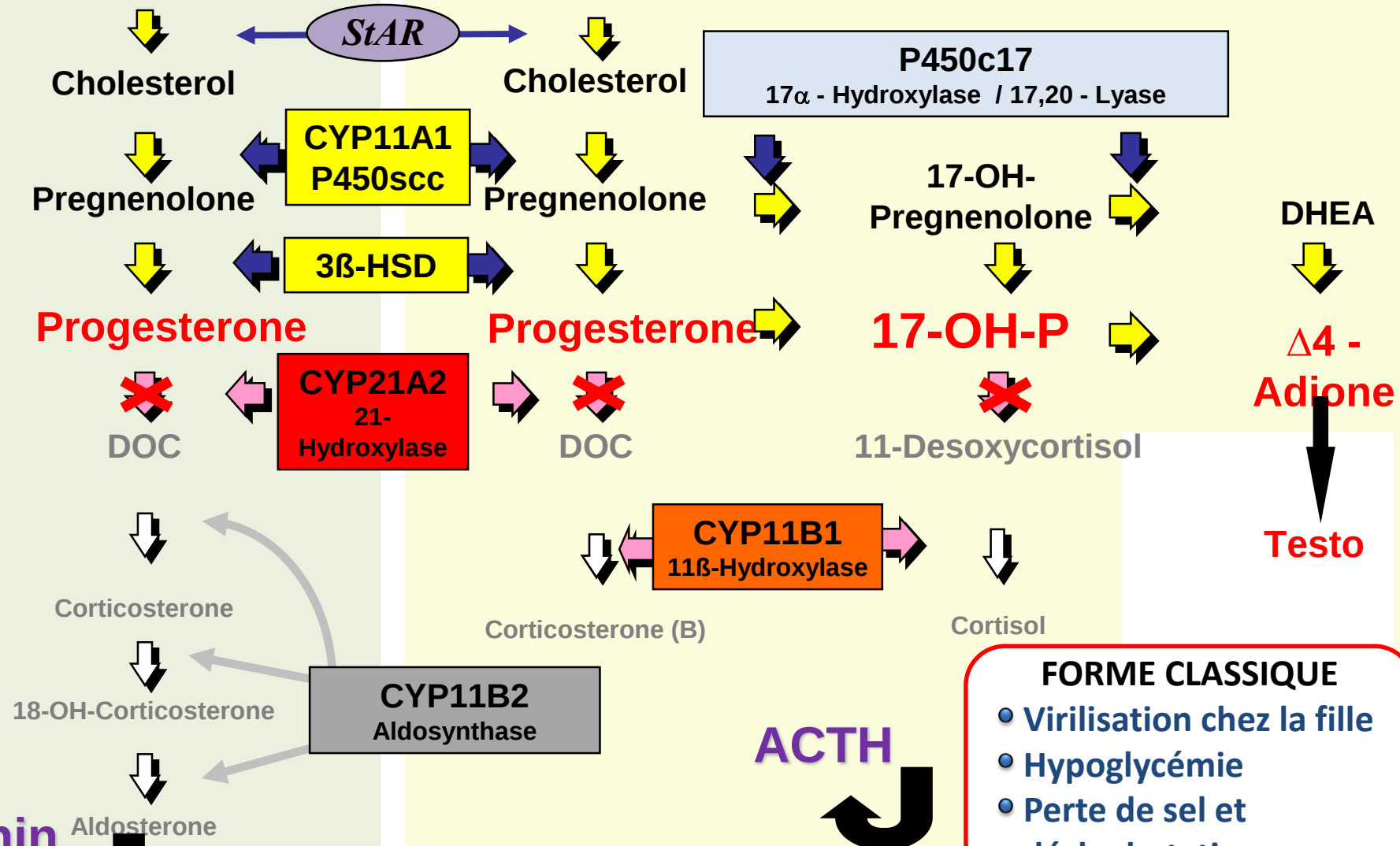
Le déficit en 21-OHase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



FORME CLASSIQUE

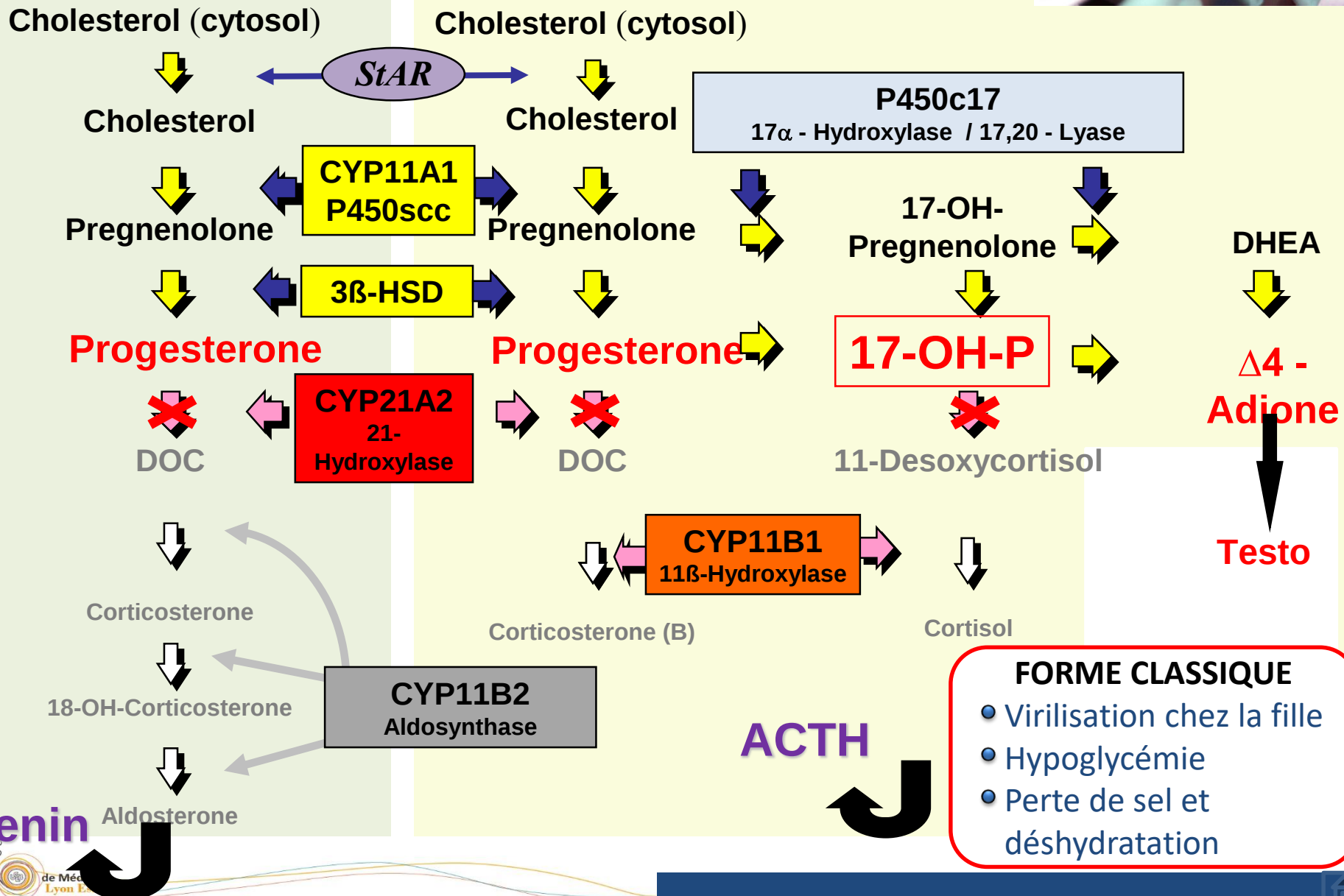
- Virilisation chez la fille
- Hypoglycémie
- Perte de sel et déshydratation



Le déficit en 21-OHase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reti



• Sévérité clinique et biologique

Formes classiques

avec perte de sel
clinique

virilisante « pure »



Forme non classique

Révélation tardive (enfant, puberté, vie
adulte) pseudo puberté précoce acné
hirsutisme stérilité

Symptômes périnataux

Dépendant du caryotype 46XX ou XY (pseudo puberté précoce)

Formes classiques

avec perte de sel
clinique

virilisante « pure »



Symptômes périnataux

Dépendant du caryotype 46XX ou XY (pseudo puberté précoce)

Forme non classique

Révélation tardive (enfant, puberté, vie
adulte) pseudo puberté précoce acné
hirsutisme stérilité

<1%

1-5%

Activité enzyme
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%

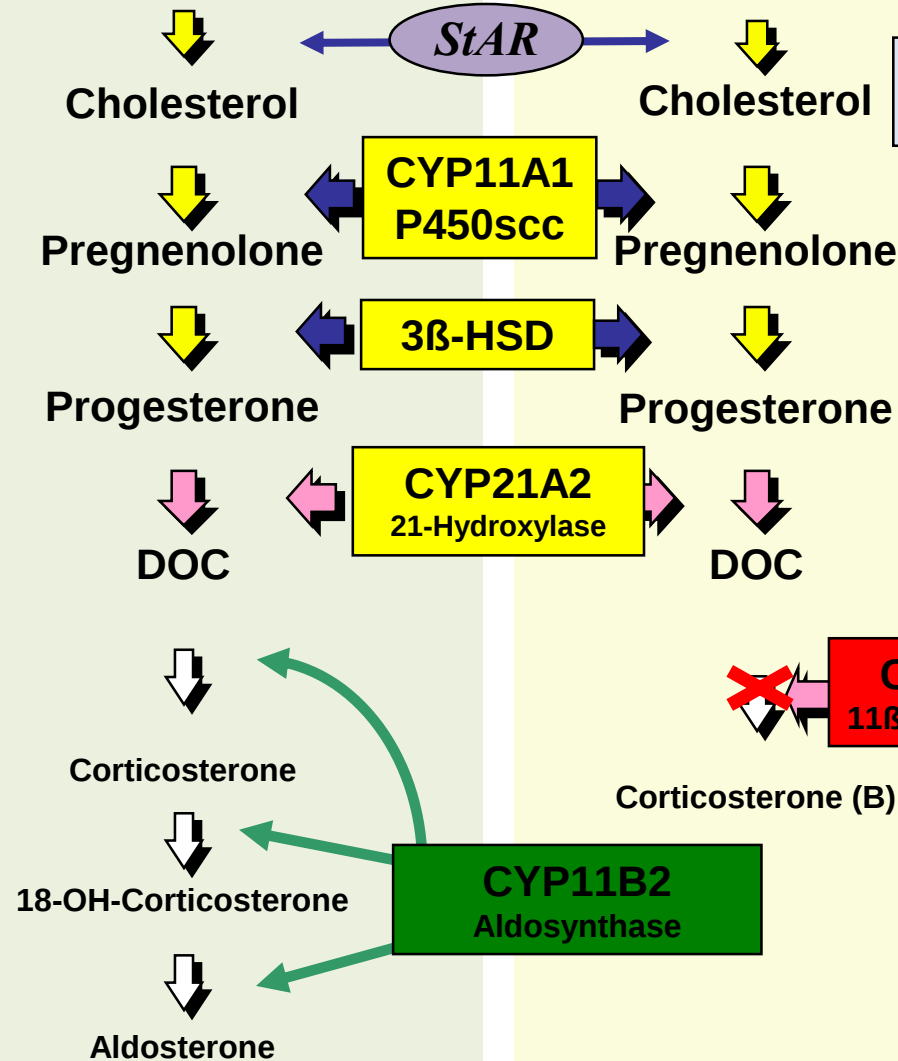
Le déficit en 11-OHase

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

wooclap

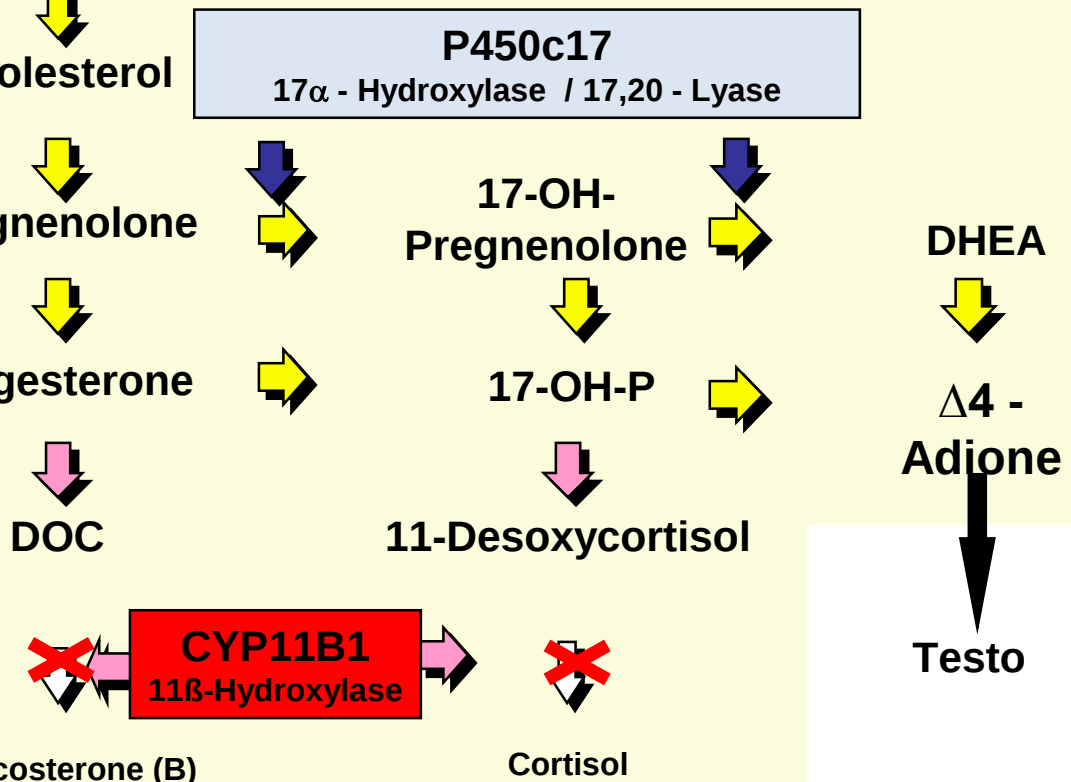
Zona Glomerulosa

Cholesterol (cytosol)



Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

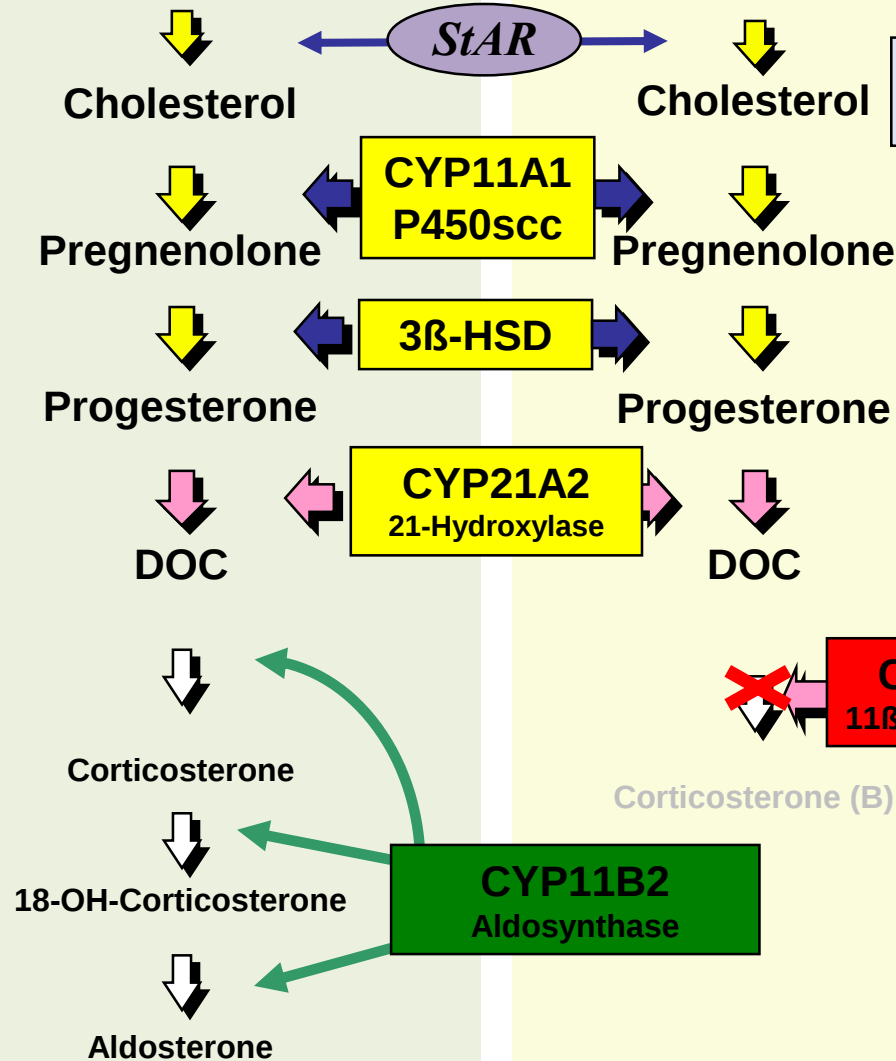


Le déficit en 11-OHase

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

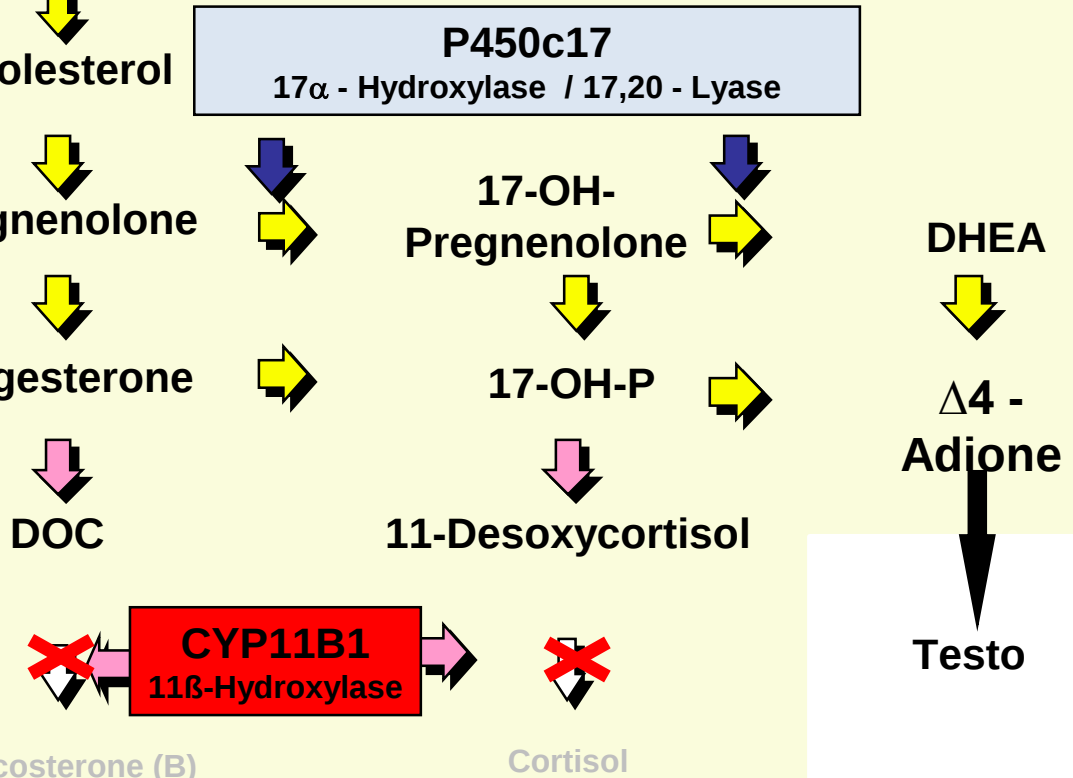
Zona Glomerulosa

Cholesterol (cytosol)



Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)



P450c17
17 α - Hydroxylase / 17,20 - Lyase

17-OH-
Pregnenolone

17-OH-P

11-Desoxycortisol

DHEA

Δ 4 -
Adione

Testo

Le déficit en 11-OHase

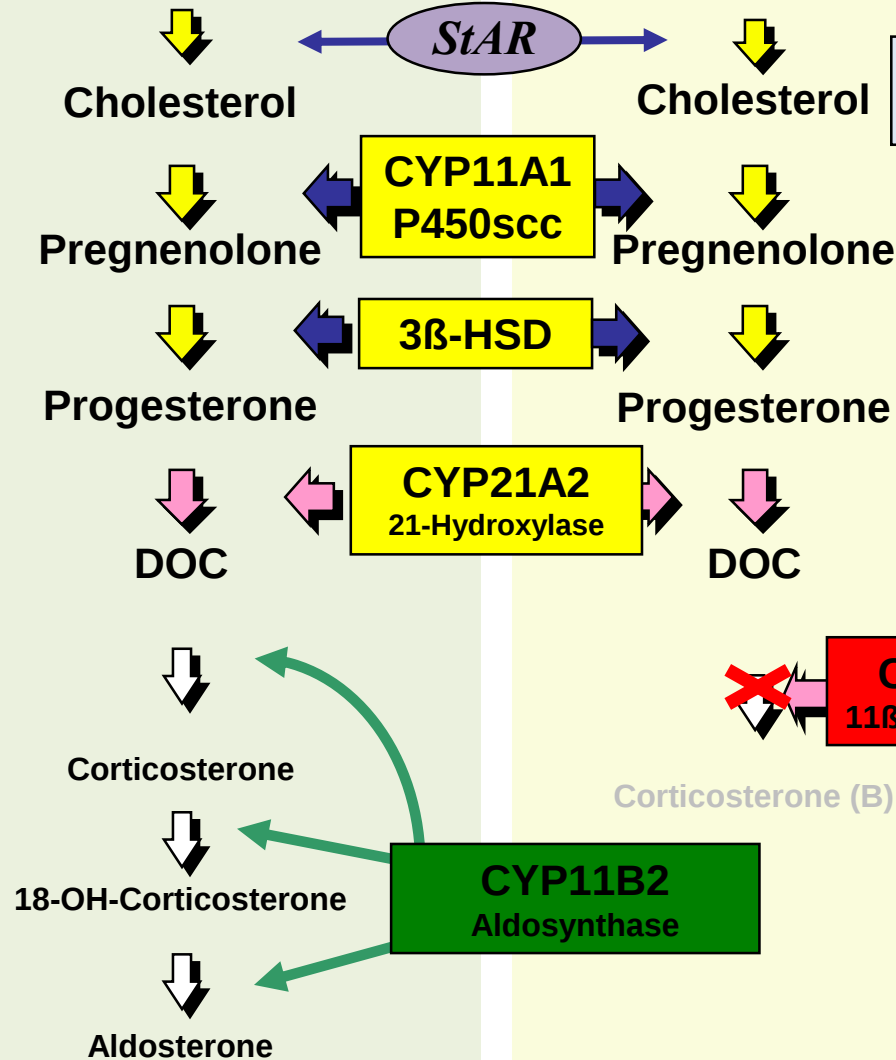
I/ Les sources de cholestérol

II/ Les différentes étapes de la stéroïdogénèse

III/ Exemples de déficits

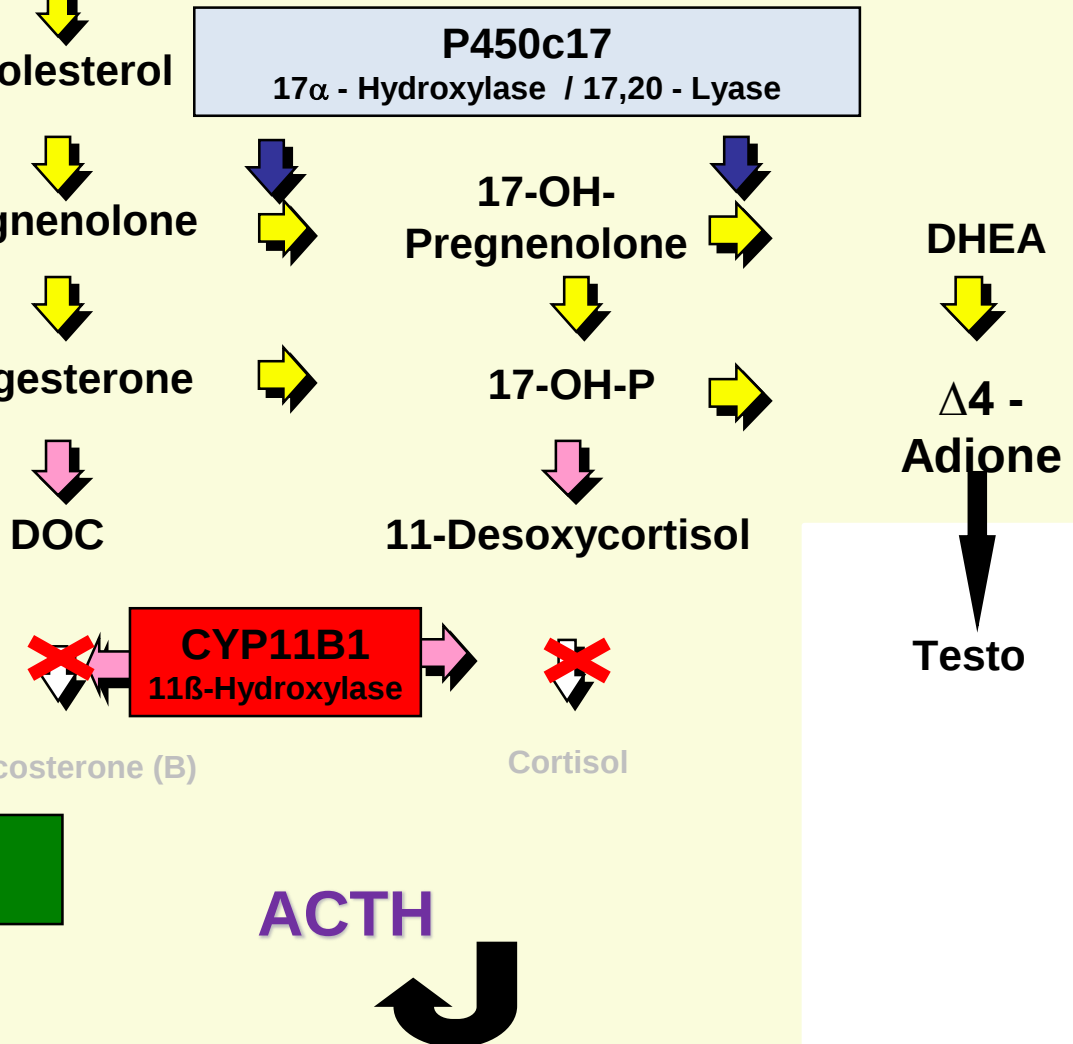
Zona Glomerulosa

Cholesterol (cytosol)



Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

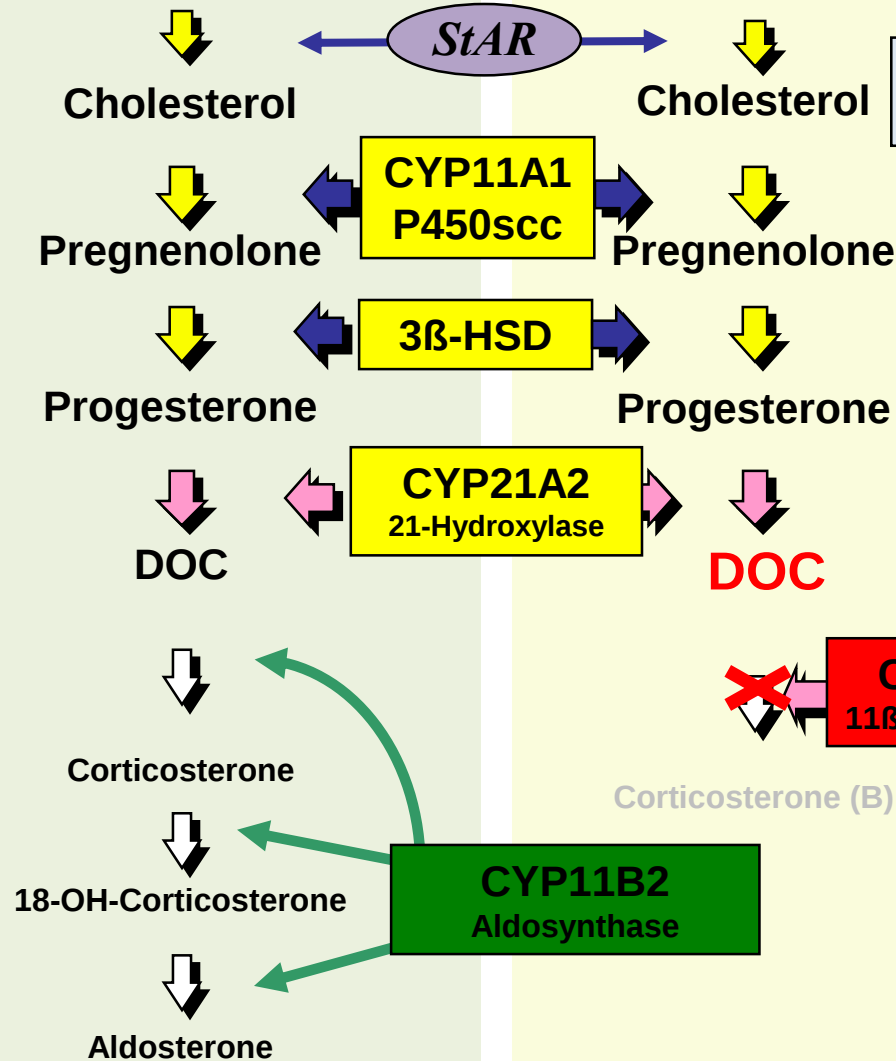


Le déficit en 11-OHase

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

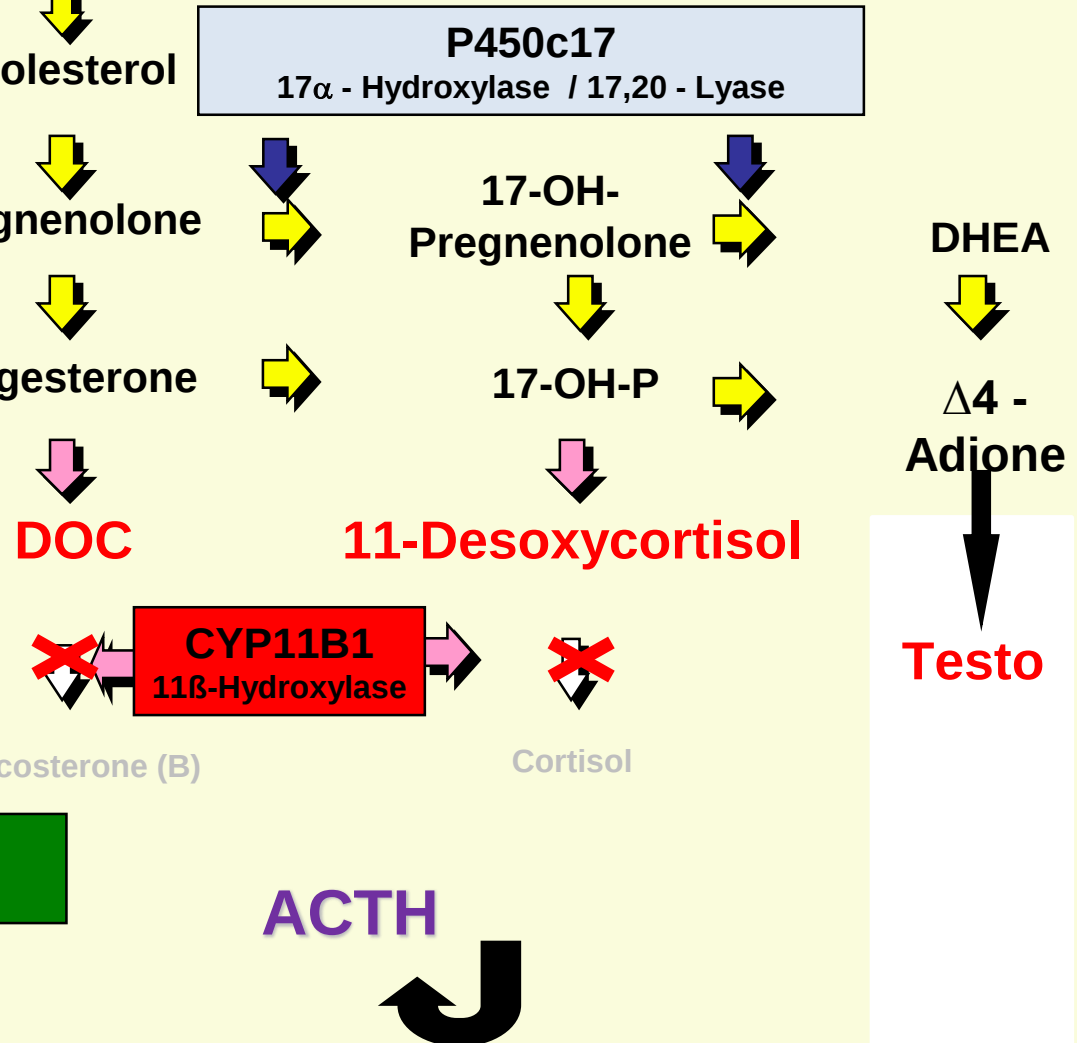
Zona Glomerulosa

Cholesterol (cytosol)



Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

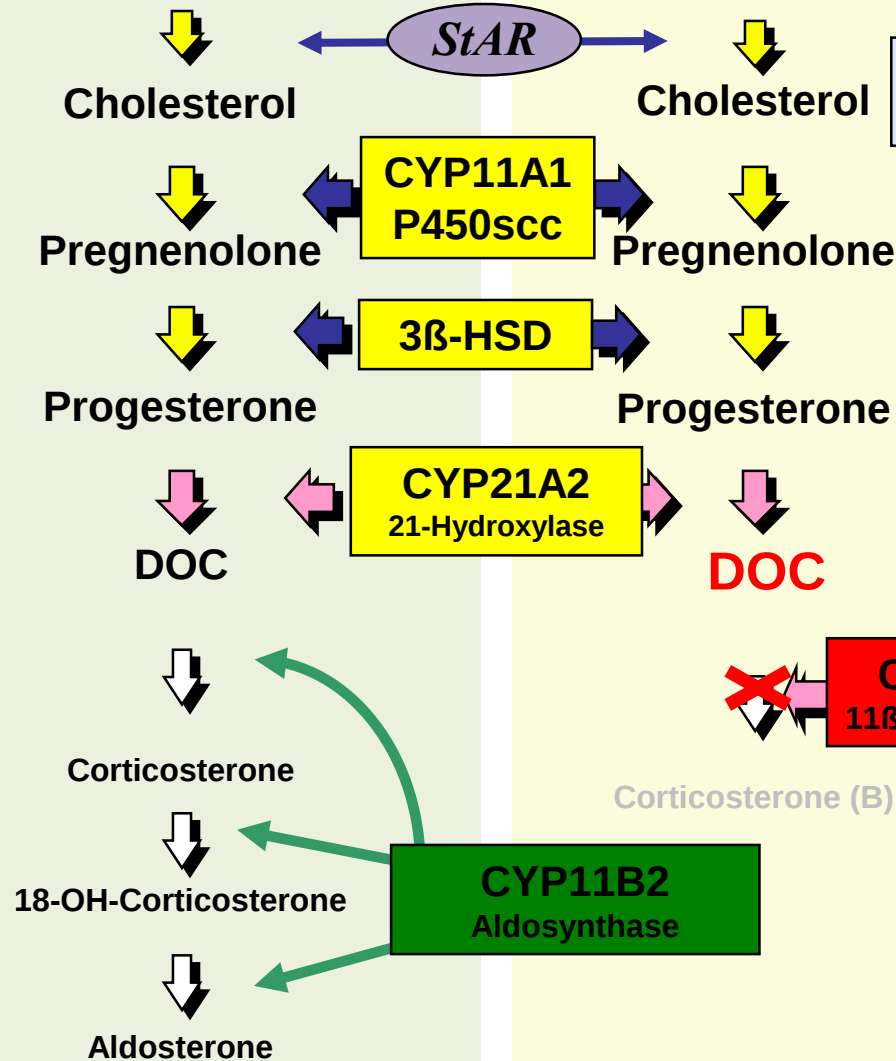


Le déficit en 11-OHase

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

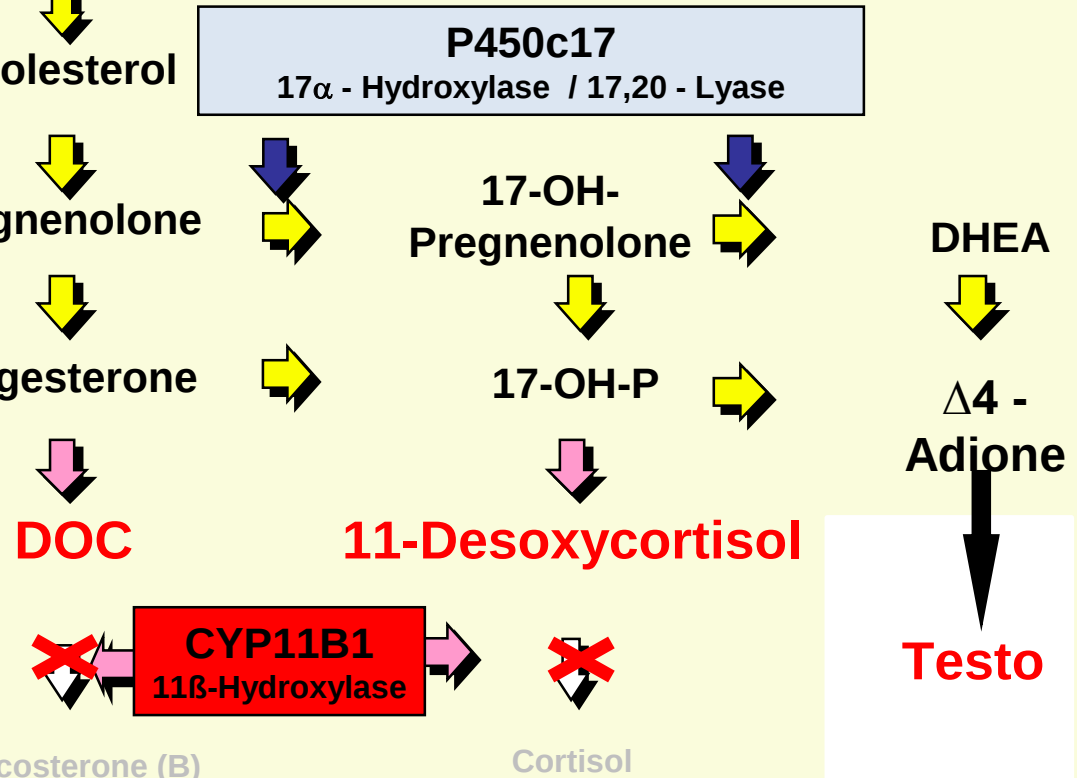
Zona Glomerulosa

Cholesterol (cytosol)



Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)



ACTH

- 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)

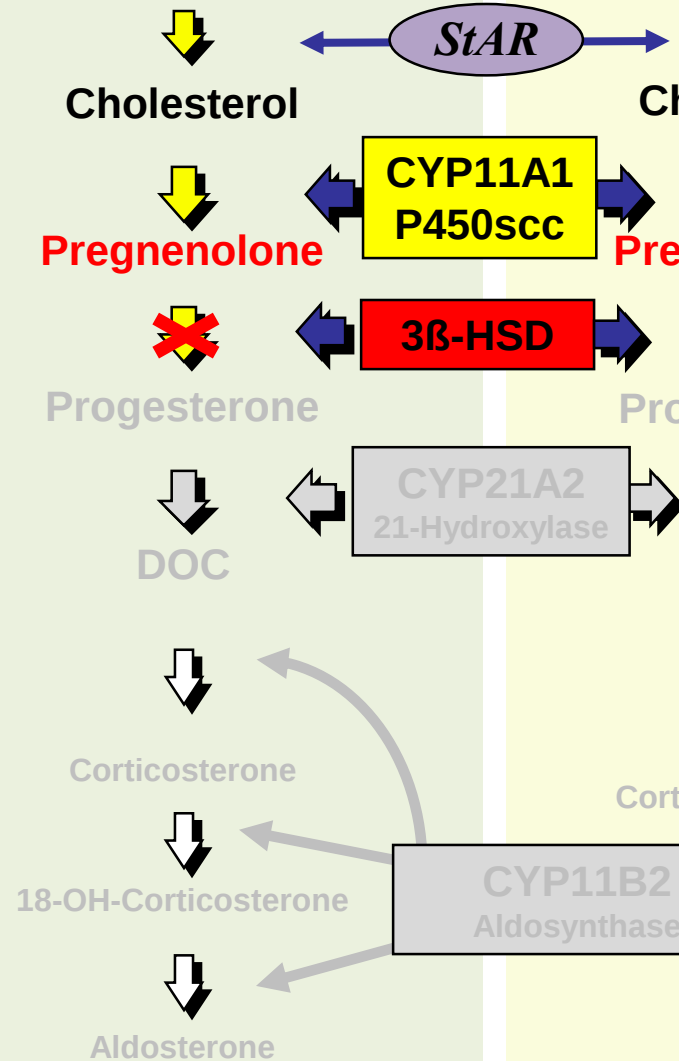
Le **diagnostic biologique** repose

- 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 3 β -HSD2

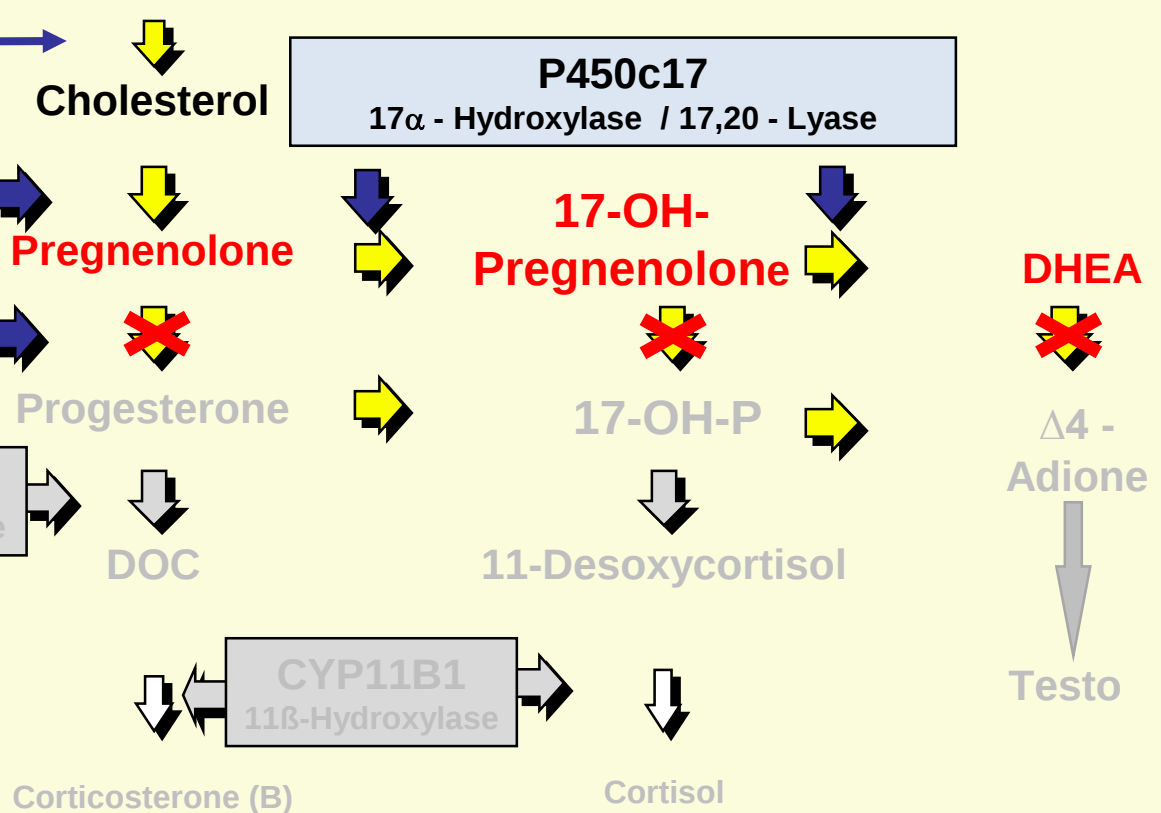
Zona Glomerulosa

Cholesterol (cytosol)



Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)



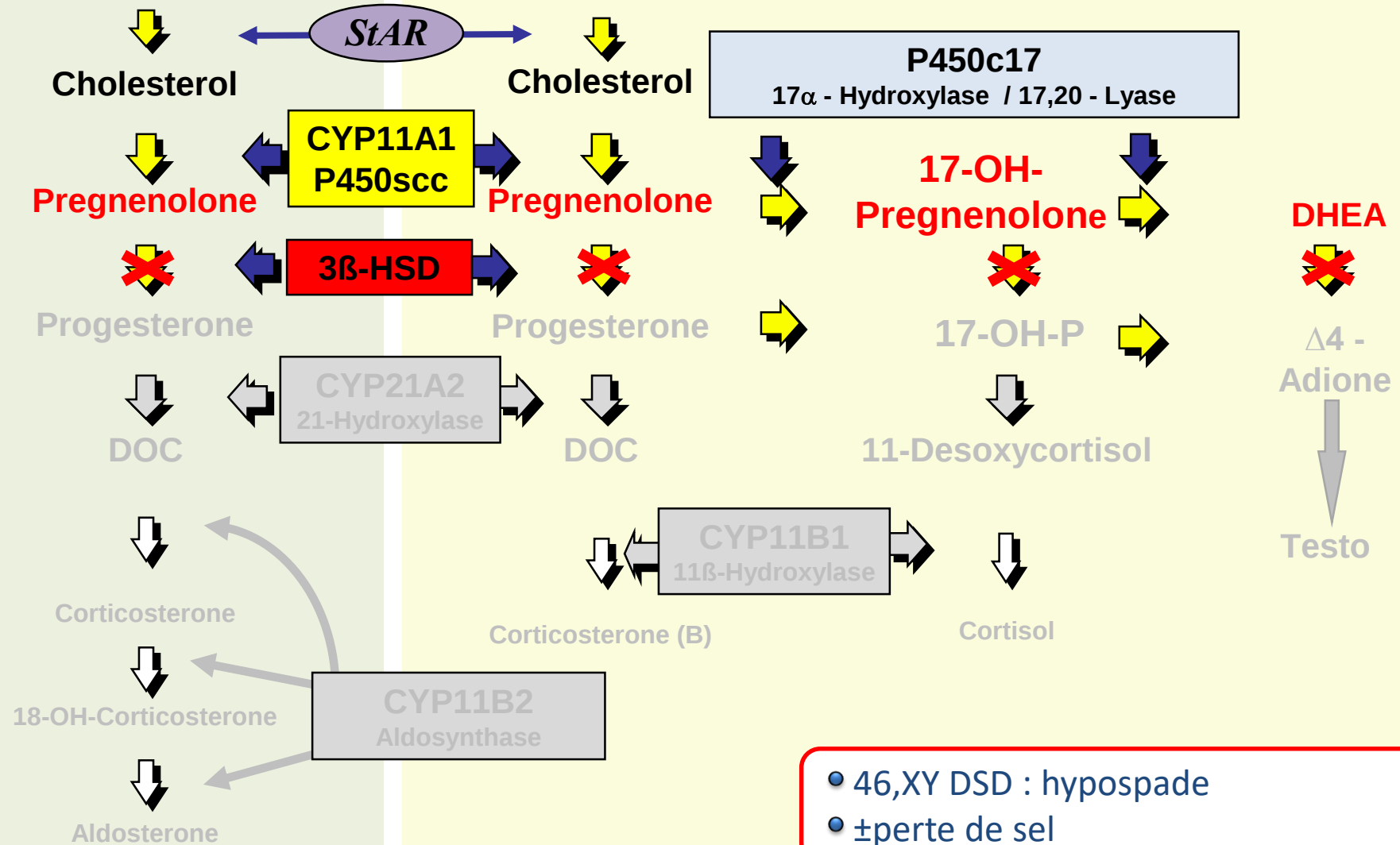
Déficit en 3β-HSD2

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)

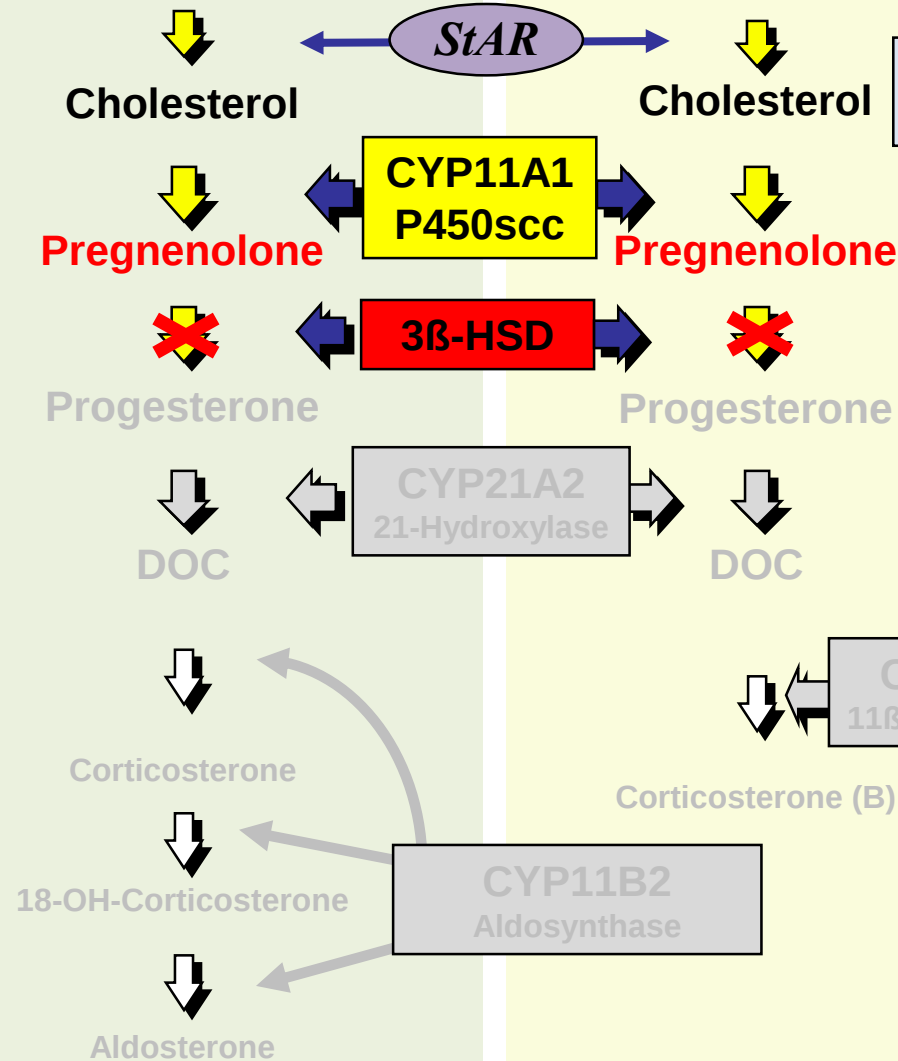


- 46,XY DSD : hypospade
- ±perte de sel

Déficit en 3β-HSD2

Zona Glomerulosa

Cholesterol (cytosol)



Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

P450c17
17α - Hydroxylase / 17,20 - Lyase

17-OH-Pregnenolone

17-OH-P

11-Desoxycortisol

Cortisol

DHEA

Δ4 - Adione

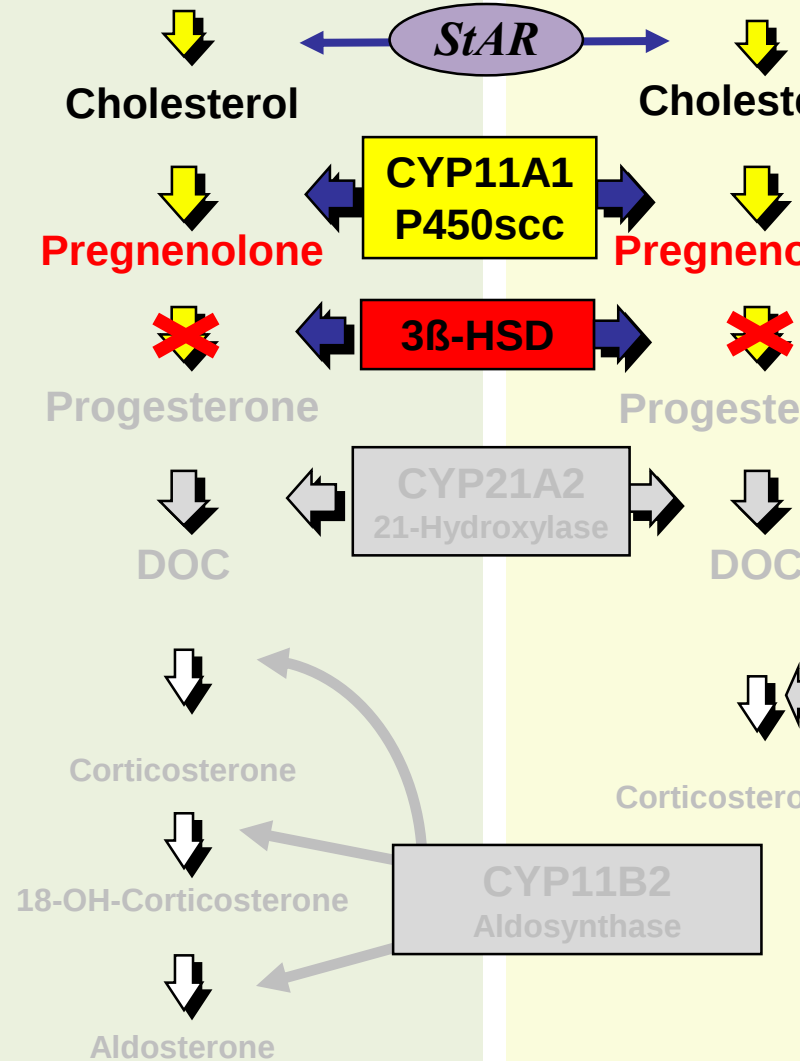
Testo



Déficit en 3β-HSD2

Zona Glomerulosa

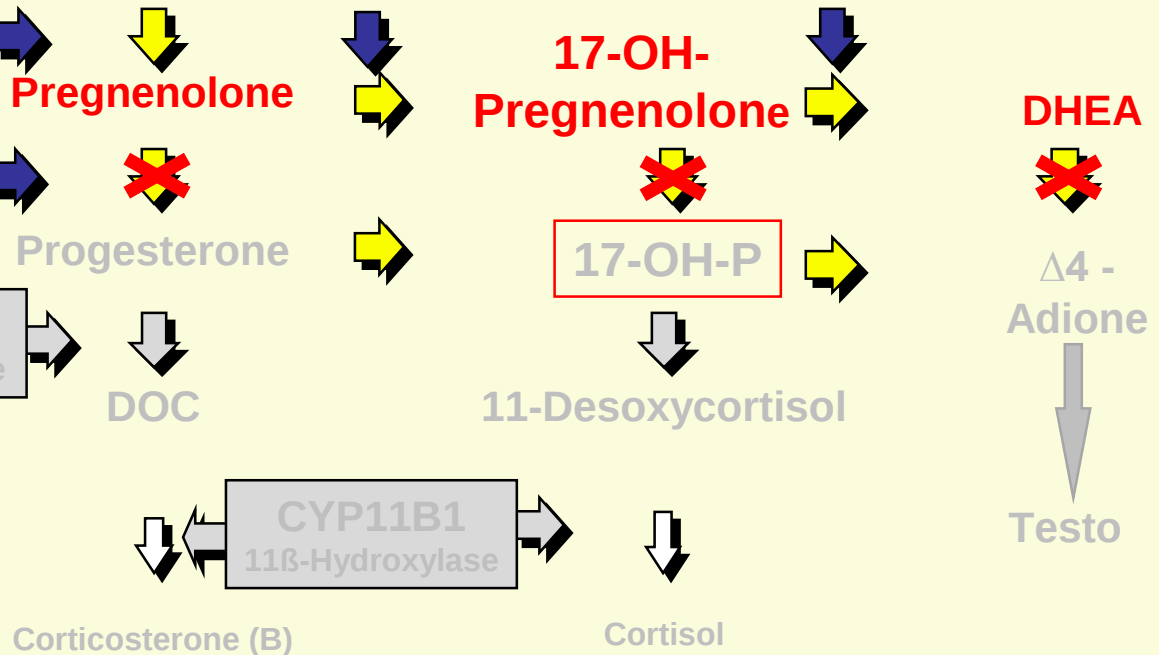
Cholesterol (cytosol)



Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

P450c17
17α - Hydroxylase / 17,20 - Lyase



DHEA

Δ4 -
Adione

Testo

Pourquoi ?

17OHP un peu augmentée

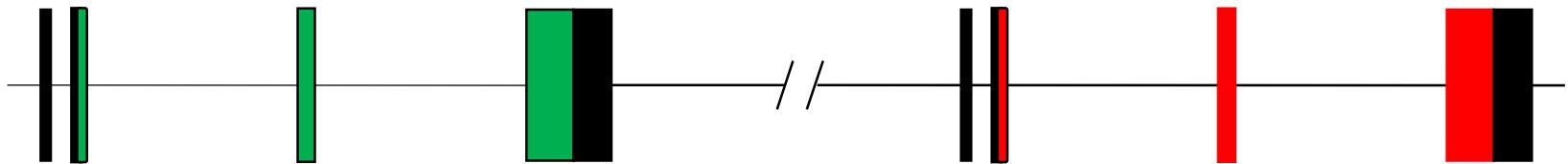
HSD3B1 / HSD3B2

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)

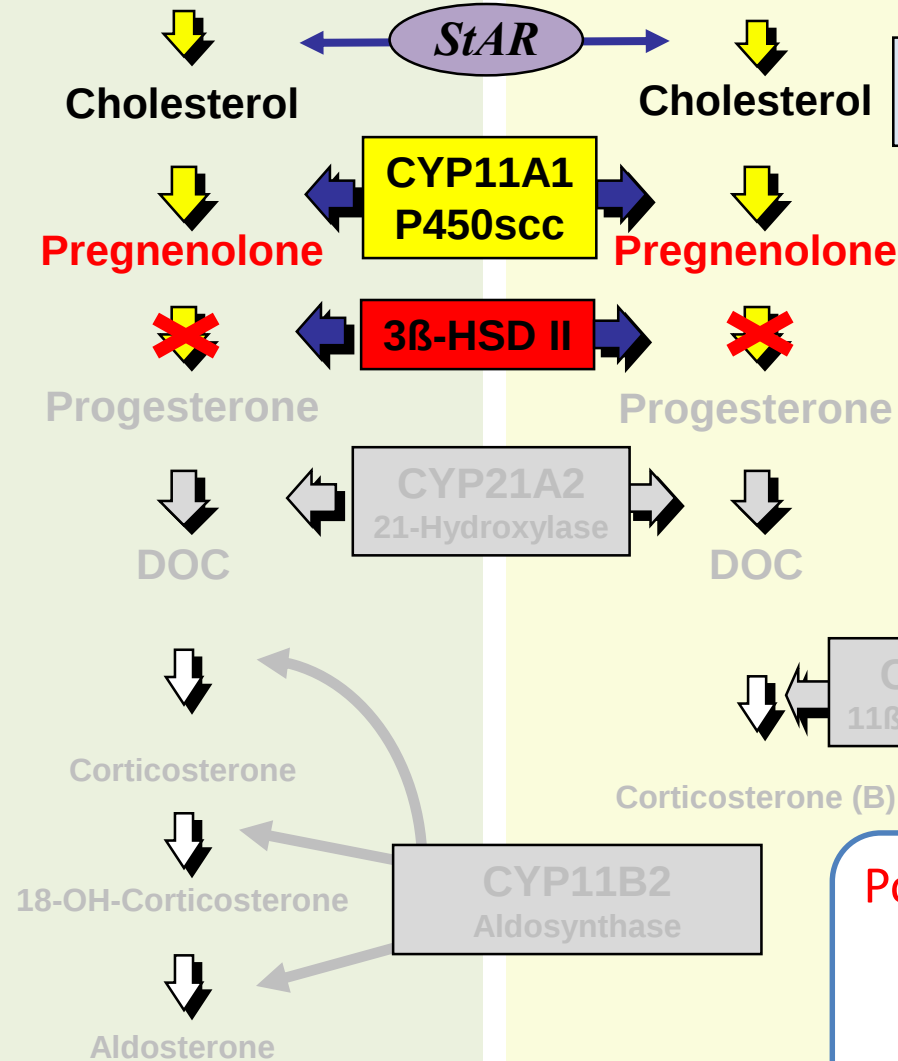
*enzyme des tissus périphériques
placenta*

enzyme des surrénales et gonades

Déficit en 3 β -HSD2

Zona Glomerulosa

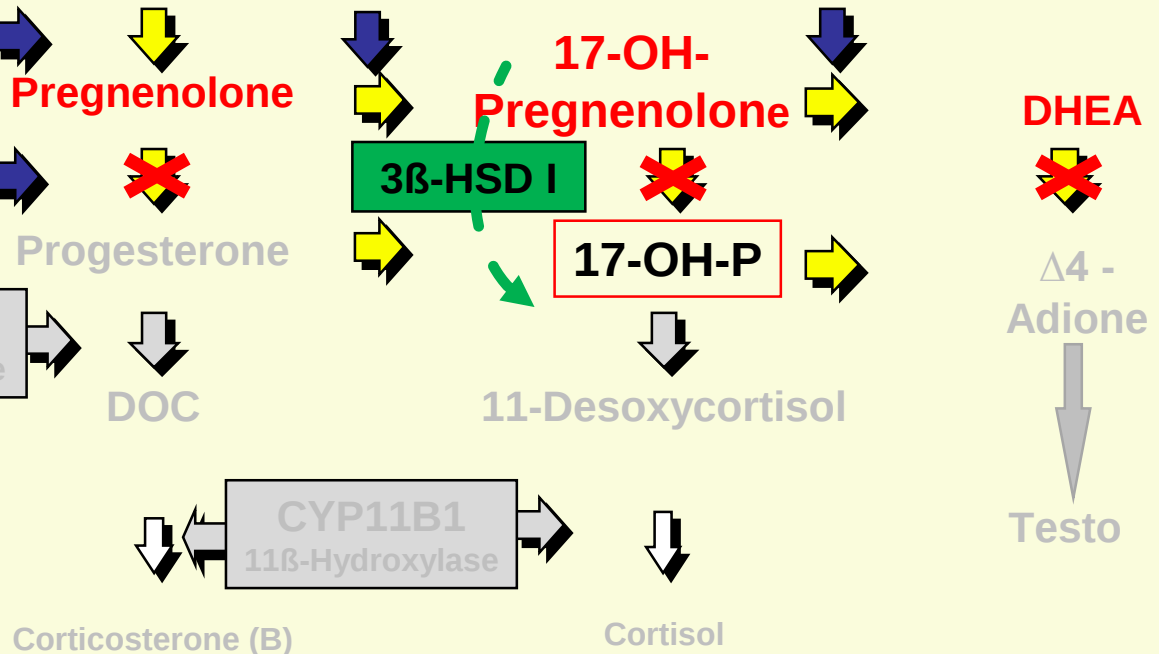
Cholesterol (cytosol)



Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

P450c17
17 α - Hydroxylase / 17,20 - Lyase



DHEA

Δ 4 -
Adione

Testo

Pourquoi ?

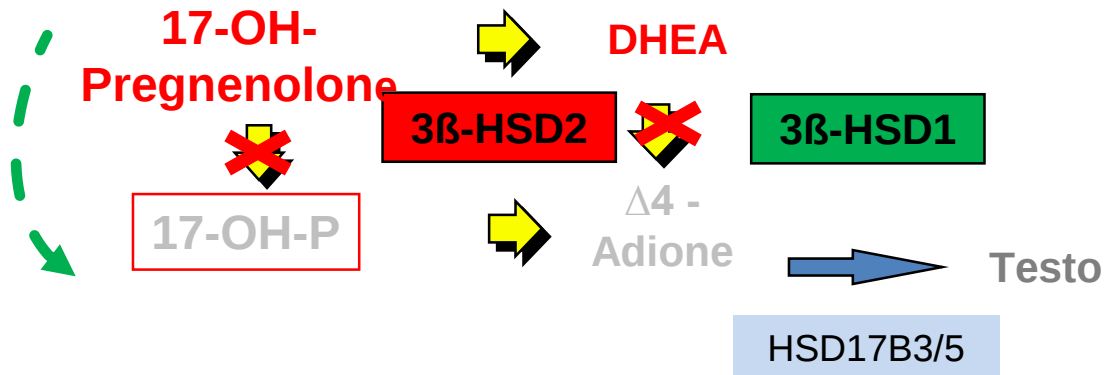
17OHP un peu augmentée

Chez fille: prématuration pubarche

virilisation des garçons à la puberté

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

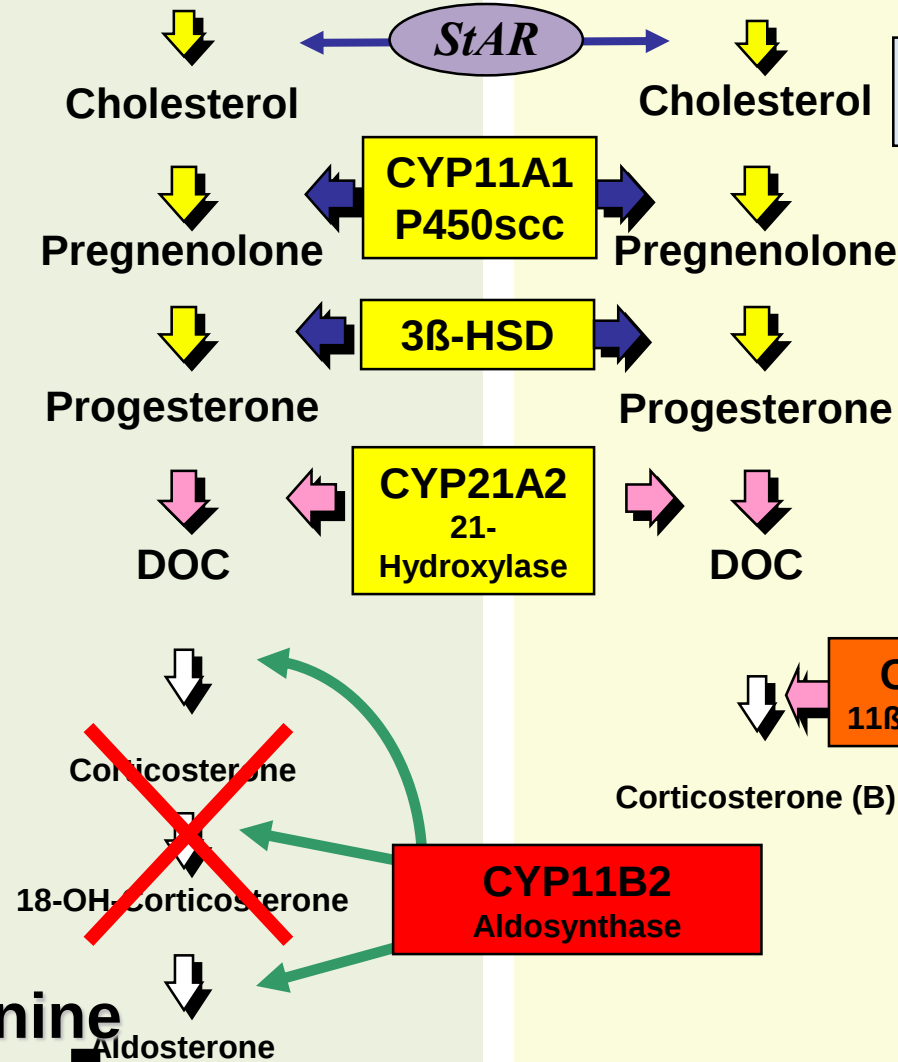
I/ Les sources de cholestérol

II/ Les différentes étapes de la stéroïdogénèse

III/ Exemples de déficits

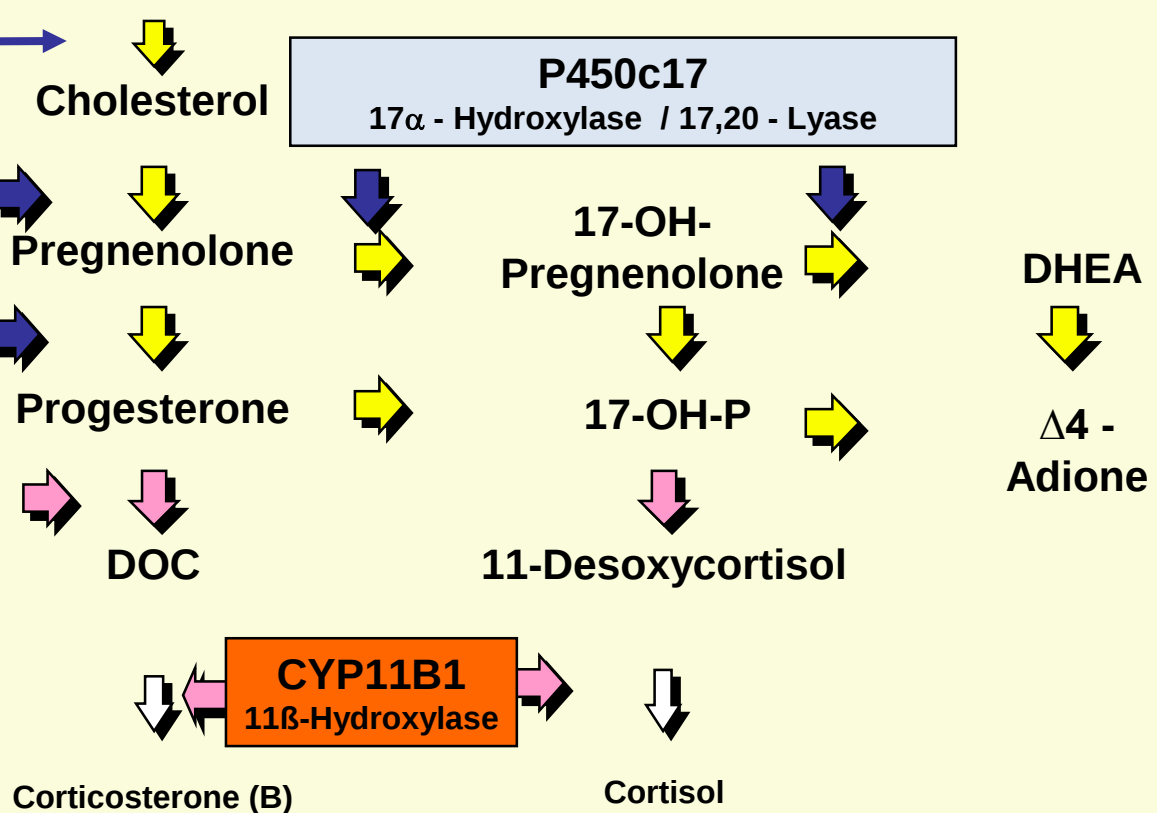
Zona Glomerulosa

Cholesterol (cytosol)



Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)



• perte de sel, déshydratation

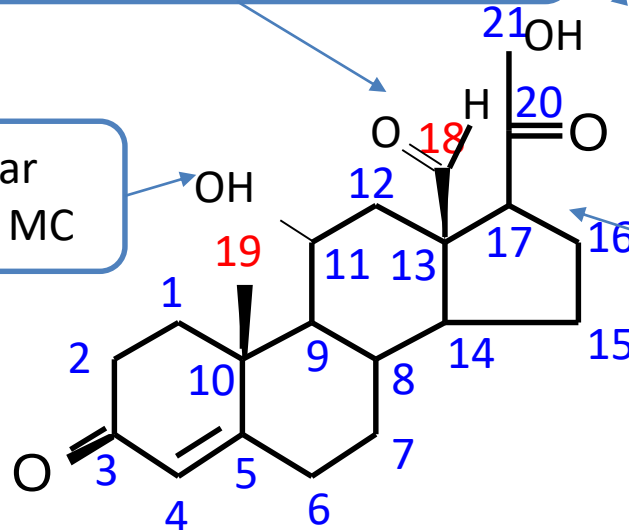
Take home messages

- 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



Groupe 3-céto + Δ^4
nécessaire à l'activité MC, GC , P et androgènes

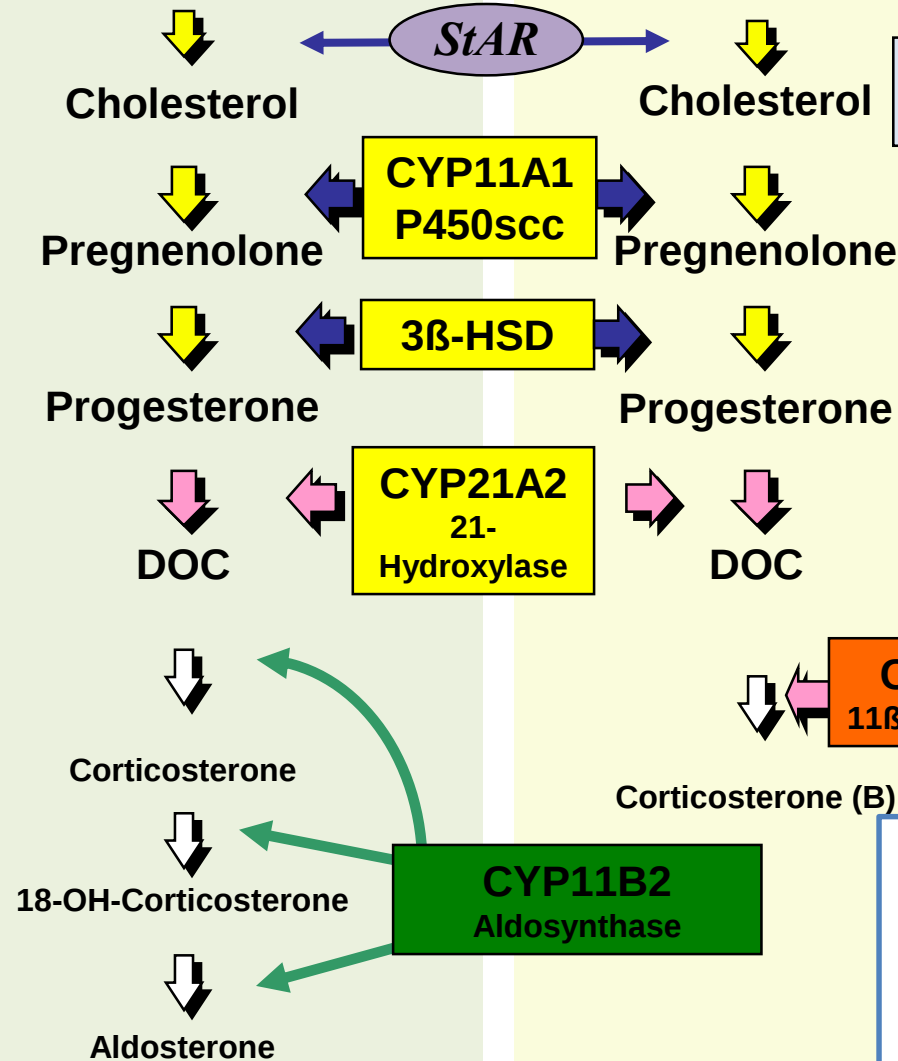
délétion des C20 C21 et
introduction d'une fonction
oxygénée en C17
Activité des stéroïdes sexuels

Take home messages



Zona Glomerulosa

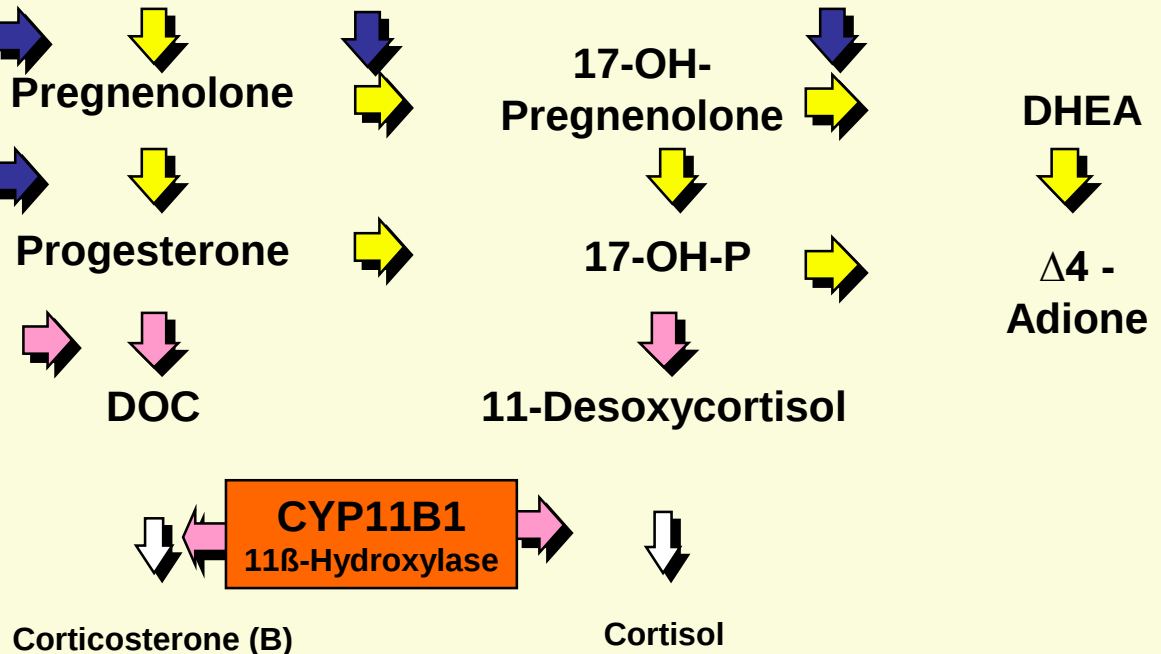
Cholesterol (cytosol)



Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

P450c17
17 α - Hydroxylase / 17,20 - Lyase



- **Déficits =**
± insuffisance surrénale
± variation génitale

Abréviations

- $\Delta 4$ -Adione $\Delta 4$ – 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 ...