

Hormones stéroïdiennes

métabolisme, mécanismes d'action, dosages

Pr Bertrand PERRET

Faculté de médecine de Toulouse-Purpan

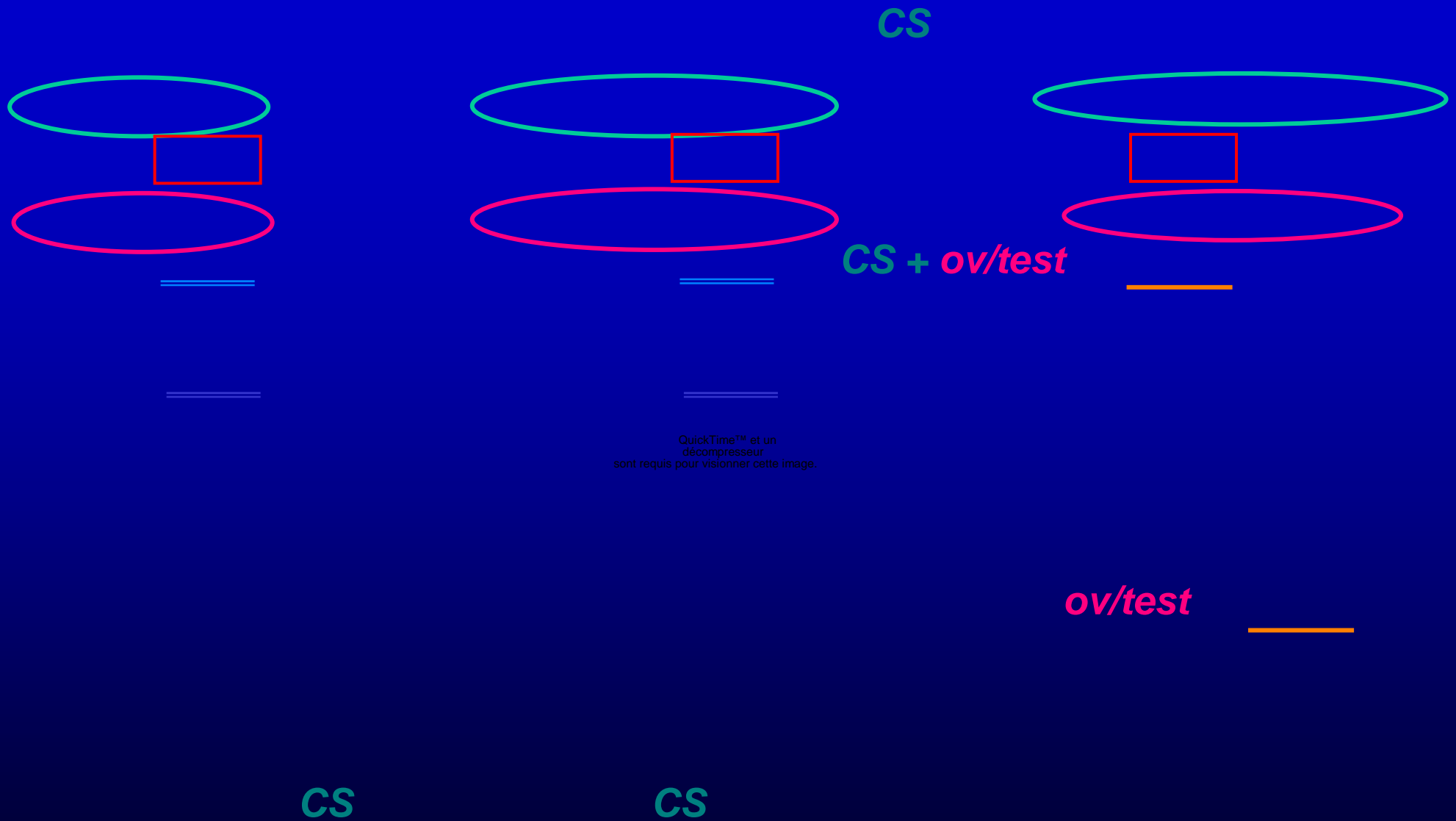
Institut Fédératif de Biologie, CHU Toulouse

Principales familles de stéroïdes hormonaux

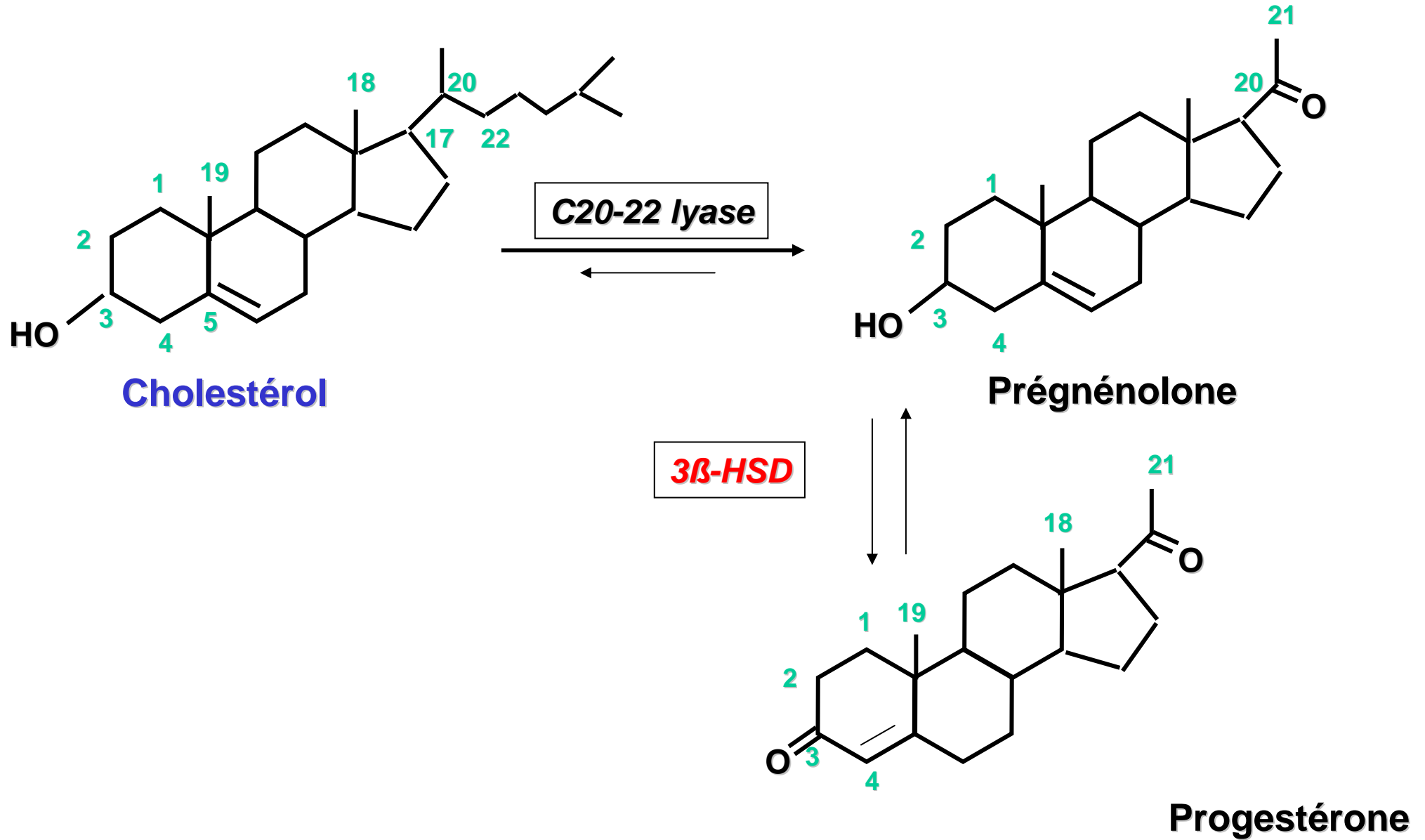
Principales voies de la stéroïdogénèse

QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

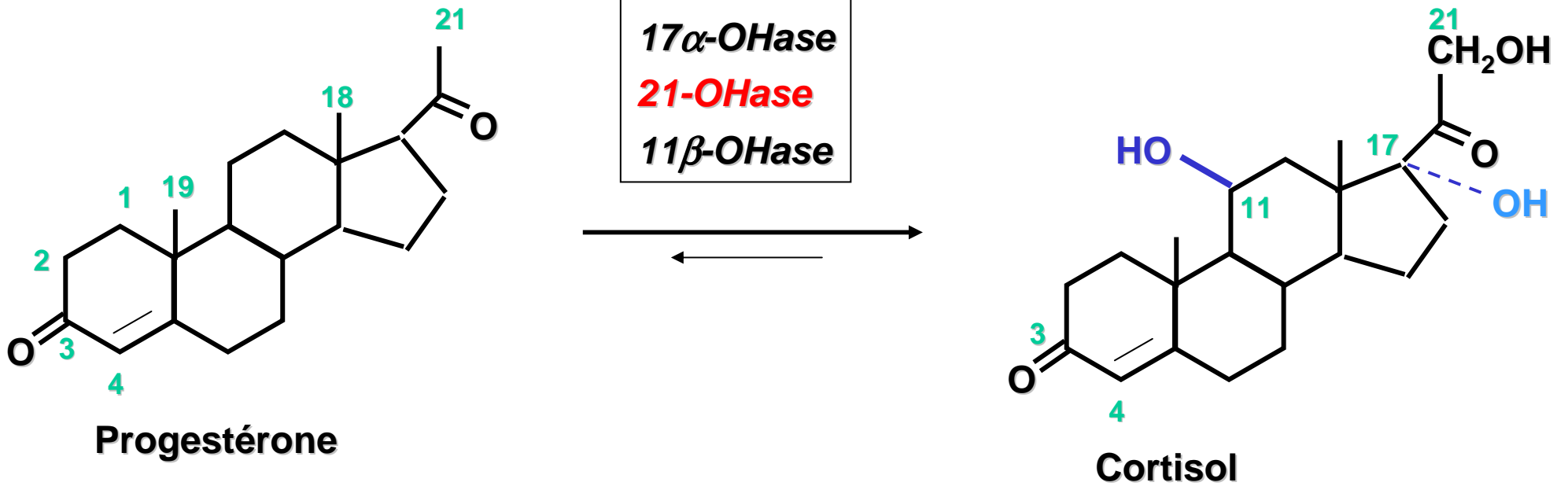
Principales voies de la stéroïdogénèse



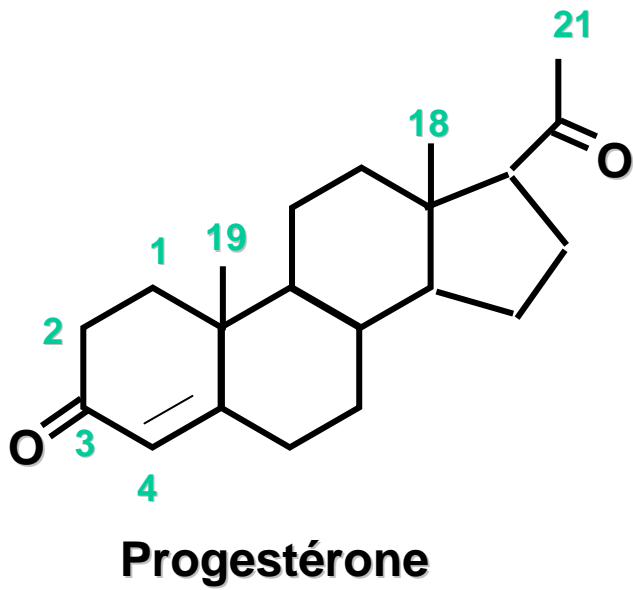
Biosynthèse de la Prégnénolone et de la Progestérone



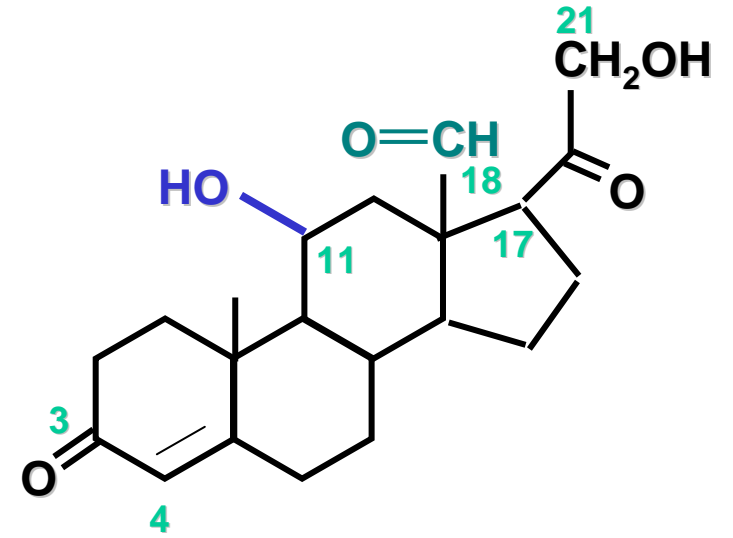
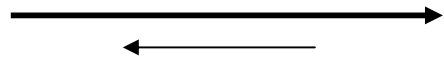
Biosynthèse du Cortisol



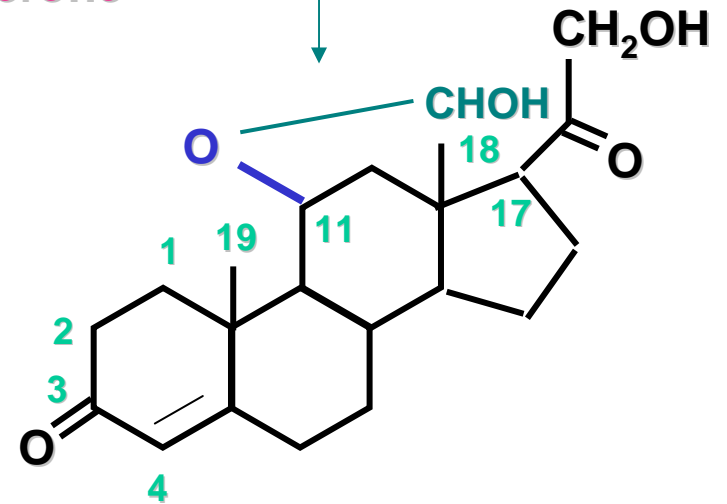
Biosynthèse de l'aldostérone



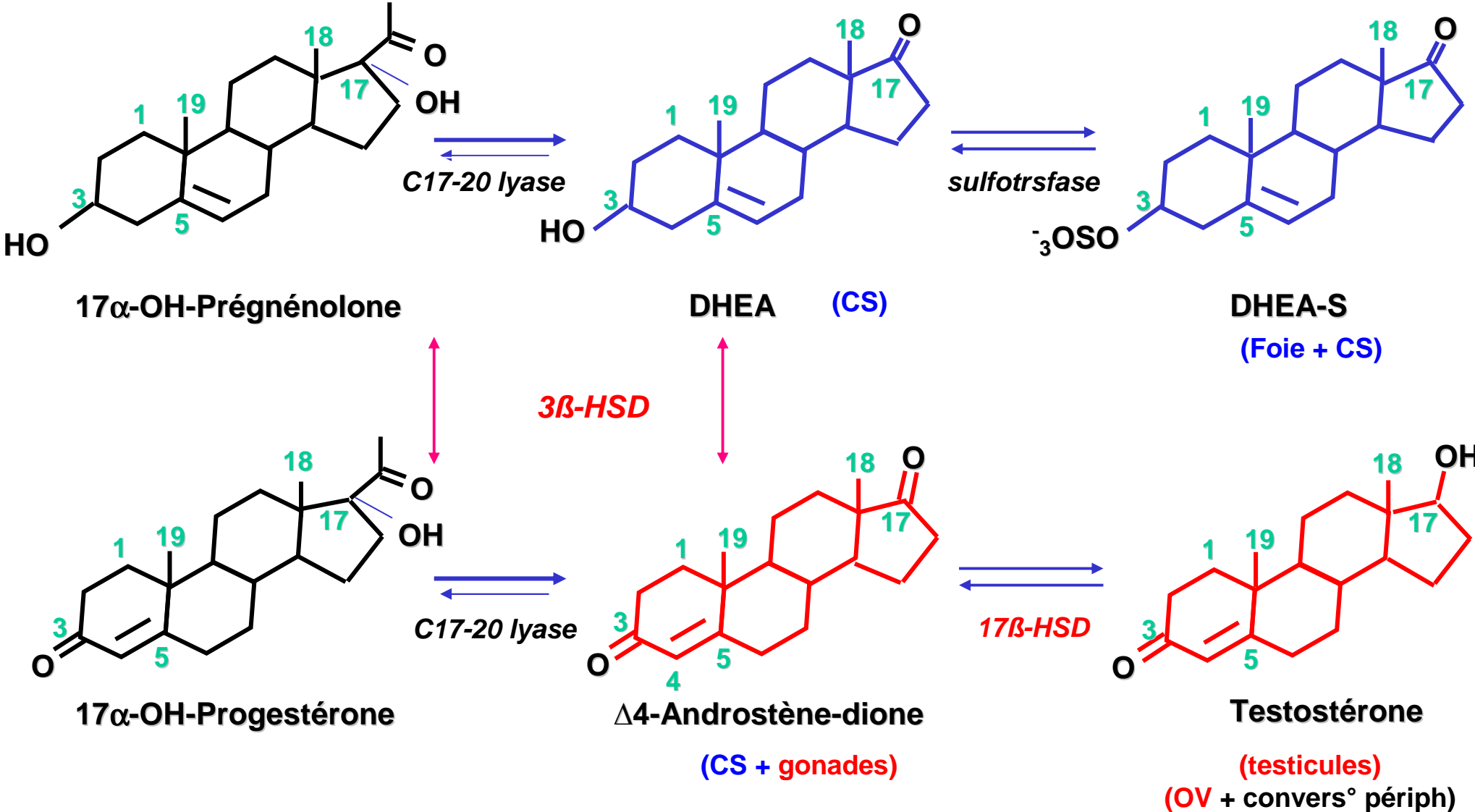
21-OHase
11 β -OHase
18-OHase + 18 HSD



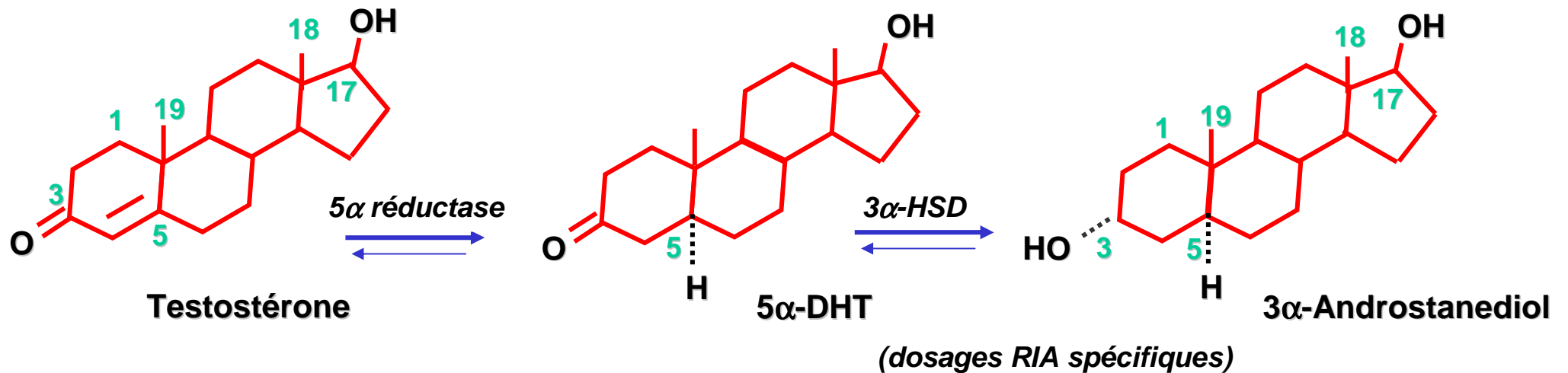
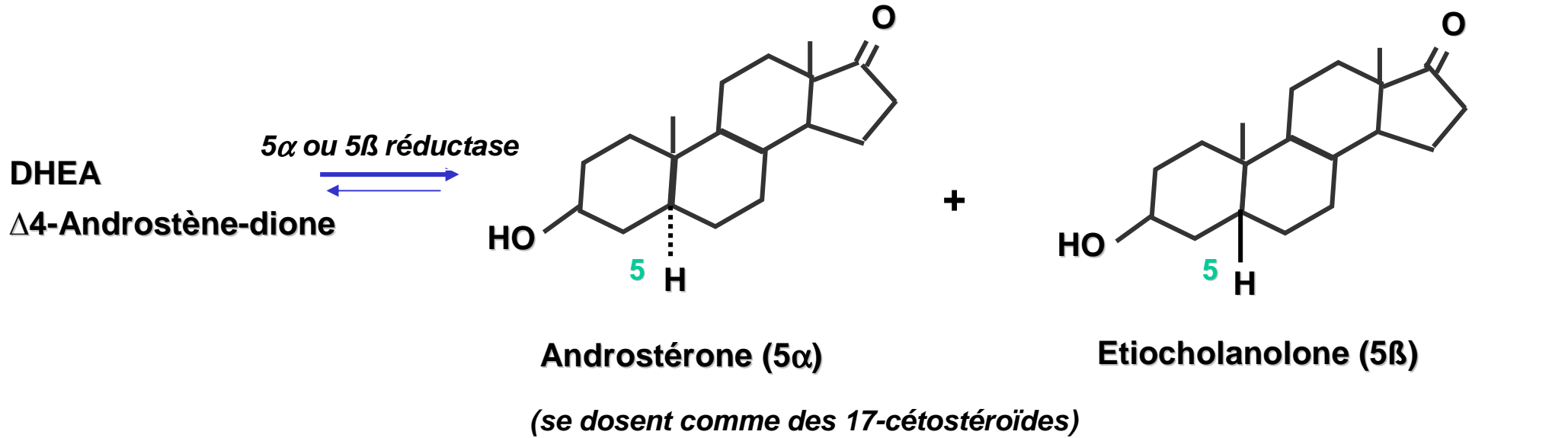
Aldostérone



Synthèse des androgènes



Catabolisme des Androgènes



Compartimentalisation de la stéroïdogénèse folliculaire

**Follicular
phase**

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (PackBits)
sont requis pour visionner cette image.

LH

FSH

Compartimentalisation de la stéroïdogénèse folliculaire

Follicular phase

E2, Prog



LH

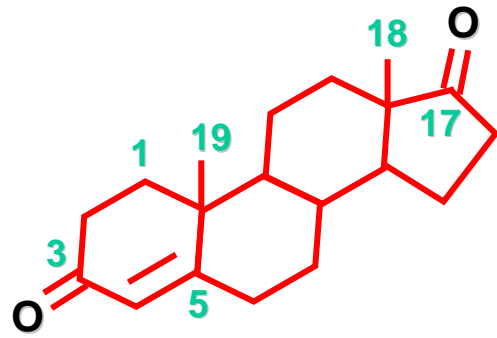
QuickTime™ et un décompresseur TIFF (PackBits) sont requis pour visionner cette image.

Inhibine B

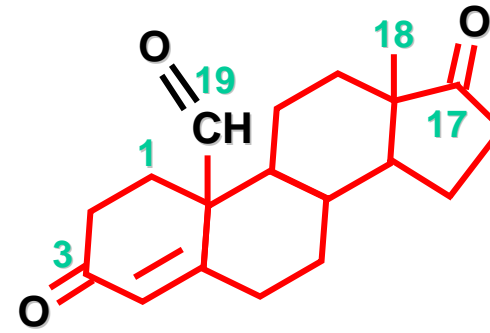
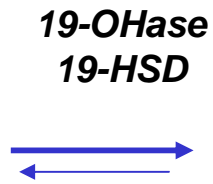


FSH

Synthèse des estrogènes

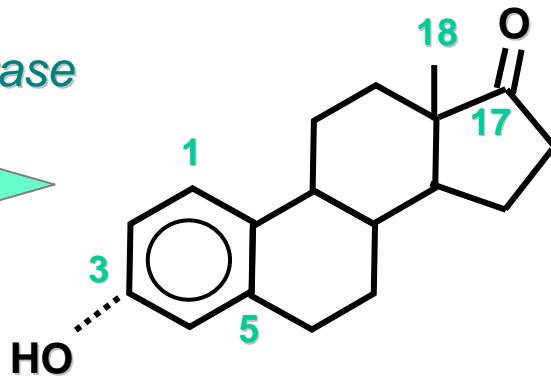
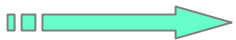


Δ^4 -Androstène-dione



19-al-Androstène-dione

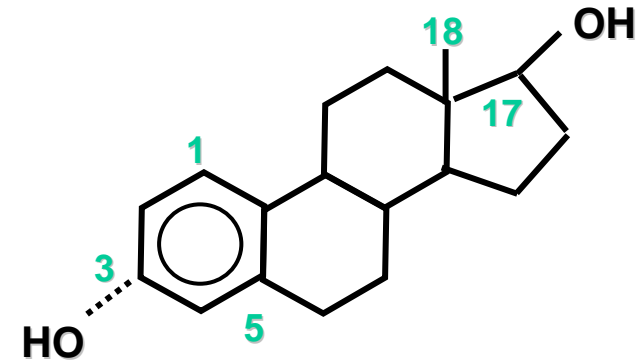
aromatase



Estrone



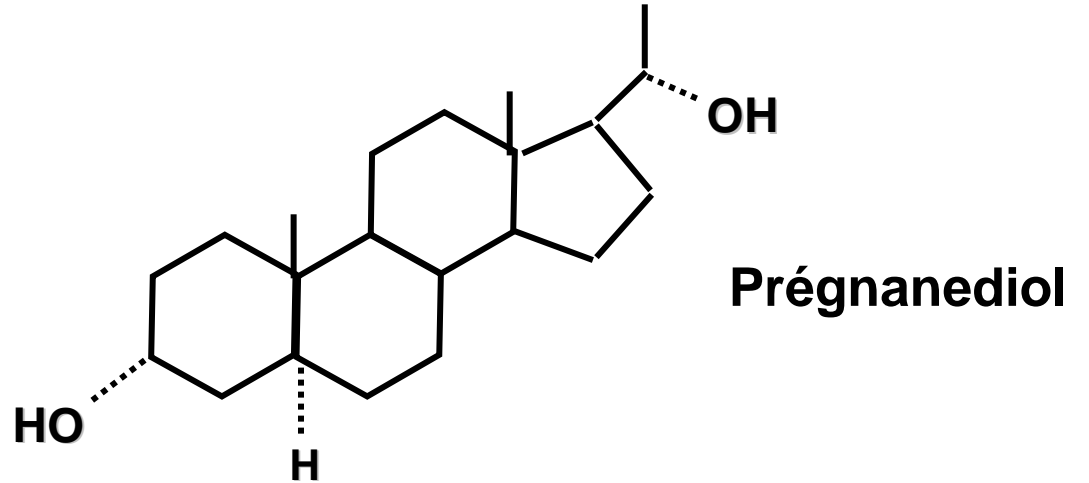
17 β -HSD



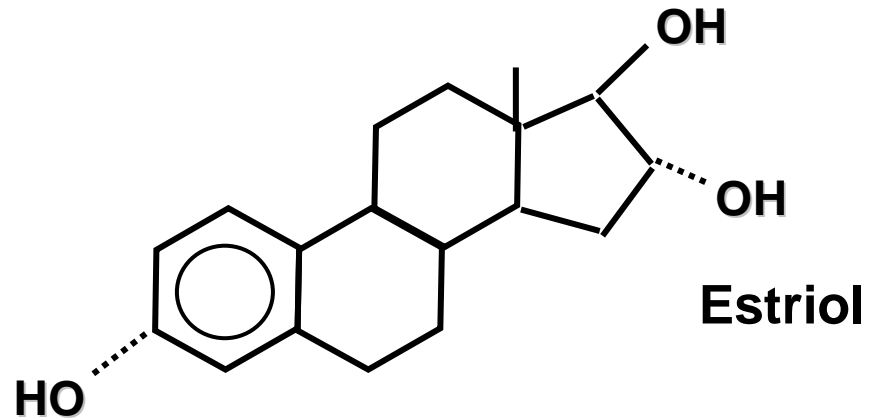
17 β -Estradiol

Catabolisme de l'estradiol et de la Prog

Progestérone

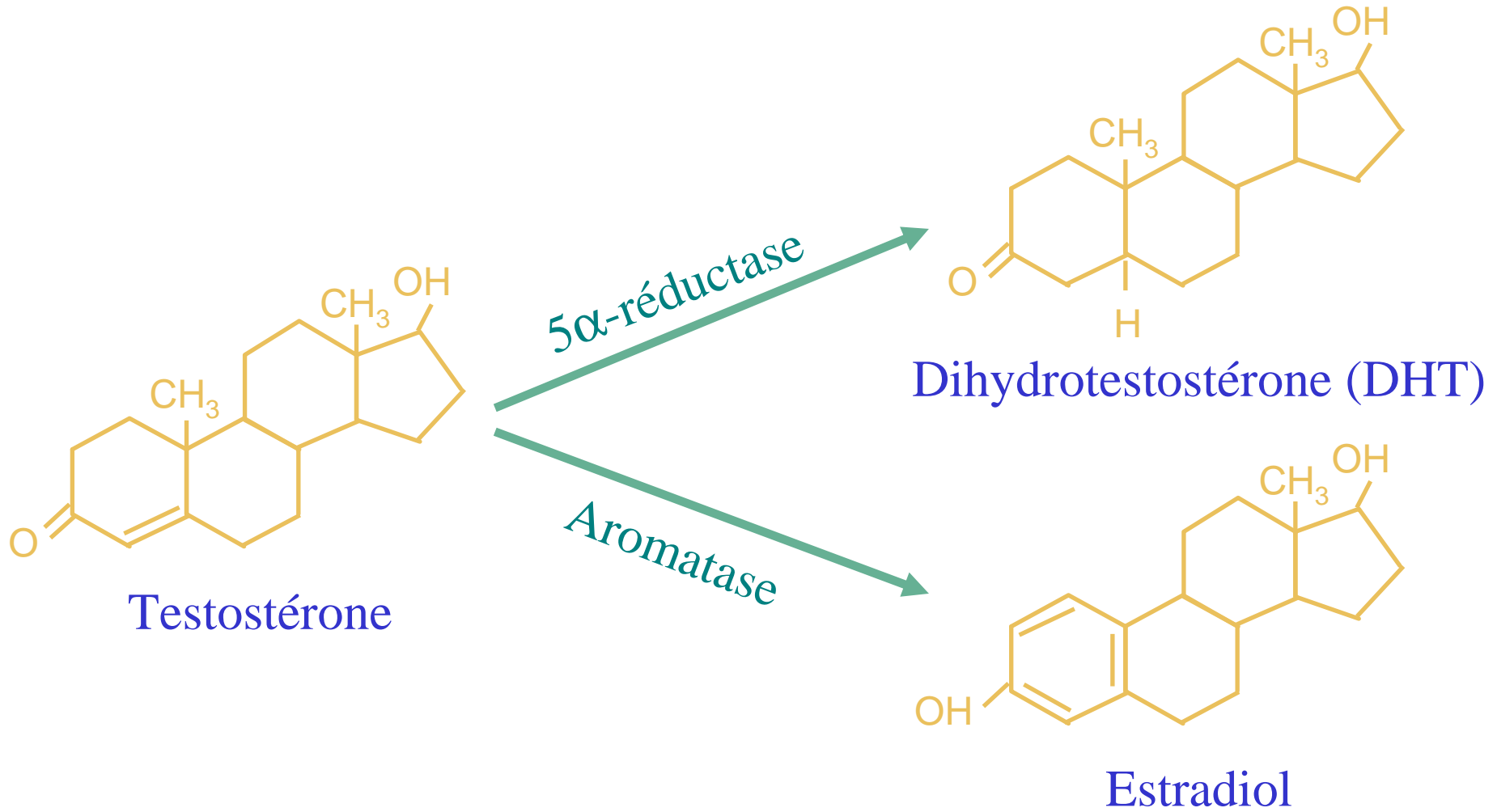


Estradiol



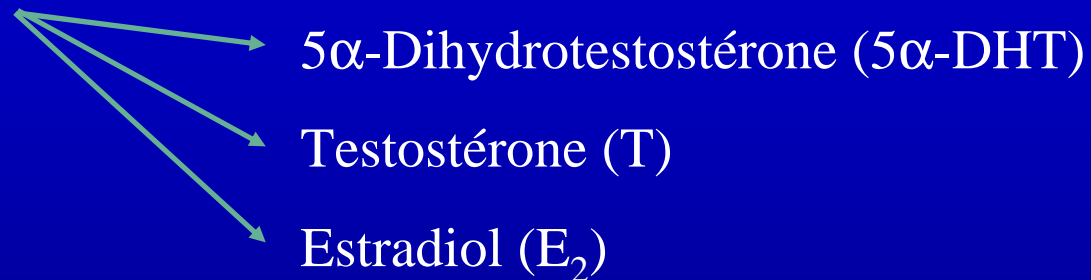
*(produit par l'unité foeto-placentaire :
utile pour évaluer la maturité foétale)*

MÉTABOLISME DE LA TESTOSTÉRONE



MÉTABOLISME TISSULAIRE

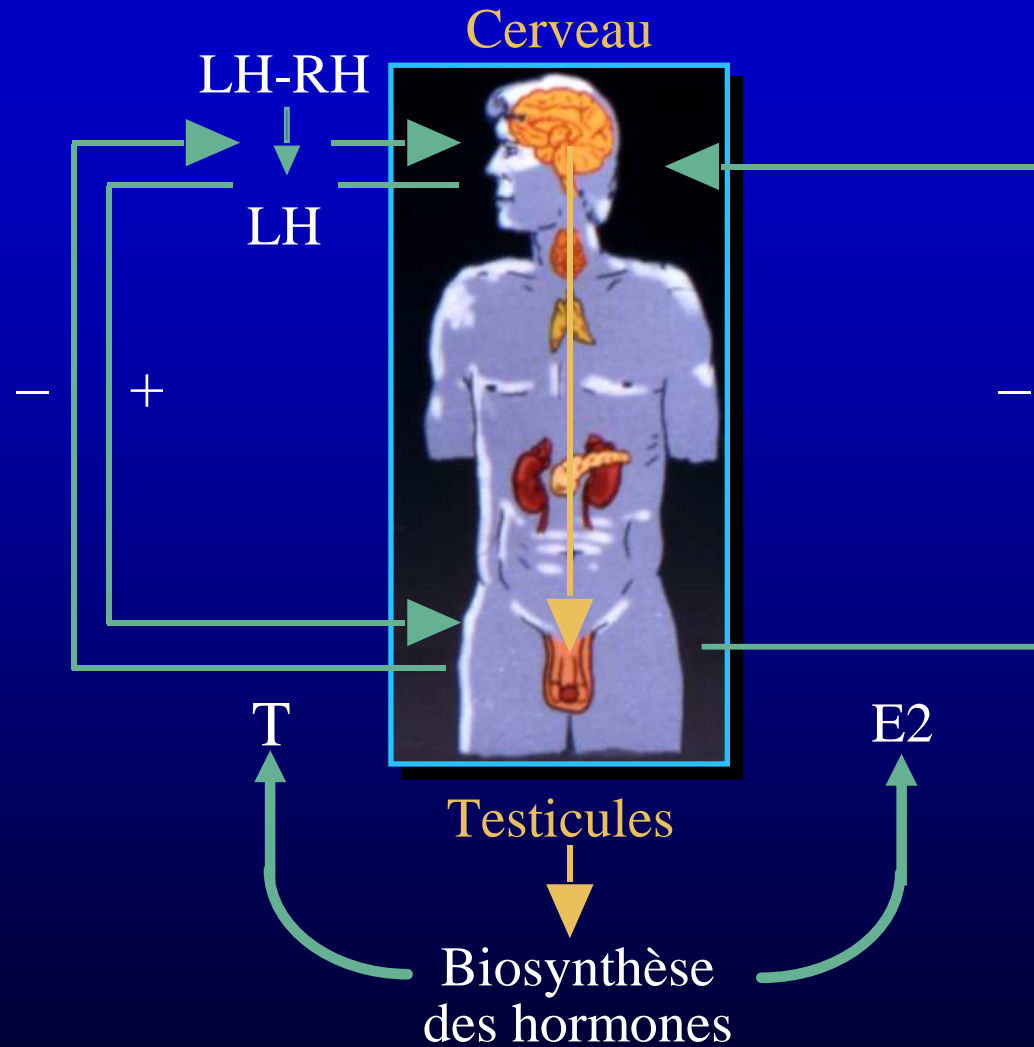
Produits actifs



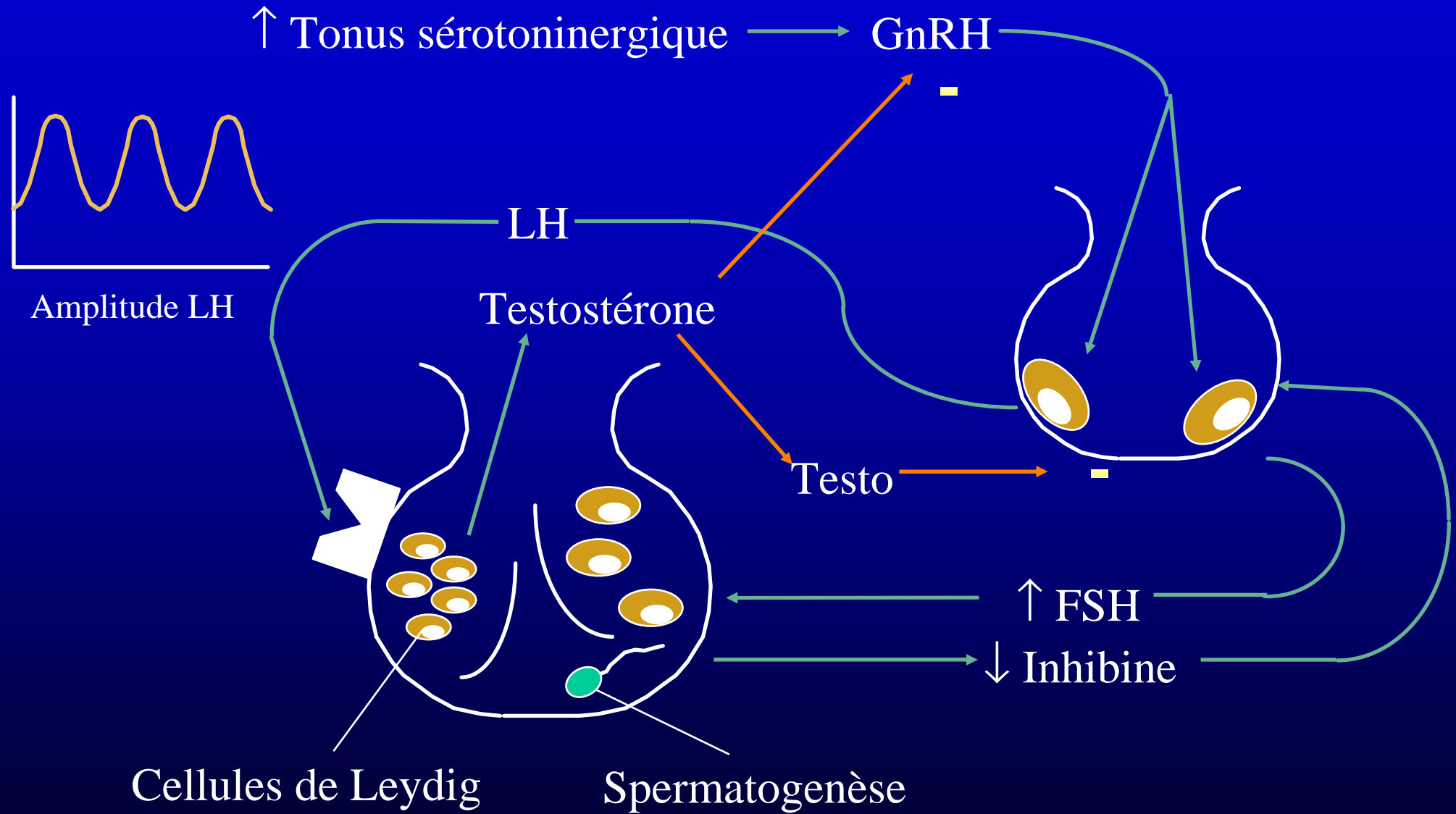
Sites de transformation (exemples)

Cerveau	T	→	E ₂
Foie	T	→	T conjuguée
Prostate	T	→	5 α -DHT
Adipocyte	T	→	E ₂

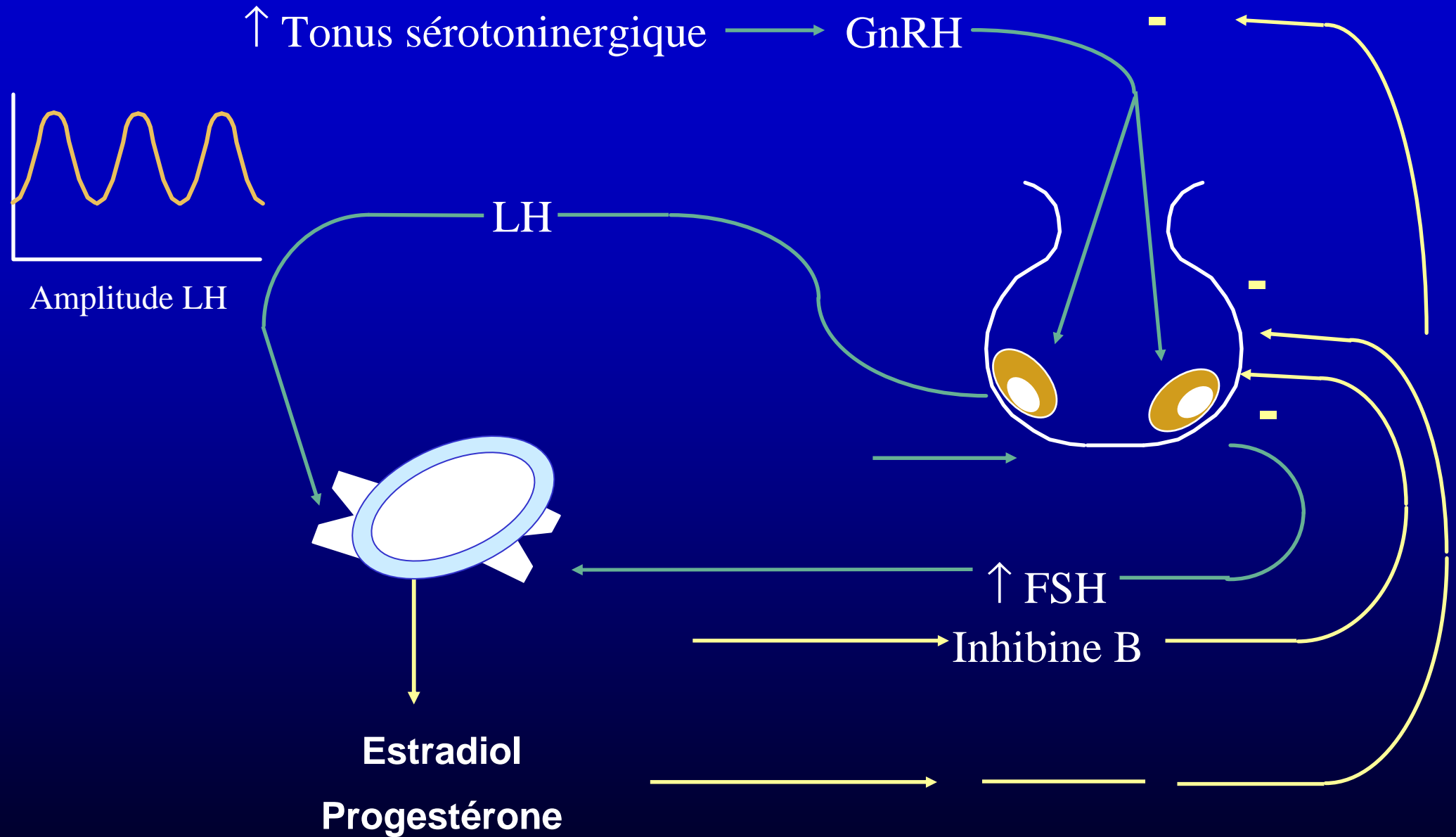
MÉCANISMES RÉGULATEURS DE LA SÉCRÉTION



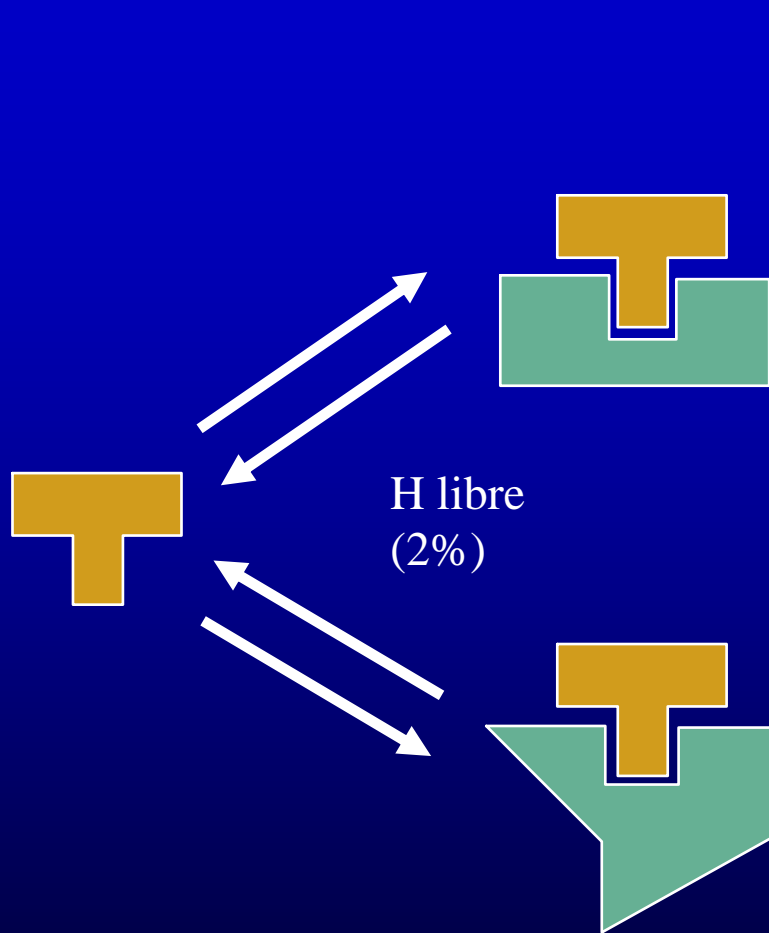
Régulation de l'axe hypophysaire testiculaire



Régulation de l'axe hypophysario ovarien



Distribution des stéroïdes circulants



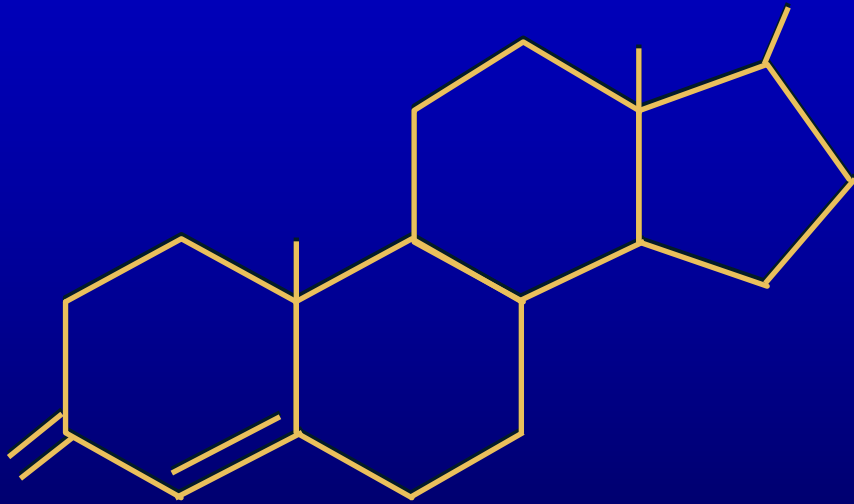
b
i
o
d
i
s
p
o
n
i
b
l
e

Protéines de basse affinité
($K_a: 10^3 M^{-1}$), telles l'albumine,
la transferrine
(40 à 60%)

Protéine spécifique (SHBG)
et à haute affinité ($K_a: 10^9 M^{-1}$)
(60% de la testo chez l'H
90% de la testo chez la F)
lie aussi E2-17 β

Protéine spécifique (CBG)
et à haute affinité ($K_a: 10^9 M^{-1}$)
lie le Cortisol et la Progestérone

BIODISPONIBILITÉ DE LA TESTOSTÉRONE ENDOGÈNE

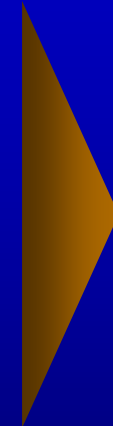


Testostérone

2% ► Libre

68% ► Faiblement liée
(à l'albumine)

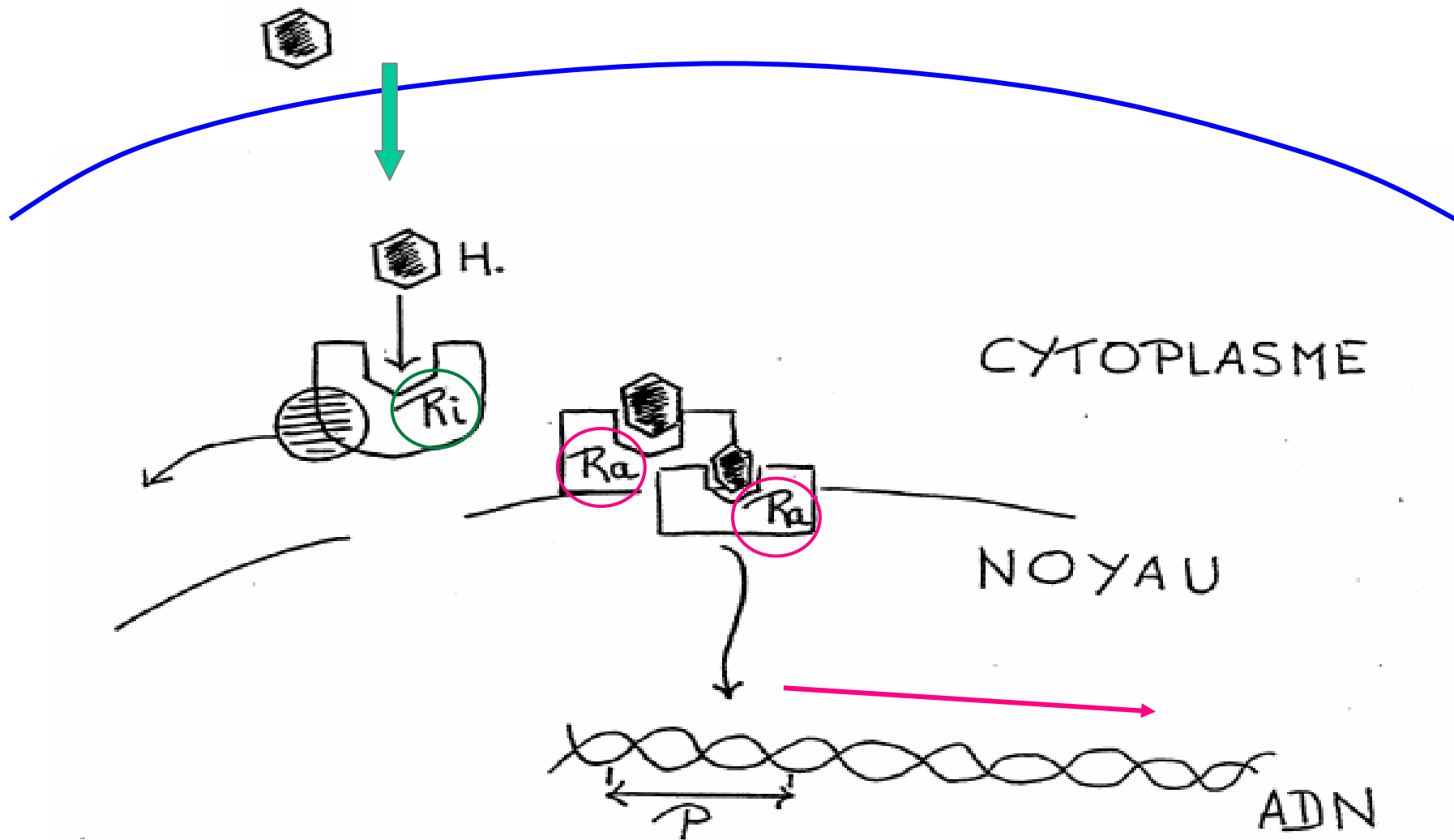
30% ► Étroitement liée
(à la SHBG)



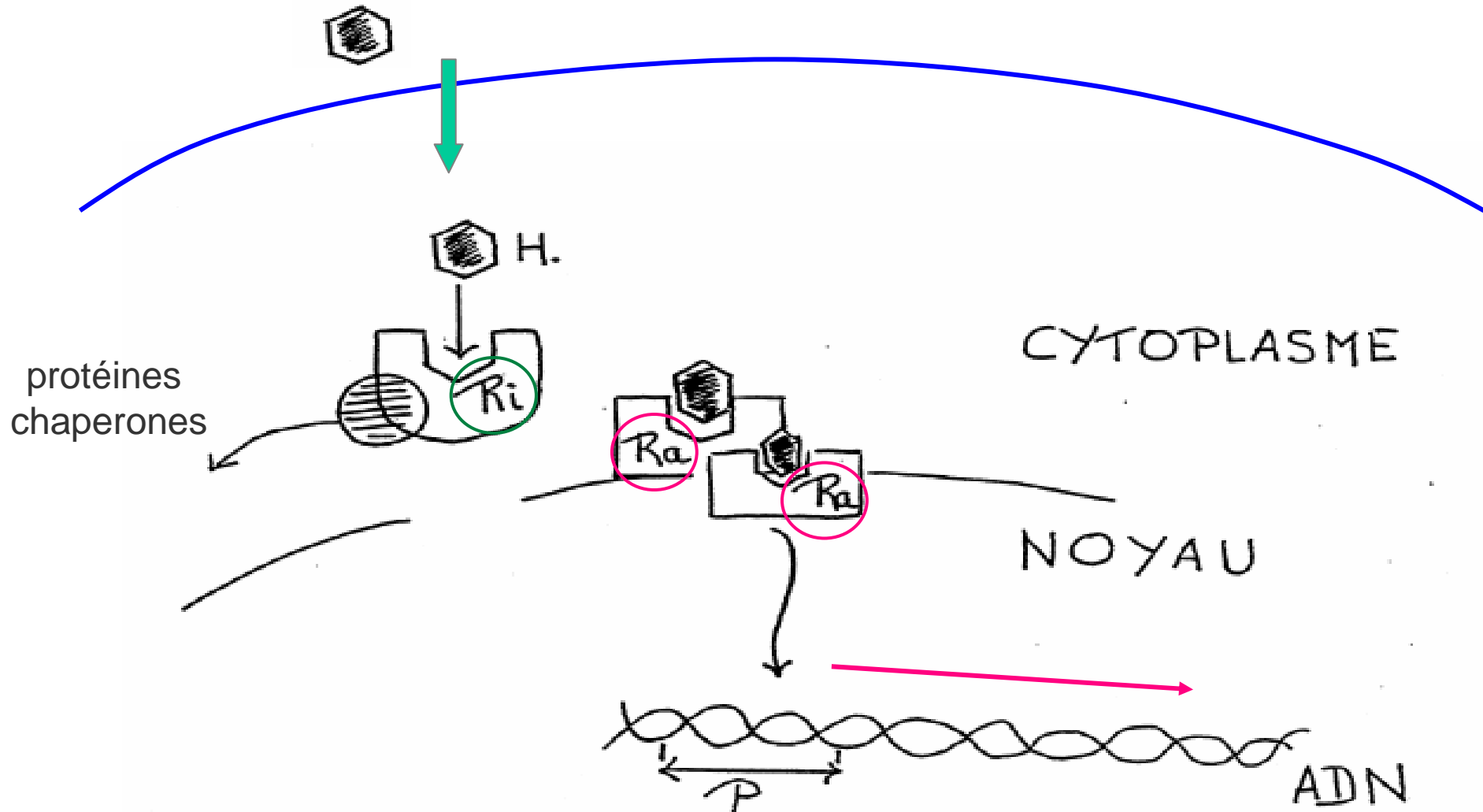
Testostérone
biodisponible

Mécanismes d'action des stéroïdes hormonaux

Mécanisme d'action des stéroïdes



Mécanisme d'action des stéroïdes



HRE = 8 Nt - Palindromes

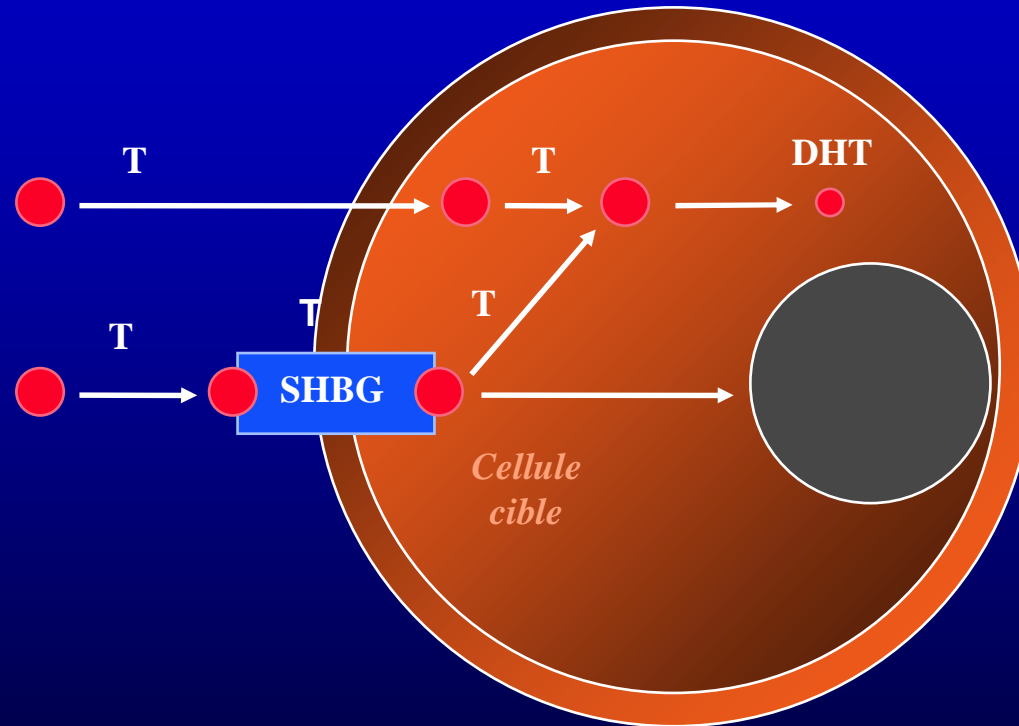
AGCTAGCT



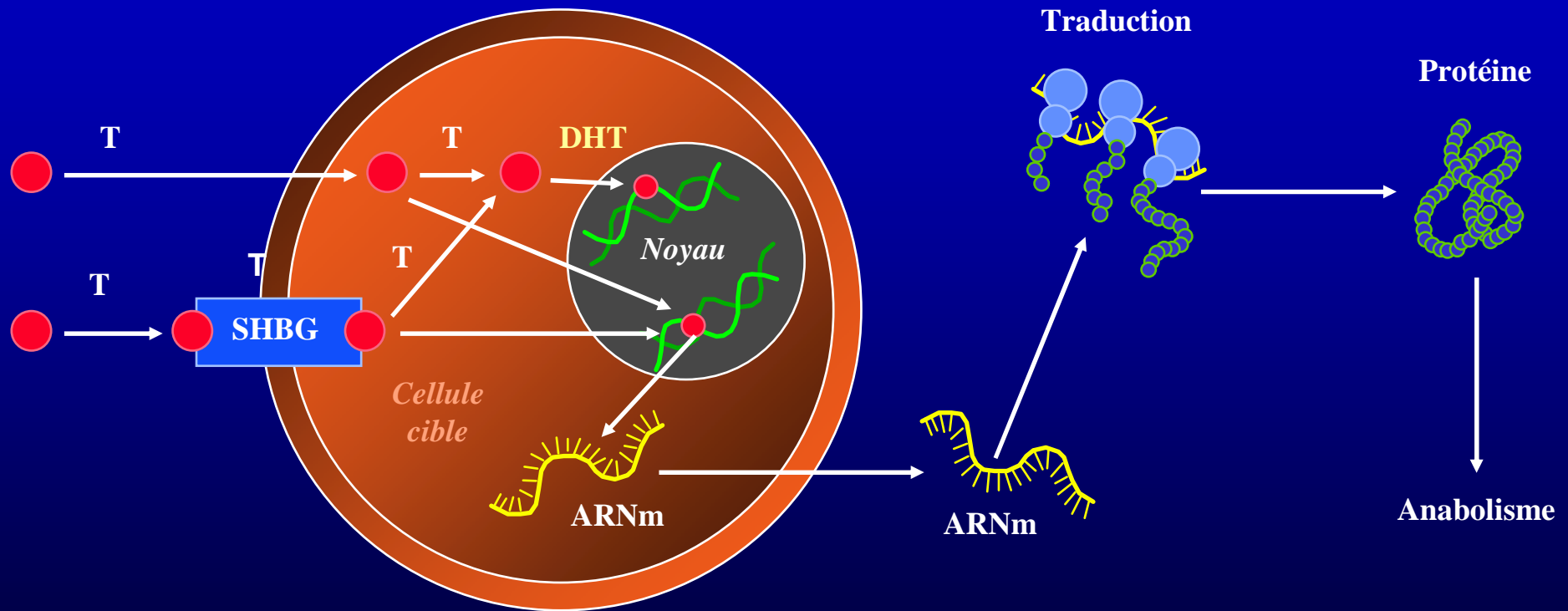
MÉCANISME D'ACTION DES HORMONES STÉROÏDES

- **La testostérone (T) traverse la membrane des cellules de manière passive (propriétés lipophyliques) ou active, par l'intermédiaire de la SHBG (récepteur membranaire).**
- **Elle se fixe alors à un récepteur cytoplasmique qui subit une translocation nucléaire.**
- **Le complexe H-R se fixe à des endroits spécifiques, les promoteurs des gènes cible et module la synthèse des protéines spécifiques.**

Rôles possibles de la SHBG dans la traversée membranaire des stéroïdes



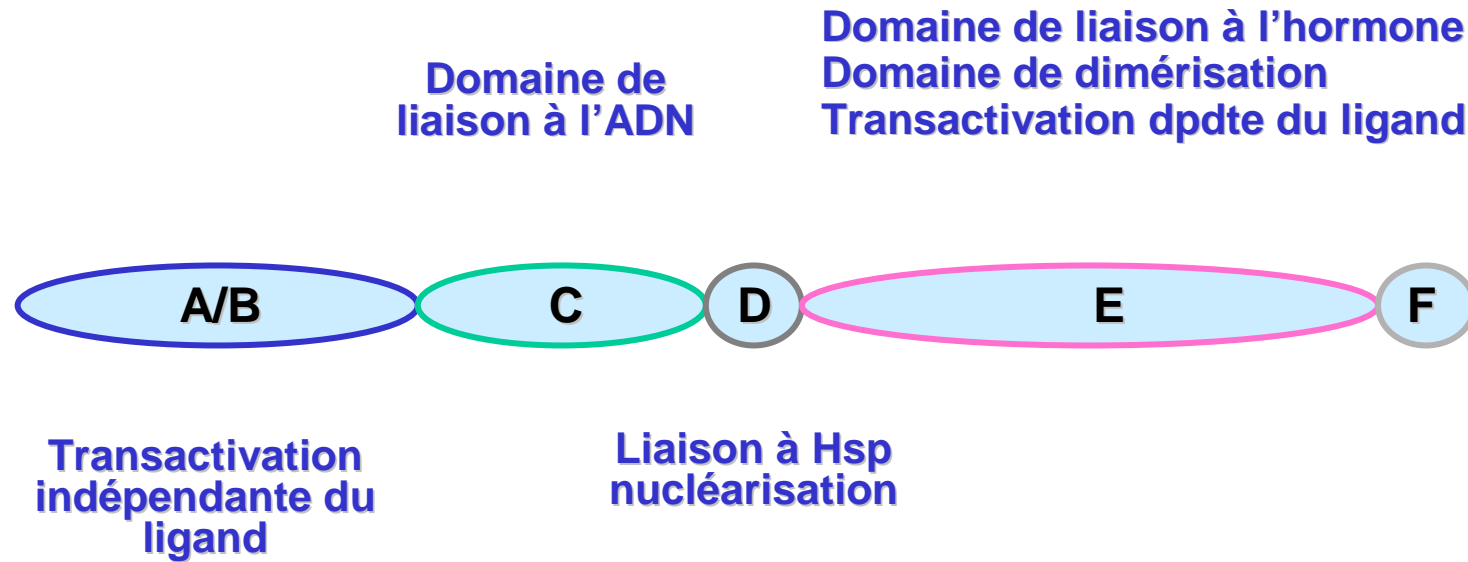
MÉCANISME D'ACTION DE LA TESTOSTÉRONE OU DE SES MÉTABOLITES ACTIFS



Séquences d'ADN de plusieurs éléments de réponse aux hormones stéroïdes

Hormones	HRE	Séquence
Glucocorticoïdes	GRE	GGTACAnnnTGTTCT
Progestérone	PRE	
Minéralocorticoïdes	MRE	
Androgènes	ARE	AGGTCA-TGACCT
Hormones thyroïdiennes	TRE	
Acide rétinoïque	RRE	
Vitamine D	DRE	TGACGTCA

Domaines fonctionnels du récepteur ER α



Effets non-génomiques des stéroïdes

Arguments :

- **Sont trop rapides pour être compatibles avec la synthèse des protéines**
- **Sont observés dans des cellules qui ne font pas de synthèse de protéines**
- **Sont reproduits par des analogues non perméants**
- **Sont insensibles aux inhibiteurs de synthèse d'ARN ou de protéines**

Effets non-génomiques de l'estradiol-17 β

Cellules	Signalisation	Effets biologiques
Granulosa	mobilisation rapide de Ca⁺⁺ activation de PK	
Endomètre	influx calcique	augmentation des villosités
Ovocytes	influx calcique	améliore la fécondabilité
Spermatozoïdes		stimule la mobilité

Effets non-génomiques de la Progestérone

Cellules

Signalisation

Effets biologiques

Granulosa

mobilisation et influx de Ca⁺⁺

Ovocytes

**mobilisation calcique
PLC, PKC**

Spermatozoïdes

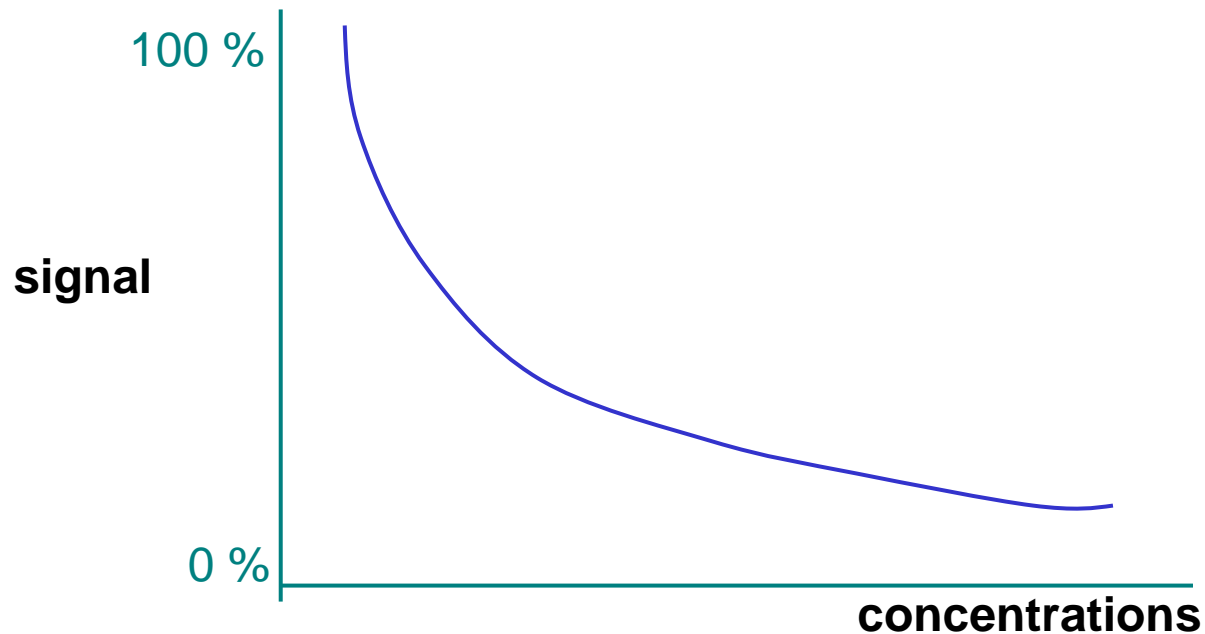
**influx rapide et mobilisation tardive
PLC, AMP_c, PKC
stimule l'acrosine
dissoc^o CBG/Prog**

**stimule la mobilité
et l'hyperactivation
exocytose acrosome**

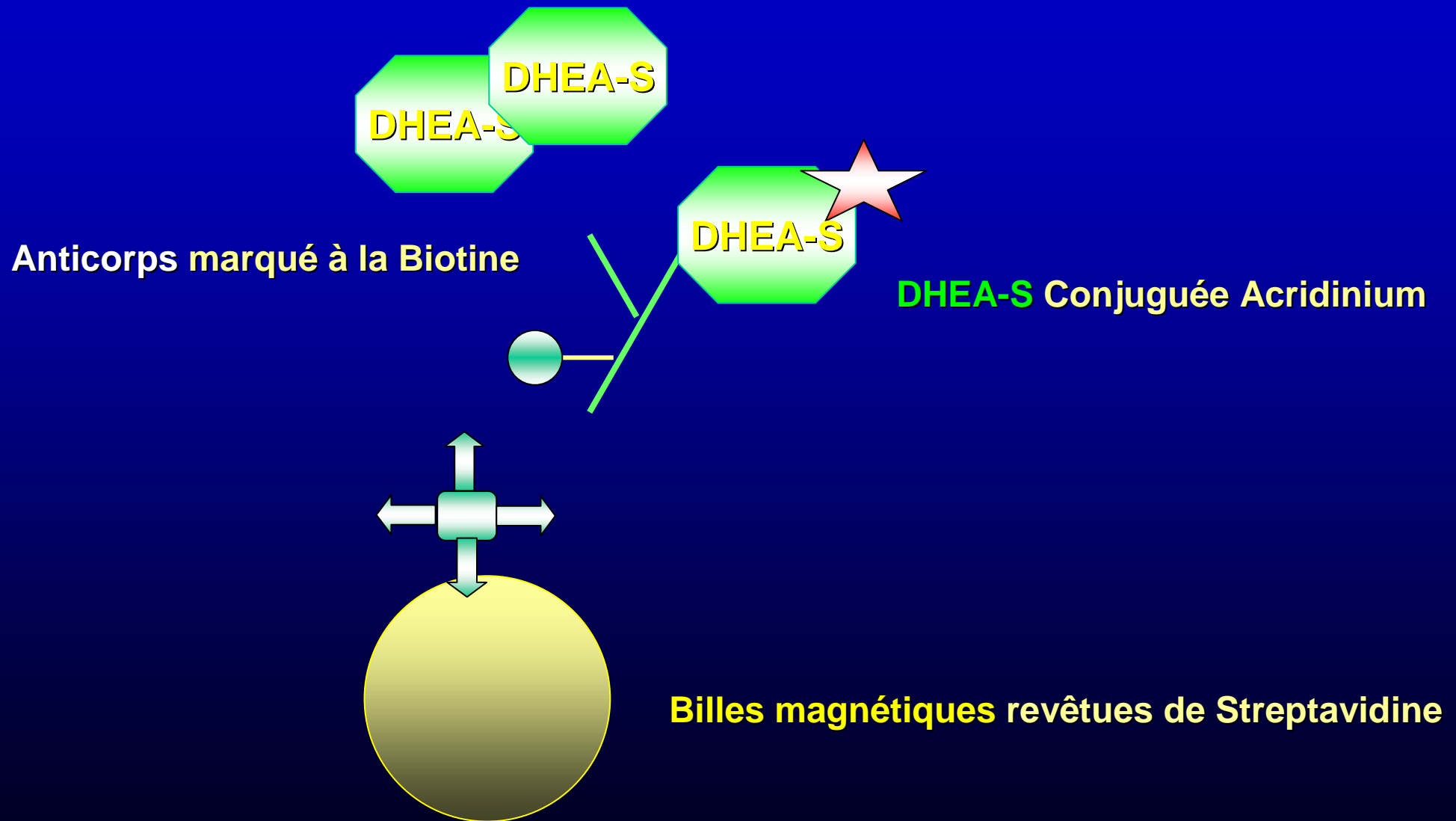
Dosages des stéroïdes hormonaux

Dosages des stéroïdes hormonaux

- **Particularités**
- Molécules de petite taille = haptène
- Définition de l'immunogène et du traceur
- Molécules hydrophobes = nécessités de solubilisation et extraction
- Difficulté de couvrir l'étendue des variations physiologiques
- **Dosages**
- Immuno-dosages en compétition : RIA, ICL



Immuno-dosage ICL de la DHEA-S



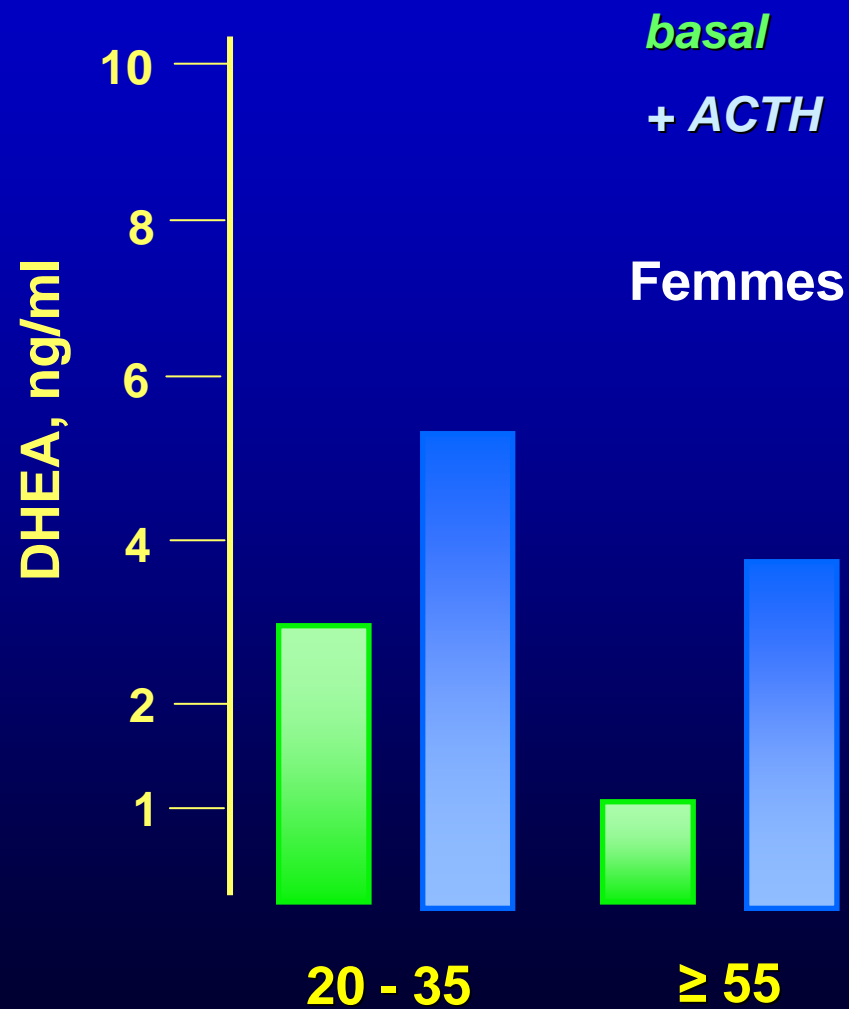
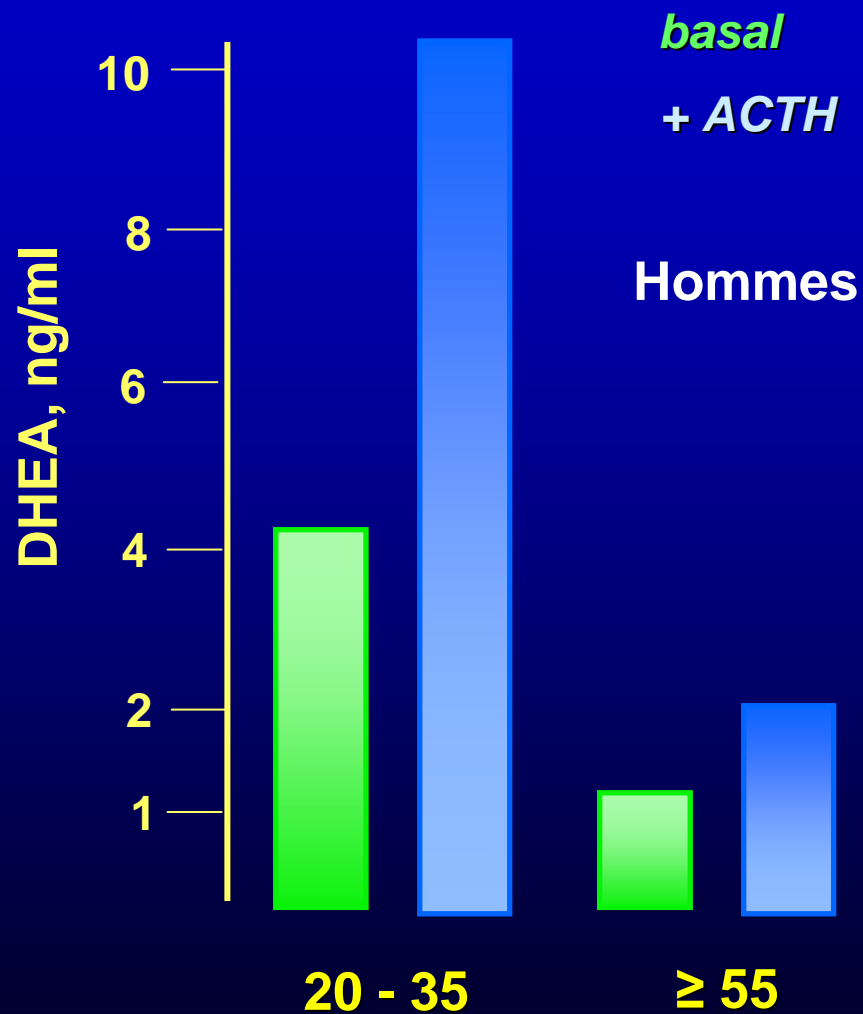
Stéroïdes hormonaux chez la femme

Dosages	Valeurs de référence	Conditions
17 β -estradiol pg/ml	40 - 50 200 - 400 100 - 200	phase folliculaire pic ovulatoire phase lutéale
estrone pg/ml	20 - 40 80 - 120	phase folliculaire phase lutéale
progestérone (pg/ml)	1 200 - 2 500	phase lutéale (4° jour du plateau)
17-OH-progestérone	800 - 1 600	phase lutéale
testostérone (ng/ml)	0,4 - 0,8	
di-hydrotestostérone	0,1 - 0,3	
Δ 4-androstène dione (ng/ml)	1,5 - 2,5	
DHEA (ng/ml)	2,5 - 5,0	
DHEA-sulfate (μ g/ml)	0,5 - 2,1	
Cortisol (ng/ml)	75 - 250	à 8h du matin

Stéroïdes hormonaux chez l'homme

Dosages	Valeurs de référence
17 β -estradiol pg/ml	20 - 50
17-OH-progestérone pg/ml	< 200
testostérone (ng/ml)	4,0 - 8,0
di-hydrotestostérone	0,4 - 1,5
Δ 4-androstène dione (ng/ml)	1,2 - 2,0
DHEA (ng/ml)	2,5 - 5,0
DHEA-sulfate (μ g/ml)	0,5 - 2,1
Cortisol à 8h (ng/ml)	75 - 250

Niveaux de base et stimulés de DHEA en fonction de l'âge



d'après Parker CR et coll. 1999, Steroids 64, 640-647

Caractéristiques métaboliques de la DHEA et de la DHEA-S

	DHEA	DHEA-S
• Concentrations plasma	50-450 ng/dL	20-450 µg/dL
• Taux de sécrétion	4 mg/24h	25 mg/24h
• Demi-vie	30 min	10 h
• Clairance métabolique	1 380 ml/min	10,5 ml/min

Merci de votre attention