

# UE 7 Fiche N°22 : Biochimie de l'axe cortico-surrénalien, puberté, ovaire, testicule

## 1) Généralités :

### • Anatomie :

- Glandes surrénales : glandes endocrines situées dans le péritoine au sein de la loge rénale, formées de deux parties différentes morphologiquement et fonctionnellement : **corticosurrénale** (jaunâtre et ferme) et **médulosurrénale** (rouge et molle)
- Vascularisation : 3 artères surrénales :
  - inférieure issu de l'artère rénale, vascularise l'extrémité inférieure
  - moyenne issu de l'aorte, vascularise la partie moyenne
  - supérieure issu d'une des branches de l'artère diaphragmatique

### • Embryologie :

**Corticosurrénale** → apparait à la 6S : origine mésodermique → formation de la cortico-foetale et de la capsule de la glande (à la naissance la zone foetale représente 80% de la surrénale)

**Médulosurrénale** → origine ectodermique : provient des cellules de la crête neurale qui vont venir coloniser l'ébauche corticale à la S7 → apparition de deux types cellulaires : neuroblastes et phéochromoblastes

### • Histologie :

Zone corticale → 3 couches qui sont spécialisées dans la synthèse d'hormones stéroïdes différentes :

- la réticulée : synthétise les **androgènes (19C)** (ex : DHEA)
- la fasciculée : synthétise les **cortico-stéroïdes** (ex : cortisol)
- la glomérulée : synthétise les **minéralostéroïdes** (ex : aldostérone)

Zone médullaire synthétise les **catécholamines** (ex : adrénaline)

gonades : ovaires → oestradiol (18C) / testicules → testostérone

## 2) Biosynthèse des Hormones stéroïdes :

Toutes les hormones stéroïdes dérivent du **cholestérol** (27C = carbones) à partir du quel vont découler des réactions biochimiques (= réduction du nombre de carbone + réaction d'isomérisation, d'oxydo-réduction, de coupures, etc.) pour obtenir des molécules qui vont avoir une architecture connue :

- molécules avec des noyaux **prégnane** (21C)
- molécules avec des noyaux **androstane** (19C)
- molécules avec des noyaux **Oestrane** (18C)

→ origine du cholestérol :

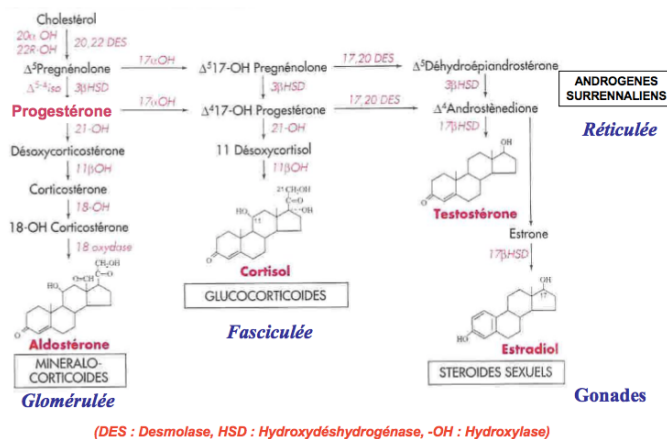
- voie endogène (++) : dans le Réticulum endoplasmique après une transformation de l'acétylCoa
- voie exogène (alimentation par l'intermédiaire des LDL) : va et vient entre le cytoplasme et la mitochondrie, transfert du cholestérol dans la mitochondrie grâce aux protéines StAR

→ hormone stéroïdes synthétisées dans trois tissus : surrénales, grandes, SNC

→ grâce à deux grandes classes d'enzymes :

- enzymes appartenant au groupe des **Cytochromes P450 (CYP)** : monooxygénases à NADPH
- enzymes **hydroxystéroïdes déshydrogénase** : oxydoréductases à NAD<sup>+</sup>/NADP<sup>+</sup> (nombreux isoformes)

Schéma général de biosynthèse des hormones stéroïdes

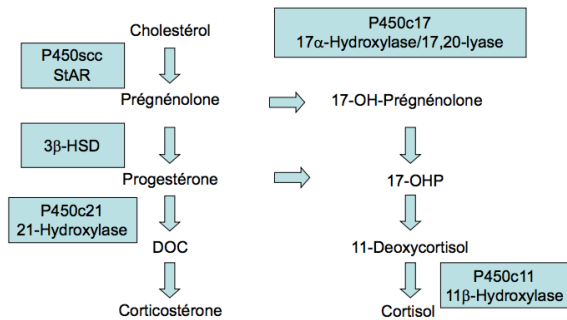


→ **synthèse des stéroïdes est tissu**

**spécifique** : en fonction du types d'hormones qui est ↑ ou ↓ on va pouvoir orienter l'étiologie de la maladie : anomalie des surrénale ? (quelle couche?), des gonades ?

- **Synthèse des Corticostéroïdes** : But → synthétiser du cortisol

### Synthèse des corticostéroïdes



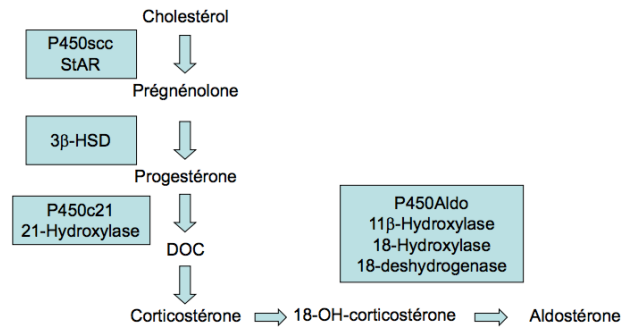
Enzymes intervenant dans la synthèse :

- **CYP17** : hydroxylation de la prégnénolone / présentes la fasciculée et la réticulée
  - **3-Bêta-hydroxystéroïde** : transformation de la prégnénolone en progesterone (par action d'hydrogénation et d'isomérisation)
  - **CYP21** : importante en pathologie chez l'enfant/ado → perte de l'activité de l'enzyme → naissance avec un phénotype virilisé (↑ taille du clitoris)
  - **CYP11B1** : retrouvée dans la fasciculée et la réticulée / permet de transformer le désoxycortisol en cortisol
- Cortisol → exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de CRH (hypothalamus) et de l'ACTH (hypophyse). si on a une hyperactivité des surrénales et du cortex surrénalien = ↑ de la synthèse de cortisol = hypercorticisme. 2 causes pour expliquer cet hypercorticisme : une cause **hypophysaire** ou **surrénalienne** (utilisation de test dynamique = de freinage pour déterminer la cause)
  - Cortisol → suit un rythme nyctéméral : concentration les plus basses à 3/4h et les plus hautes à 8h

### Synthèse de l'aldostérone

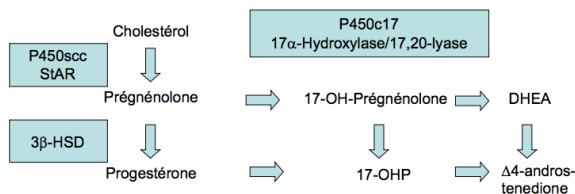
La P450 aldostérone synthase comprend donc trois activités enzymatiques principales et n'est présente que dans la glomérulée d'où la synthèse d'aldostérone dans la glomérulée (zone de la surrénale qui ne contient pas de CYP17)

### Synthèse de l'aldostérone



### Synthèse des androgènes

#### Synthèse des androgènes



2 voies possibles une fois la prégnénolone synthétisée.

- dans les surrénales : la voie privilégiée : la voie  $\Delta 5$  = DHEA (les surrénales synthétisent uniquement le DHEA)
- Dans les gonades : la voie privilégiée : la voie  $\Delta 4$  = prégnénolone → progesterone → 17-OHP →  $\Delta 4$ -androstenédione

Androgènes agissent via les récepteurs aux androgènes. La testostérone est un androgène sur le plan biochimique donc agit sur le même récepteur.

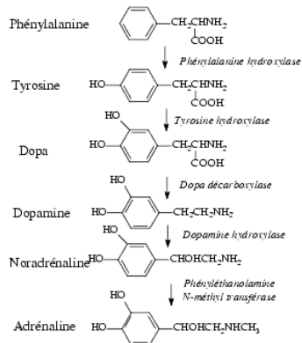
Donc si ↑ des androgènes  $\approx$  ↑ de la testostérone cela ne se verra pas chez un homme, mais chez une femme → virilisation

Testostérone : composé synthétisé à partir du  $\Delta 4$ -androstenédione qui a deux destinations :

- transformation par une  $5\alpha$  réductase pour former la dihydrotestostérone (DHT) → synthétisée dans plusieurs tissus et rarement dosée
- transformation en oestradiol chez la femme

- **Synthèse des catécholamines surrénaliens**

**Synthèse des catécholamines surrénaliennes**



- Dans la médulosurrénale : synthèse d'adrénaline, de noradrénaline, et de dopamine à partir deux Acide aminés : la phénylalanine et la tyrosine
- Hormone qui agissent via des récepteurs βadrénergique et qui contrôlent la pression artérielle + d'autres fonctions physiologiques
- Adrénaline et noradrénaline vont subir un métabolisme, deux grandes enzymes sont impliquées : **La cathécol-méthyl transférase (COMT)** et **la Mono-amine oxydase (MAO)**

- **Les pathologies surrénaliennes**

- **les insuffisances surrénales** :
  - diminution de la synthèse et de la sécrétion des hormones corticosurrénaliennes. (déficit d'origine surrénalien ou hypophysaire)
  - déficit de l'homosynthèse surrénalienne (déficit enzymatique)
- **Syndrome de Cushing** : hypersécrétion du cortisol (du à un adénome surrénalien ou un syndrome paranéoplasique ou une origine centrale : maladie de cushing ou tumeur hypophysaire)
- Hyperaldostéronisme : augmentation de la synthèse de l'aldostérone
- pathologie de la médulosurrénale : phéochromocytome (tumeur) ou paragangliome

### **3) L'axe gonadotrope** : axe formé de l'hypothalamus, l'hypophyse et les gonades

- **l'ovaire**

- hormones produites : oestradiol, progestérone, androgènes, inhibine A et B, activine
- cibles d'hormones : LH, SFH, oestradiol et androgènes (qui ont donc une action locale)
- synthèse de l'oestradiol : cholestérol pénètre dans les cellules de la tchèque interne → synthétisent des androgènes qui vont sortir et rejoindre les cellules de la granulosa → sous l'action de l'aromatase (CYP19) → transformation en estradiol
- Inhibines : synthétisées par les cellules de la granulosa : inhibition de de la synthèse et de la sécrétion de la FSH
  - inhibine B = reflet du pic de FSH pendant la phase folliculaire
  - inhibe A = reflet de l'ovulation pendant la phase lutéale
- Activine : (association de 2SU β) fonction activatrice de la FSH

- **Le testicule** : fonction endocrine et exocrine

- synthèse d'hormone :
  - testostérone : produites par les cellules de Leydig, contrôlée par la LH
  - inhibine B : synthétisée par les cellules de sertoli, contrôle la synthèse de FSH
  - hormone antimüllérienne (AMH) = disparition des canaux de müller qui donne chez la femme les trompes, l'utérus et partie sup du vagin : synthétisée par les cellules de sertoli, Homodimères de 2SU reliées par pont disulfures + rôle dans l'organisation du testicule et dans la différenciation des cellules germinales
- cible hormonal : LH, FSH, Testostérone
- quand ↑ des androgènes (dont la testostérone) et l'inhibine B : ↓ de l'AMH

- **Pathologies de l'axe gonadotropes**

→ **Les hypogonadismes** :

- **hypogonadotrope** : origine centrale. inhibition du rétrocontrôle négatif. (situation + chez l'enfant) oestradiol ↓, testostérone ↓ et LH et FSH normales ou ↓
- **hypergonadotropique** : origine périphérique (gonadique) : le rétrocontrôle se passe correctement oestradiol ↓, testostérone ↓, taux de LH et FSH ↑

→ **Les hyper activations** : puberté précoces, ovaires polykystiques : ↑ androgène par ovaires et ↑ LH

#### **4) La Puberté** : transition entre la période juvénile et l'âge adulte

- maturation des fonctions de reproduction
- apparition des caractères sexuels secondaires : → chez fille : développement glande mammaire, pilosité pubienne et axillaire, apparition des règles qui marquent la fin de la puberté  
→ chez le garçon : ↑ du volume des testicules et de la taille de la verge, apparition de la pilosité pubienne + développement de la prostate et des vésicules séminales
- apparition d'une croissance accélérée qui dépend de l'augmentation des hormones sexuelles
- 2,5 ans pour une puberté complète : précoce si commence avant 8 ans et retard si pas de début à 13 ans pour fille

##### • Rôle de l'axe gonadotrope

- *chez le fœtus* : ↑ de l'activité de la LH et FSH : nécessaire au développement des caractères sexuelles primaires (chez le garçon, si absence de LH et FSH → micropénis et des petits testicules)
- *après la naissance* : ↑ de LH et FSH = période de la mini-puberté = période où l'axe gonadotrope est actif de façon similaire à la GnRH chez l'adulte  
→ chez une fille : LH et FSH dans les limites de l'âge adulte, Inhibine B ↑ en lien avec la FSH, oestradiol ↓, et inhibine A ↓
- *pendant l'enfance* : chez une fille entre 3 et 8 ans : LH proche de zéro, FSH très diminuée, oestradiol très bas et inhibine proche de zéro.
- *pendant la puberté* : ↑ de la concentration plasmatique de LH et FSH. Taux de LH suivent un cycle : bas vers 20h et augmentent pendant la nuit

##### • Apparition de la puberté

- sur le plan biologique : ↑ de FSH et LH, qui précèdent l'apparition des signes cliniques et qui restera muette le temps de l'apparition des hormones stéroïdes sexuelles
- l'initiation de la puberté dépend des facteurs sociaux, génétiques ou épigénétiques, et environnementaux
- ↑ de la sécrétion de GnRH au moment de la puberté est du à l'↑ de la synthèse d'un peptide dans l'hypothalamus : le « kiss peptid », sa fonction est de réguler la synthèse de GnRH : ↑ de la GnRH donc ↑ de la LH et FSH → signaux activateurs de la puberté

##### • Pathologies de la puberté

- **retard pubertaire** :  
→ défaut hypothalamo-hypophysaire, appelé déficit gonadotrope  
→ maladie de la gonade : absence de caractères secondaires et augmentation de la LH et FSH (car le mécanisme hypothalamo-hypophysaire a fonctionné correctement)
- **puberté précoce** :  
→ origine hypothalamo-hypophysaires (tumeurs)  
→ tumeur au niveau des gonades, anomalie de la synthèse des hormones stéroïdes dans les gonades, responsable d'une puberté trop précoce.