

# LES HORMONES STEROIDES

## Introduction

Les hormones stéroïdes de l'organisme humain sont représentées par : les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes, androgènes, œstrogènes et progestérone .

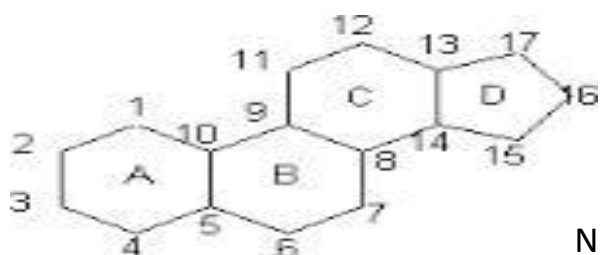
Les stéroïdes sont des molécules lipidiques possédant une structure chimique de base à 17 atomes de carbones disposés en quatre anneaux, appelée noyau stérane ou noyau cyclo-pentano-perhydro-phénantrene.

Les hormones stéroïdes sont synthétisées par des glandes endocrines à partir d'un précurseur qui est le cholestérol dont la structure est cyclique.

## I -Généralités sur les hormones stéroïdes

### 1-Structure de base et nomenclature

Le noyau stérane ou noyau cyclopentanoperhydrophénantrène est formé par l'adjonction de 3 cycles à 6C (A, B, C) et d'un cycle à 5C (D)



Noyau stérane

Les C du noyau stérane sont numérotés de 1 à 17 Les C des groupements substitutifs à partir de 18.

Les groupements substitutifs sont portés par les carbones 3, 10, 11,13 et 17. Les doubles liaisons le sont par les cycles A et B.

### 2-Classification chimique des hormones stéroïdes

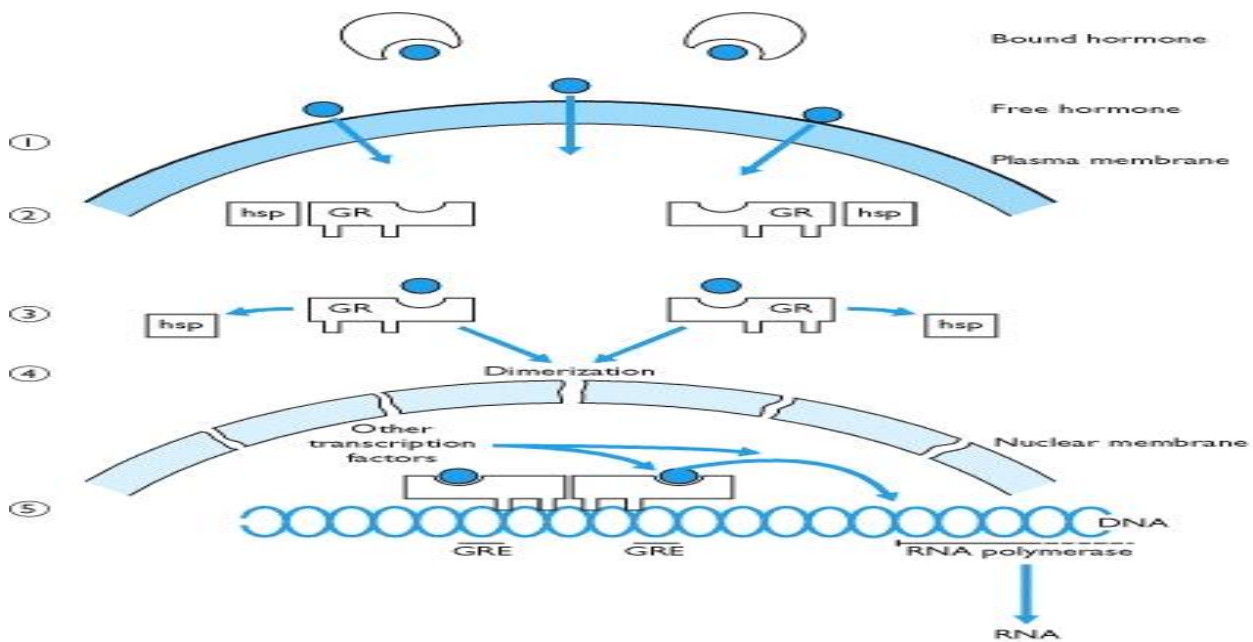
Catégories	Hormones	Nombre de C
Glucocorticoïdes	Cortisol	21
Minéralo corticoïdes	Aldostérone	21
Androgènes	Testostérone	19
	SDHEA	19
Hormones sexuelles femelles	Progestérone	21
	Estrogènes	18

### 3- Les organes stéroïdogenes :

4 glandes endocrines synthétisent les hormones stéroïdes : les corticosurrénales, les ovaires, les testicules et le placenta

### 4-Mécanisme d'action des hormones stéroïdes :

Hormones liposolubles et hydrophobes donc traversent la membrane plasmique, Se lient à des récepteurs cytosoliques. Le complexe hormone/récepteur migre dans le noyau et active au niveau génique, la synthèse de différentes protéines. L'effet hormonal se situe au niveau d'une régulation de la transcription des gènes.



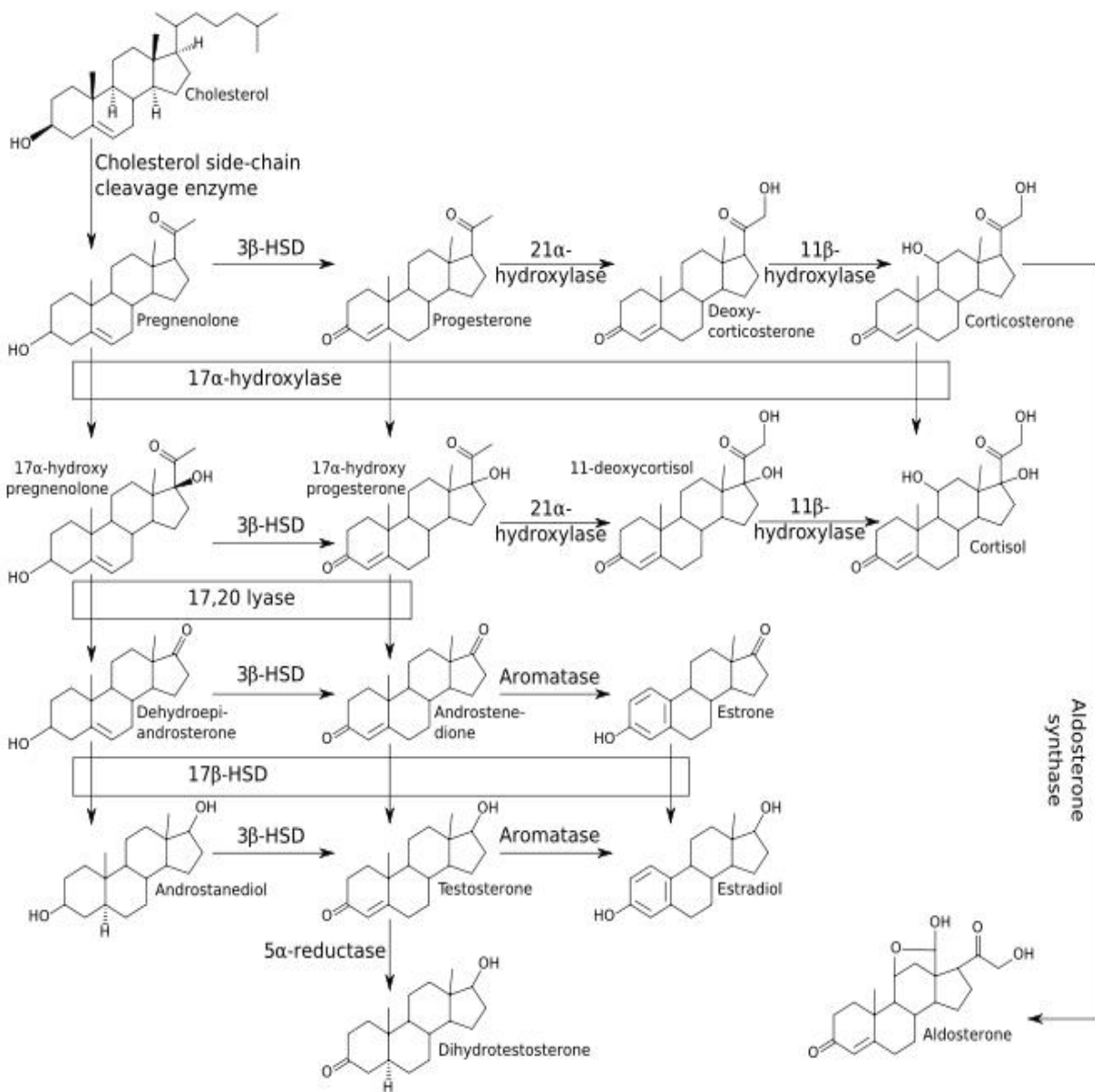
### 5- Transport plasmatique des hormones stéroïdes

Par des protéines: 2 types :

Type de transport	Nom du transporteur	Caractéristiques
Non spécifique	Albumine	Concentrations fortes Grande capacité de liaison Faible affinité Jamais saturée.
Spécifique	CBG SBP	Concentrations faibles Capacité de liaison faible Affinité haute.

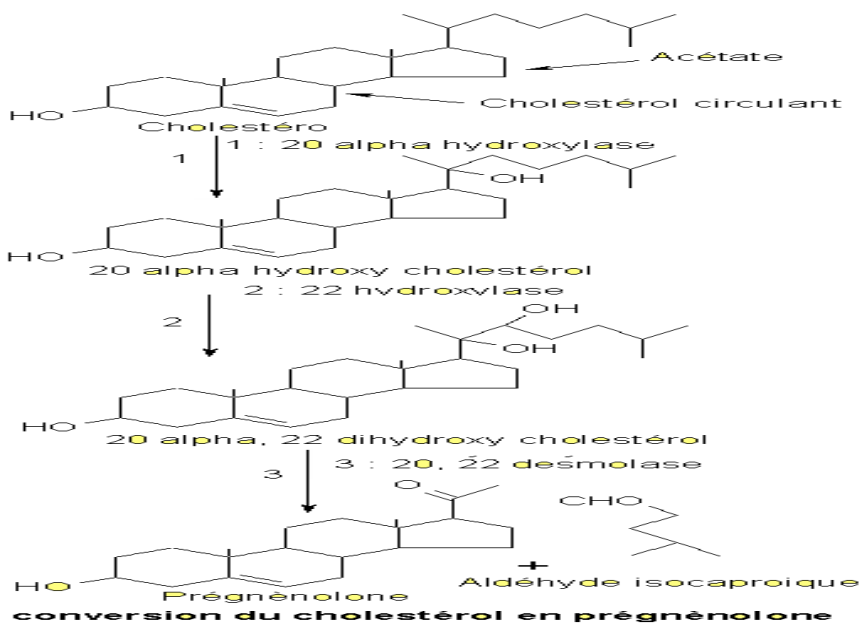
### 6-Synthèse des hormones stéroïdes

#### 6-1- Vue d'ensemble de la synthèse des hormones stéroïdes



## 6-2 -Transfert du cholestérol vers la mitochondrie :

A partir du même précurseur : le cholestérol. La première réaction de la stéroïdogénèse est **mitochondrial**, le cholestérol doit donc y être transporté. **Étape limitante**



Cette réaction = l'étape clé où se fait le contrôle de la synthèse stéroïdienne..

**Enzyme : CYP450sc** (*side chain cleavage*) possédant 3 activités enzymatiques : 20 hydroxylase, 22 hydroxylase, et 20-22 desmolase.

Cette réaction a lieu en 2 étapes : deux hydroxylation en C20 et C22 suivie du clivage de la chaîne latérale entre C20 et C22.

## **7-Fonctions biologiques des hormones stéroïdes**

### ***7-1-les minéral corticoïdes (aldostérone)***

Stimulation de la réabsorption du Na<sup>+</sup> et de l'excrétion de K<sup>+</sup> et H<sup>+</sup> au niveau du tubule contourné distal

### ***7-2-les glucocorticoïdes (cortisol)***

#### **Métabolisme glucidique :**

- stimulation de la glycogénogénèse hépatique.

#### **Métabolisme protéique :**

- stimulation de certaines protéines hépatiques (néoglucogénèse),
- stimulation du catabolisme protéique dans la plupart des tissus (muscles, os ...).

#### **Métabolisme lipidique :**

- redistribution des graisses.

#### **Métabolisme phosphocalcique :**

- diminution de l'absorption intestinale de calcium et de phosphore,
- diminution de la réabsorption tubulaire rénale du calcium,
- inhibition de l'activité ostéoblastique.

#### **Estomac :**

- stimulation des sécrétions gastriques

#### **Action minéralocorticoïde.**

### **Actions anti-inflammatoire et anti-allergique.**

#### **Système nerveux central :**

- action excitatrice.

### ***7-3-fonctions des androgènes***

#### **- la testostérone**

Rôle dans la différenciation du phénotype masculin durant le développement embryonnaire

Rôle dans le développement des caractères sexuels secondaires à la puberté.

Maintien des caractéristiques masculines.

Action anabolisante sur les muscles et les os.

#### **-l' Œstradiol**

Rôle dans le développement et le maintien des organes sexuels féminin.

Rôle dans l'induction de la ponte ovulaire

Métabolisme lipidique : augmentation du cholestérol HDL

Os : stimulation de l'activité ostéoblastique.

#### **-La progestérone**

Favorisent la nidation de l'œuf fécondé

Maintient la grossesse (relaxation utérine)

Action anti-ovulatoire par inhibition du pic de LH – FSH..

## 8- Catabolisme et élimination:

Catabolisme hépatique par perte de l'activité biologique

Élimination par le rein

## II- les hormones de la corticosurrénale

**1- Les glandes surrénales :** Il y a 2 glandes surrénales, qui se présentent comme de petites structures pyramidales localisées au sommet des reins

Après une coupe transversale d'une glande surrénale: une zone périphérique jaunâtre assez ferme: le cortex surrénalien, ou "corticosurrénale " et qui produit des stéroïdes (minéralo et glucocorticoïdes, androgènes ) une zone centrale rougeâtre, très vascularisée : C'est la "médullosurrénale " qui élabore des catécholamines.

## 2- Les hormones de la corticosurrénale.

Se divisent en trois grands groupes:

Groupe	Nombre de C	Zone	Rôle	Exemple
Minéralocorticoïdes	21 C	Glomérulée	Dans l'équilibre hydrominéral	Aldostérone
Glucocorticoïdes	21 C	Fasciculée	Dans le métabolisme glucidique	cortisol
Androgènes	19 C	Réticulée	pouvoir androgène faible	DHEA

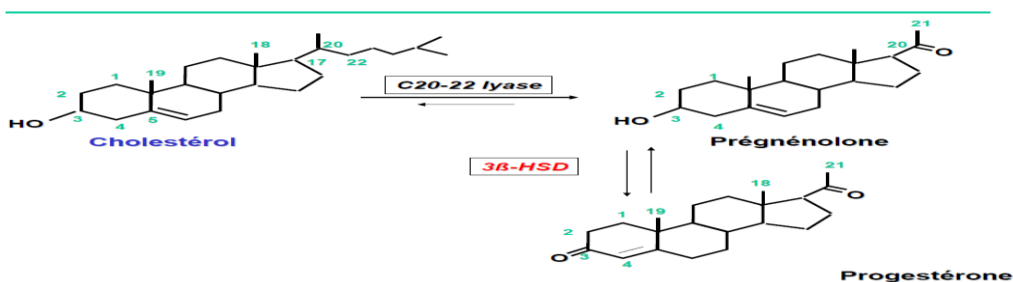
## 3- Synthèse des hormones stéroïdes par la corticosurrénale

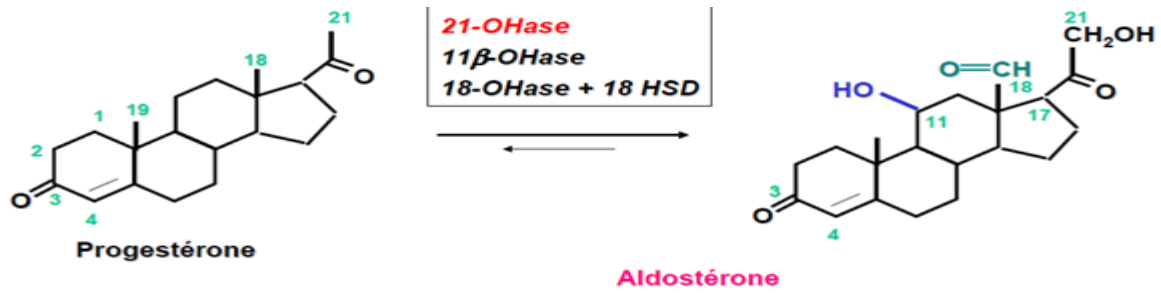
### 3-1-Synthèse des minéralocorticoïdes

Les hormones stéroïdes à effet minéralocorticoïde sont :

- Aldostérone** (principalement)
- Désoxycorticostérone, corticostérone** (effet 50 à 100 fois plus faible)
- Localisation tissulaire:**Zone glomérulaire** du cortex surrénalien

La prégnénolone est transformée en progestérone par la 3 $\beta$ HSD et 5-4 isomérase ; après 3 hydroxylations (en C-21, C-11 $\beta$  et C-18) et une déshydrogénation (en C-18), l'aldostérone est synthétisée.



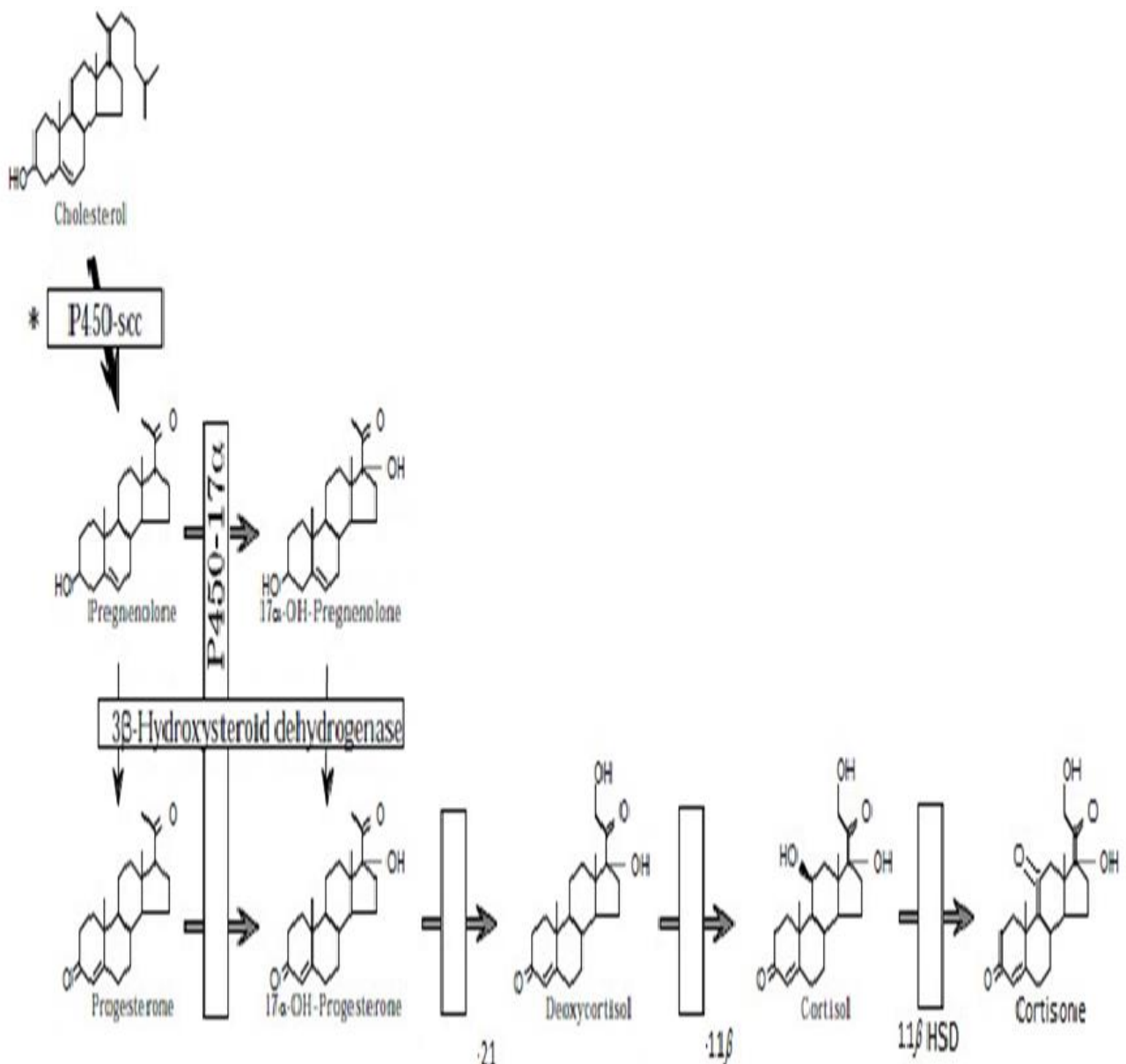


### 3-2-Synthèse des glucocorticoïdes

Les hormones stéroïdes à effet glucocorticoïde sont :

- **Cortisol** (principalement, 95% de l'activité glucocorticoïde)
- **Cortisone** (5% de l'activité glucocorticoïde)
- **Désoxycortisol** (< 1% de l'activité glucocorticoïde)

Localisation tissulaire: Zone **fasciculée** et **réticulée** du cortex surrénalien



Il existe 2 voies permettant cette synthèse qui ne diffère qu'au niveau de la réaction 2

**Réaction 1:** Synthèse de la **prégnénolone** par action de du **CYP450sc**

**Réaction 2(voie A):** Synthèse de la **progestérone** par action de la **3βHSD**

**Réaction 2 (voie B):** Synthèse de la **17-OH Prégnénolone** par action de

**17α-hydroxylase**

**Réaction 3:** Synthèse de la **17-OH Progestérone** par action :

-de **17α-hydroxylase** sur la progestérone, ou

-de la **3βHSD** sur la 17-α- OH-prégnénolone

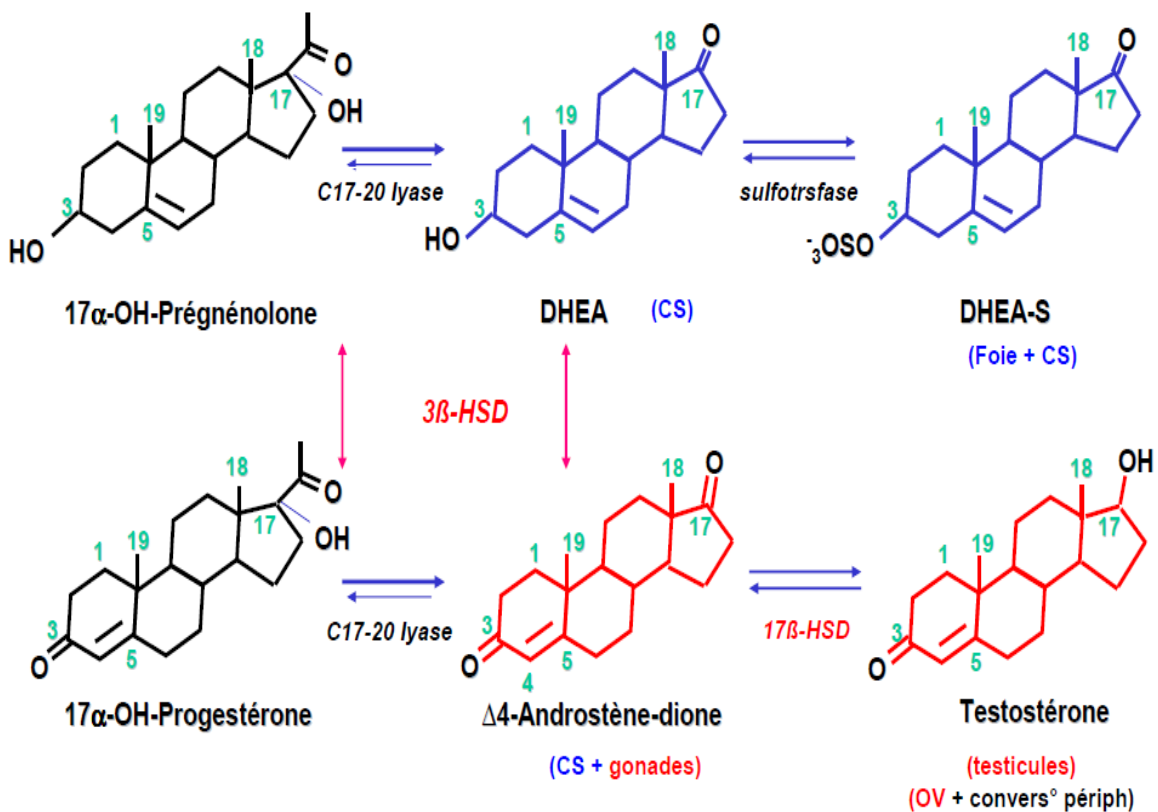
**Réaction 4 :** Synthèse du **11-désoxycortisol** par **Hydroxylation en C21**

**Réaction 5 :** Synthèse du **Cortisol** par **Hydroxylation en C11**

**Réaction 6 :** Synthèse du **Cortisone** par **11-βHSD** (hydroxy stéroïde déshydrogénase)

### 3-3 Synthèse des androgènes

## Synthèse des androgènes



La prégnénolone est transformée en en **17-hydroxyprégnénolone** par la **17 $\alpha$ -hydroxylase**; l'enlèvement du groupement dicarbone C-20, C-21 sous l'action de la **C17-20 lyase** produit la déshydroépiandrostérone ou DHEA.

La plus grande partie de la DHEA est sulfatée au niveau du groupement hydroxyle en C-3 => La déshydroépiandrostérone sulfate (**DHEAS**) ; Cette conversion est catalysée par des **sulfotransférase**

La **DHEAS** est hydrosoluble, c'est la forme circulante prépondérante ; il est inactif, mais une réaction réversible grâce à des **sulfatases** permet de réactiver la DHEA.

#### **4-Catabolisme des hormones stéroïdes**

Leur catabolisme a lieu dans les tissus cibles et dans le foie, où elles sont transformées en stéroïdes hydrosolubles et excrétables dans les urines.

##### ➤ **L'aldostérone**

L'aldostérone plasmatique subit un catabolisme hépatique.

Elle est **hydrogénée** sur les double liaison en **C4**. Puis sur la fonction cétone en **C3** pour former le catabolite principale = la **tétrahydroaldostérone** qui peut être **conjugué** avec l'acide **glucuronique** et éliminé dans les urines.

##### ➤ **Le cortisol**

- La dégradation hépatique du cortisol consiste en une **inactivation** par une succession de réductions enzymatiques, les dérivés réduits peuvent être ensuite rendus hydrosolubles par conjugaison avec l'acide glucuronique.

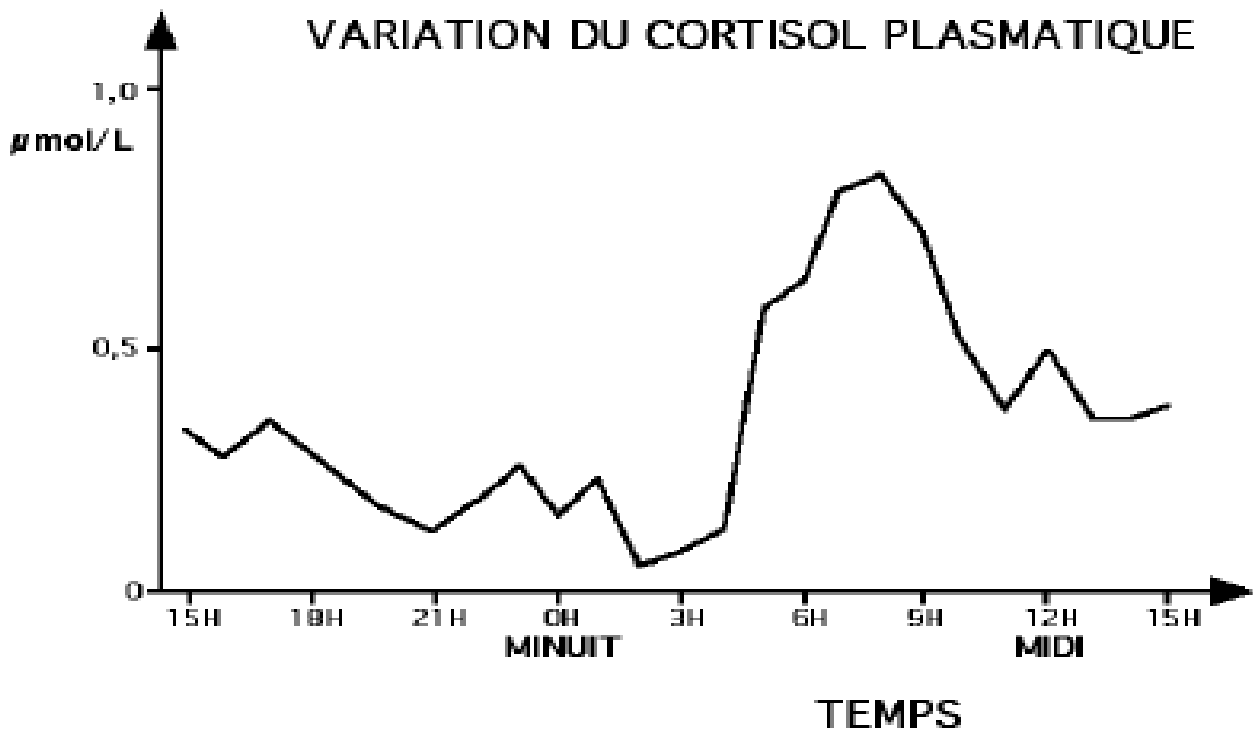
##### ➤ **Les androgènes surrenaliens**

- Leur dégradation hépatique aboutit à des **17-cétostéroïdes**
- Ces catabolites peuvent être **sulfo-** ou **glucurono-conjugués** par le foie avant d'être excrétés dans les urines.

#### **5- Rythme de sécrétion du cortisol :**

La sécrétion du cortisol est sous contrôle hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Sa sécrétion est à la fois pulsatile et diurne, elle suit un rythme circadien, avec un maximum à 8h du matin et un minimum vers 2h du matin.





### 6-régulation de la sécrétion du cortisol

- Le stress, l'hypoglycémie, et le syndrome inflammatoire stimule la sécrétion de cortisol.
- L'hyperglycémie inhibe la sécrétion de cortisol. Les taux sont réduits durant et après les trois principaux repas.

### 7-Variations pathologiques

#### 7-1 Pathologies liées au cortisol

##### ➤ *l'Hypercorticisme*

**a. Syndrome de Cushing :** il peut être soit :

- Non ACTH dépendant : adénome corticosurrenalien sécrétant le cortisol : cortisol élevé et ACTH basse
- ACTH dépendant : adénome hypophysaire ou autres tumeurs : ACTH élevée
- **Clinique :** Obésité facio-tronculaire , Visage arrondi
- Accumulation de graisse au cou
- bosse de bison ou buffalo neck.
- Vergetures, etc.
- Ecchymoses
- **biologie**
- Cortisol à 8 h élevé (fraction libre).
- Rupture du rythme circadien ( valeurs 8 H = 16 H )
- 17 OH stéroïdes élevés.

## **b- Hypercorticisme congénitale**

- **Anomalie par hyper activation du récepteur des glucocorticoïdes**
- **Déficit en 11 $\beta$ -Hydroxystéroïdes déshydrogénase 2 (11 $\beta$ -HSD2)**  
Absence d'inactivation du cortisol, au niveau rénal.

### ➤ L'Hypocorticisme :

#### **a-Hypocorticisme acquis :**

**Insuffisance surrénalienne lente chronique (maladie d'Addison) :** Destruction progressive des deux glandes surrénales qui ne sont plus en mesure d'assurer la synthèse habituelle d'hormones.

**Biologie :** déficit en glucocorticoïdes, mineralocorticoïdes, androgènes, ACTH élevée

#### **b-l' Hypocorticisme congénitale**

- **Hyperplasie congénitale des surrénales :**

désigne un groupe de maladies, caractérisées, par un défaut enzymatiques de la biosynthese du cortisol .

le point commun de toutes ces affections est la diminution de la sécrétion de cortisol, ce qui entraîne l'augmentation de la sécrétion de l'ACTH hypophysaire et suite a l'hyperstimulation hypophysaire on aura une hyperplasie des surrénales.

Le déficit le plus fréquent est le déficit en **21-hydroxylase** : (95% des cas) caractérisée par un déficit en cortisol, excès d'androgène, déficit ou non en aldostérone (2/3) des cas

### **7-2 Pathologies liées à l'aldostérone :**

#### ❖ **Les hypoaldostéronismes**

##### **A- Anomalies acquises**

#### **L'insuffisance surrénale lente : maladie d'Addison :**

**Insuffisance surrénale aiguë :** Complication de la maladie d'Addison ou hémorragie des surrénales

##### **B- Anomalies génétiques**

#### **1-Déficit en aldostérone synthase.**

#### **2-Hyperplasie congénitale des surrénales**

#### ❖ **Les hyperaldostéronismes**

Les hyperaldostéronismes s'accompagnent d'une HTA et hypokaliémie, ils peuvent être acquis (maladie de Coon) ou encore génétiques.

Le syndrome de Coon

- Hypersécrétion primitive d'aldostérone.
- Etiologies : tumeur bénigne de la corticosurrénale dans 80% des cas, hyperplasie bilatérales des surrénale (idiopathique).

### III- LES HORMONES SEXUELLES

**1-les gonades** : Les gonades sont des glandes à la fois endocrines et exocrines qui produisent les cellules germinales et les hormones sexuelles.

Les ovaires produisent des ovules et des hormones stéroïdes : œstrogène et progestérone

Les testicules produisent les spermatozoïdes et la testostérone.

#### **2-les hormones sexuelles**

**1. Androgènes** : Les androgènes sont responsables des caractères secondaires mâles, le chef de file la testostérone, les autres sont la dihydrotestostérone, l'androsténediol, l'androsténedione

Chez l'homme : la fonction androgène est dominée par la testostérone : 95% testicules et 5% qui résulte de la conversion périphérique de l'androsténedione corticosurrénalienne.

Chez la femme : les androgènes plasmatiques sont : DHEAS, DHEA, androsténedione et la testostérone

#### **La testostérone :**

Secrétée par les cellules Leydig (l'âge adulte plus de 500 cellules), stimulée par la LH hypophysaire.

Dans le plasma, la testostérone est en majeure partie liée à la SHBG (sex hormone binding globulin) et à moindre degré à l'albumine.

Seule la fraction libre est active 2%

5% de testostérone est transformée en 5 $\alpha$  dihydrotestostérone puissant activateur que la testostérone sous l'action d'une 5 $\alpha$  réductase (tissulaire)

La testostérone avec les autres androgènes sont catabolisés dans le foie

#### **2. Les œstrogènes :**

Il existe différentes formes :

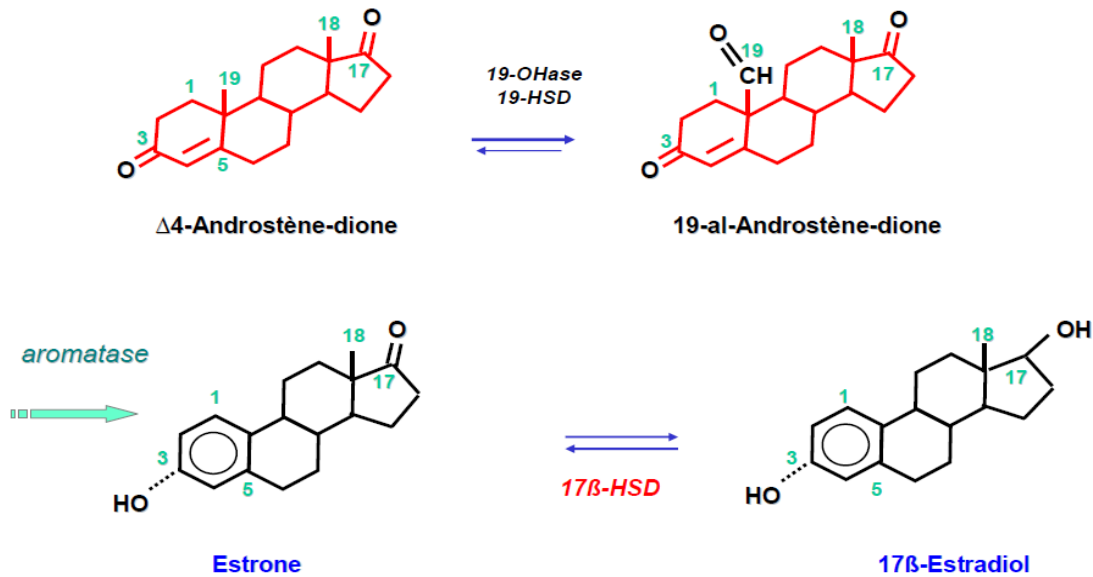
**Estriol (E3)** : formé au cours de la grossesse,

**Estradiol (E2)** : qui présente une forte activité biologique

**Estrone (E1)** : son activité ne s'acquiert qu'après sa transformation en estradiol

#### **2- 1-Biosynthèse des œstrogènes**

## Synthèse des estrogènes



L'œstradiol est produit par aromatisation des androgènes dans les ovaires, grâce à, l'aromatase, 17 $\beta$  hydroxystéroïde déshydrogénase

### 3. La progestérone

Hormone stéroïde, produite en quantité significative par le corps jaune au cours de la phase lutéale, puis par le placenta

Dans le plasma, la progestérone est liée à l'albumine et à la CBG.

Elle favorise la nidation de l'œuf fécondé.

Maintient la grossesse (relaxation utérine)

Elle possède une action anti-ovulatoire par inhibition du pic de LH – FSH

### 5-Variations physiologiques :

#### 5-1-la puberté

La puberté est un processus physique qui se manifeste par une *accélération de la vitesse de croissance* et *l'apparition des caractères sexuels secondaires*.

Les taux pubertaire de testostérone et d'estrogènes induisent des modifications physiques caractéristiques :

- développement de la verge chez le garçon,
- développement des seins chez la fille,
- développement de la pilosité

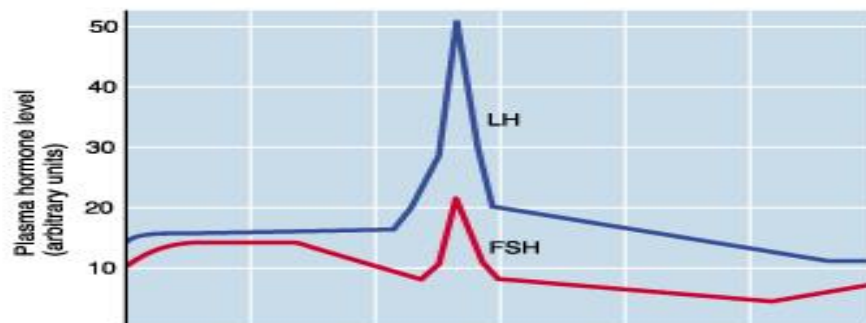
## 5-2-le cycle menstruel

C'est un cycle de 28 j en moyenne, se manifeste par des modifications au niveau de l'ensemble de l'appareil génital féminin.

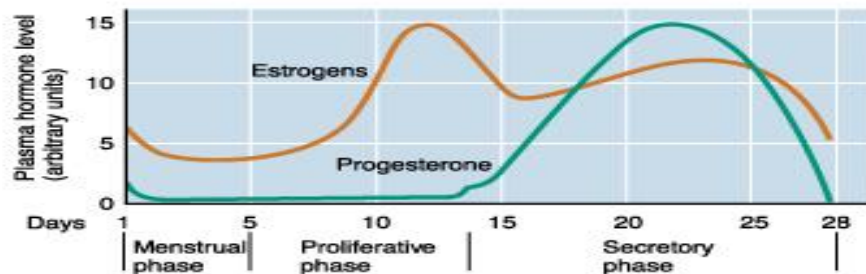
Il débute à la puberté, et se répète inlassablement tout au long de la vie de la femme, et ceci, jusqu'à la ménopause

Se divise en 3 phases :

- La phase menstruelle qui dure 4 jours marque le début.
- la phase folliculaire correspond à la croissance d'une vingtaine de follicules et à la maturation du follicule de Graaf et culmine avec l'ovulation le 14 eme jour.
- la phase lutéale qui est marquée par le développement du corps jaune qui persiste 10 à 14 jours en absence de gestation puis dégénère.



(a) Fluctuation of gonadotropin levels



(b) Fluctuation of ovarian hormone levels

Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

## 5-3-la ménopause

L'entrée dans la ménopause se fait de manière progressive avec augmentation des périodes d'**hypoestrogénie** et raréfaction des reprises de fonctionnement ovarien (période périménopause) puis disparition de celles-ci.

On parle de ménopause installée un an après la disparition des règles chez la femme de 50 ans. L'âge physiologique de la ménopause est de 49 à 51 ans.

La ménopause est assimilée à un **hypogonadisme hypergonadotrophique**

Diminution de l'estrogène et progesterone, Avec une augmentation FSH et LH en permanence

L'hypoestrogénie est à l'origine des bouffées de chaleur, fatigue et instabilité émotionnelle.

**5-4-l'andropause physiologique** : se caractérise par la diminution des capacités hormonales androgéniques, liée à la sénescence, sans arrêt de la spermatogenèse. La testostérone, totale et libre diminue avec l'âge : on observe une plus ou moins discrète augmentation de la FSH et de la LH après 60 ans.

L'andropause survient vers 65 ans±5

### **5-5- la Contraception hormonale :**

**-La pilule contraceptive:**

\*Les pilules classiques sont des hormones de synthèse : œstrogène et progestérone.

\*Elles peuvent être minidosées ou microdosées.

\*Ces hormones de synthèse agissent par feed back sur l'hypophyse en inhibant la synthèse et la sécrétion de la FSH et la LH, cependant l'endomètre prolifère à cause des œstrogènes et progestérone de synthèse sans qu'il y ait ovulation. A l'arrêt de la pilule, il y a apparition des règles.

### **5-6-la grossesse**

#### **6-1- Hormonologie de la grossesse :**

L'équilibre hormonal de la grossesse est marqué par deux faits :

- La persistance du corps jaune qui s'hypertrophie ;
- L'apparition d'une nouvelle glande à sécrétion interne, le placenta.

Deux phases hormonales sont alors marquées selon l'origine de leurs sécrétions.

- 1- Phase placentario-ovarienne : premier trimestre
- 2- Phase cytotacentaire : du deuxième trimestre jusqu'à la fin de la grossesse, la synthèse hormonale est le résultat d'une collaboration : Unité materno-foeto-placentaire

#### **1/ phase placentario-ovarienne**

1) Œstrogènes : estrone , estradiol

Rôles au cours de la grossesse :

- ✓ Favorise l'implantation de l'embryon
- ✓ Augmente flux sanguin dans l'utérus
- ✓ Augmente croissance utérine
- ✓ Augmente la synthèse de prolactine
- ✓ Favorise le développement des glandes mammaires

## 2) Progestérone :

Rôles :

$\frac{3}{4}$  déversés dans le compartiment maternel

- ✓ Etablissement et le maintien de la gestation
- ✓ Diminution de la contraction utérine (mise au repos myomètre utérin)

$\frac{1}{4}$  déversés dans le compartiment fœtal : précurseur hormonal

- ✓ Stéroïdes (cortex surrénalien)
- ✓ Androgènes surrénaliens et testiculaires

## **2/ L'unité materno-foeto-placentaire**

L'unité materno-foeto-placentaire est l'ensemble constitué par le corps maternel, le fœtus et le placenta, elle prend le relais de l'hormonogénèse à partir du 2ème trimestre.

Il y a des échanges entre les différents compartiments, principalement pour la synthèse des hormones stéroïdes, donc on aura :

- ✓ La synthèse de la progestérone
- ✓ La synthèse des œstrogènes

## **6-Pathologies des hormones sexuelles**

### **1-Anomalies de la fonction sexuelle chez l'homme :**

- ✓ **Hypogonadisme :**

Hypogonadisme est associé à la cryptorchidie, ambiguïté sexuelle, au retard pubertaire et à l'infertilité à l'âge adulte.

**1.Cryptorchidie :** défaut de migration de l'un des deux testicules de l'abdomen vers le scrotum (28ème SA).

### **2. Les états intersexués :**

- Hermaphrodisme : Caractérisé par la présence dans un même individu à la fois du tissu ovarien et testiculaire qui est lié à des anomalies chromosomiques.
- Pseudo-hermaphrodisme :

**pseudo-hermaphrodites masculins** sont des sujets génétiquement male, plus ou moins féminisés.

Du à une insuffisance de testostérone, soit dans la sécrétion, soit dans l'action durant les premiers mois de la vie intra-utérine

**Pseudo-hermaphroditisme féminin** : Des sujets génétiquement femelles XX sont exposés à l'action virilisante d'hormones androgènes entre le 3<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> mois de la vie fœtale, plus ou moins virilisés.

## **2-Anomalies de la fonction sexuelle chez la femme :**

Hypogonadisme primaire ou hypergonadotrophique : taux d'estradiol bas avec des taux de FSH et LH élevés. Insuffisance ovarienne

Hypogonadisme secondaire ou hypogonadotrophique : taux d'estradiol bas avec des taux de FSH et LH diminués. Trouble de l'axe hypothalamo hypophysaire.

## **7. Exploration biologique**

### **Les dosages statiques :**

**Chez l'homme** : Les dosages de FSH et LH s'inscrivent, avec ceux de la testostérone et de la testostérone libre, comme tests de base de l'investigation de la fonction testiculaire.

**Chez la femme**: Les tests de base de l'investigation de la fonction ovarienne comprennent les gonadotrophines hypophysaires (FSH et LH), l'estradiol et la progestérone. Ils sont complétés selon les cas par les dosages de prolactine, oestrone et androgènes.

### **1-Dosage des gonadotrophines LH et FSH:**

Les dosages plasmatiques de FSH et LH : réalisés chez la femme jeune en **début de la phase folliculaire j1- j3**.

### **2-Dosage de la testostérone :**

Le dosage de la testostérone permet d'évaluer la fonction androgène chez l'homme et la femme.

Prélèvement réalisé le matin, la testostérone varie en fonction de l'âge et du sexe.

### **3-Dosage de l'œstradiol :**

Tenir compte de la variation de cycle menstruel

### **4 -Dosage de la progestérone:**

Lorsqu'une insuffisance lutéale est suspectée, il est préférable de prélever au moins trois échantillons entre les jours 19 à 23 du cycle

### **5- S-DHEA**

De par ses faibles variations nyctémérales, il constitue un indicateur excellent de la production androgénique cortico-surrénalienne