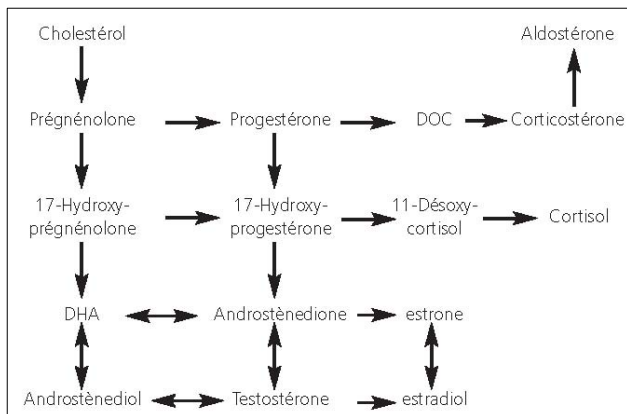


HYDROXYPREGNENOLONE (17-)

DEFINITION - SYNONYMES

La 17-hydroxy-prégnénolone (17OH5P), de masse moléculaire 332 Da, est synthétisée dans les glandes stéroïdogènes : corticosurrénales, testicules et ovaires où elle constitue l'intermédiaire obligatoire dans les voies de biogénèse des glucocorticoïdes, des androgènes et des œstrogènes (*cf. figure*). Il faut remarquer cependant que, dans la corticosurrénale, elle est synthétisée uniquement dans les zones fasciculée et réticulée. Elle fait partie des stéroïdes dits « $\Delta 5$ », car ils portent une double liaison entre les carbones 5 et 6, par opposition aux stéroïdes dits « $\Delta 4$ » (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et stéroïdes sexuels) où la double liaison est située entre les carbones 4 et 5. Il est intéressant de noter que les récepteurs cytosoliques des hormones stéroïdes ne lient pas les stéroïdes « $\Delta 5$ ».



La 17-OH5P est surtout sécrétée par la corticosurrénale et plus accessoirement par le testicule puisqu'on la trouve à des concentrations plus importantes dans les veines spermatiques que dans les veines périphériques. Cette sécrétion décrit un cycle nyctéméral similaire à celui du cortisol avec un maximum le matin vers 6-8 heures et un minimum vers minuit.

Dans les glandes stéroïdogènes, la 17-OH5P peut suivre deux voies métaboliques. Dans la première, elle subit d'abord une coupure oxydative de la chaîne latérale pour donner la déhydroépiandrostérone (DHA) qui sera transformée en androstènedione et testostérone. Dans la deuxième, la 17-OH5P est convertie en 17-hydroxyprogéstérone, laquelle peut alors suivre, soit la voie métabolique des androgènes, soit celle du cortisol. L'enzyme permettant cette conversion, la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 β -HSD), est exprimée non seulement dans les gonades, les surrénales et le placenta mais également dans les tissus périphériques : peau, tissu adipeux, poumon, cerveau,

glandes mammaires et foie. Il existe deux isoenzymes : 3 β -HSD type 1 et 3 β -HSD type 2. Le gène codant l'enzyme de type 1 est surtout exprimé dans la peau, les glandes mammaires et le placenta alors que l'autre gène est exprimé presque exclusivement dans les surrénales, les testicules et les ovaires.

Au niveau du foie, la 17-OH5P est réduite au niveau de la fonction cétone en C20 pour donner le prégnènetriol qui est ensuite sulfo-conjugué avant d'être éliminé dans les urines.

INDICATIONS DU DOSAGE

Le dosage de la 17-OH5P est surtout indiqué dans l'exploration des hirsutismes et des virilismes chez la fille et la femme. Il est également préconisé dans les pseudohermaphroditismes féminins et les pseudohermaphroditismes masculins en vue d'établir le diagnostic d'un déficit de la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ RENSEIGNEMENTS INDISPENSABLES

Du fait de l'origine surrénale prépondérante de la 17-OH5P, les traitements corticoïdes (par voie générale, topique ou intra-articulaire) doivent être signalés. De même, il est nécessaire de préciser s'il s'agit d'une épreuve de stimulation de la corticosurrénale par le Synacthène®.

METHODE DE DOSAGE

Le dosage s'effectue par radio-immunologie avec une étape de purification préalable, comportant une extraction suivie d'une chromatographie. Ce n'est qu'à ce prix qu'une bonne spécificité peut être atteinte. En effet, la spécificité des antisérums n'est pas suffisante pour permettre d'effectuer le radio-immuno-essai directement dans l'aliquote plasmatique ou sérique. Un dosage est également possible par LC-MSMS.

VALEURS DE REFERENCE

Les concentrations de la 17-OH5P sont plus élevées chez l'homme (0,60 à 3,40 ng/ml) que chez la femme (0,10 à 2,40 ng/ml). La conversion en nmol/l se fait en multipliant les ng/ml par 3,008.

VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

- Étant donné que la 17-OH5P est surtout d'origine surrénalienne, ses concentrations varient au cours de la journée, décrivant un cycle nyctéméral parallèle à celui observé pour le cortisol et la déhydroépiandrostérone (DHA).

- A la naissance, les concentrations plasmatiques de la 17-OH5P sont élevées aussi bien chez le garçon que chez la fille, puis elles baissent régulièrement au cours de la première année de vie pour atteindre un plateau et s'y maintenir jusqu'à l'âge de 5 ans environ. Par la suite, les concentrations augmentent progressivement jusqu'à la puberté pour atteindre les valeurs de l'adulte.

- Les valeurs de 17-OH5P sont élevées pendant la grossesse.

- Exploration fonctionnelle.

L'épreuve de stimulation par le Synacthène® est de réalisation simple et permet de mettre en évidence un déficit enzymatique dans la voie biosynthétique des stéroïdes surrénaliens qui n'est pas évidente à l'état basal. Ce test, préconisé surtout chez les femmes présentant des signes d'hyperandrogénie, consiste à injecter 0,25 mg de Synacthène® par voie IV ou IM et à effectuer trois prélèvements de sang, l'un avant l'injection et les deux autres 30 et 60 minutes après. Chez les femmes adultes ne présentant pas d'hyperandrogénie, la réponse de la 17-OH5P peut varier entre 2,10 et 9,50 ng/ml.

VARIATIONS PATHOLOGIQUES

■ DÉFICIT EN 3 β -HYDROXYSTÉROÏDE DESHYDROGENASE

Du fait de l'existence de deux isoenzymes de la 3 β -HSD et de la différence de leur localisation, les manifestations de la maladie sont très hétérogènes. En effet, l'atteinte peut être uniquement surrénalienne et/ou ovarienne et/ou hépatique. Comme les autres déficits enzymatiques, c'est une maladie héréditaire transmise sur le mode autosomique récessif.

■ Formes à révélation précoce

Du fait du bloc complet de la 3 β -HSD, la biogénèse du cortisol, de l'aldostérone, des androgènes et des œstrogènes ne peut pas être effectuée. Aussi, cliniquement, ces formes se traduisent par :

- une insuffisance surrénalienne et perte de sel avec
- un pseudo-hermaphrodisme :
 - chez le garçon, ambiguïté des organes génitaux externes par défaut en testostérone et dihydrotestostérone pendant la vague d'activité testiculaire prénatale ;
 - chez la fille, masculinisation plus ou moins importante des organes génitaux externes attribuée généralement à un excès de testostérone provenant

de la conversion des stéroïdes en $\Delta 5$ en stéroïdes en $\Delta 4$ par une 3 β -HSD hépatique ou placentaire.

■ Formes à révélation tardive

Ces formes sont caractérisées par une hyperandrogénie tout à fait comparable à celle observée dans les déficits de la 21-hydroxylase et de la 11 β -hydroxylase. Le tableau clinique peut être aussi celui d'ovaires polykystiques qui est secondaire, soit à l'effet de l'hyperandrogénie sur l'ovaire, soit au déficit de la 3 β -HSD au niveau de l'ovaire.

Le diagnostic biologique est établi par la mise en évidence de l'accumulation des dérivés $\Delta 5$ (prégnénolone, 17OH5P, DHA), alors qu'il existe une diminution des dérivés $\Delta 4$ (progestérone, 17-hydroxyprogestérone, testostérone, androstènedione). Aussi a-t-on préconisé de calculer le rapport 17OH5P sur 17-hydroxyprogestérone qui doit être inférieur à 10,5 ou prégnénolone sur progestérone qui doit être inférieur à 12,5. En fait, certains dérivés $\Delta 4$ peuvent être élevés du fait de l'existence d'une 3 β -HSD hépatique non déficiente si bien que ces rapports ne sont pas très fiables.

Pour le diagnostic des formes à révélation tardive, le recours au test de stimulation par le Synacthène® immédiat s'avère utile. Une augmentation très importante de 5-P et de 17-OH5P après Synacthène® permet de mettre en évidence un déficit de la 3 β -HSD. Il est généralement admis qu'une concentration de 15 ng/ml de 17-OH5P est en faveur de ce diagnostic.

■ LES CORTICO-SURRENALOMES

Dans les cancers de la corticosurrénale, il y a fréquemment une augmentation de la sécrétion des précurseurs du cortisol et notamment des dérivés $\Delta 5$: prégnénolone et 17-OH5P. Les métabolites urinaires respectifs, prégnènediol et prégnènetriol, sont également très élevés.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Tabarin A., Corcuff J.-B., Roger P., *Physiologie et exploration des sécrétions de cortisol et d'androgènes par la glande corticosurrénale*. Dans : Encycl. Méd. Chir (Paris-France), Endocrinologie-Nutrition, 10-014-B-10, 1993, 9 p.
- Vexiau P., *Déficits enzymatiques corticosurréaliens*. Dans : Encycl. Méd. Chir (Paris-France), Endocrinologie-Nutrition, 10-015-B-20, 1992, 6 p.
- Orth D.N., Kovacs W.J., *The adrenal cortex*. Dans : Wilson J.D., Foster D.W., Kronenberg H.M., Larsen P.R., eds. Williams Textbook of Endocrinology, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1998:517-664.
- Kushni M. *et al. Development and performance of a tandem mass spectrometry assay for 4 adrenal steroids*. Clin Chem, 2006; 52 (8): 1559-1567.