

# Hypothèse de l'utilisation de composés stéroïdiens pour la réalisation de greffes sans rejet.

Rédacteur : Denis Roger DENOCLA 03/10/2010

Remerciements à MHG

## Préambule

Le document original Oummain a probablement été adressé à une personne espagnole dans les années 70. Ce document est manifestement partiel, et m'a été communiqué avec cette traduction, la source étant inconnue.

L'analyse des mots Oummain, bien que particulièrement difficile, m'a laissé penser que le document était authentique. La consultation des bases de données de pharmacologie confirmèrent que ces molécules n'avaient jamais été étudiées. Et des molécules proches étaient effectivement utilisées pour les traitements anti-rejet.

Comme je l'ai dit à nombreuses reprises, il est consternant que des personnes aient gardé secrètes ces informations d'intérêt général.

Depuis la publication de Présence 2 ce dossier est disponible sur simple demande. Personne ne me l'a demandé et je l'ai communiqué à des spécialistes des greffes, qui n'en n'ont rien fait.

Compte tenu des nombreux problèmes attendus avec les injections de thérapie génique ARN, il est possible que ces molécules puissent aider des malades.

Je mets donc ce dossier en libre accès le 01/04/2021.

<b>Hypothèse de l'utilisation de composés stéroïdiens pour la réalisation de greffes sans rejet.</b>	<b>1</b>
<b>Problématique des greffes</b>	<b>2</b>
<b>Présentation de l'hypothèse</b>	<b>2</b>
La grossesse, une greffe naturelle	2
Les 2 systèmes immunitaires	2
Les rôles des lymphocytes durant la grossesse	3
Les hormones de la grossesse	3
La double action des hormones stéroïdes	4
<b>Éléments contextuels</b>	<b>5</b>
Description initiale de AUMAoyEE	5
Description initiale de IMMAoyEE	6
Analyses sémantiques de AUMAoyEE et IMMAoyEE	7
<b>Effets de AUMAoyEE et IMMAoyEE sur les lymphocytes porteurs de HSP ou de HLA</b>	<b>8</b>
<b>Catabolisme et cétogenèse de composés stéroïdiens</b>	<b>9</b>
<b>Prégnénone à Intermédiaire1</b>	<b>10</b>
<b>Intermédiaire1 à Intermédiaires2 A et B</b>	<b>12</b>
Processus A	12

Processus B	15
<b>AUMOYEE à Progestérone</b>	<b>16</b>
<b>Progestérone à Cortisol</b>	<b>17</b>
<b>AUMAOYEE à IMMAOYEE</b>	<b>18</b>
<b>IMMAOYEE à Cortisol</b>	<b>18</b>
<b>Protocoles</b>	<b>19</b>
<b>Note sur le Prénandiol</b>	<b>21</b>
<b>Note sur l'hydrocortisone</b>	<b>22</b>
<b>Annexes</b>	<b>23</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>26</b>

## **Problématique des greffes**

Uniquement en France les données pour 2007, sont de 13 081 personnes qui ont attendu une greffe. 4 664 personnes ont été greffées, mais en parallèle 227 personnes sont mortes faute d'organes compatibles.

## **Présentation de l'hypothèse**

### **La grossesse, une greffe naturelle**

#### **Les 2 systèmes immunitaires**

Pendant la grossesse qui constitue une greffe physiologique nécessaire à la survie de l'espèce, il existe une baisse de l'immunité générale et les hormones ont un rôle. A côté des lymphocytes classiques, il existe des lymphocytes T CD 3, non CD 4, non CD8. Ces lymphocytes sont présents dans toutes les muqueuses et l'appareil génital. Il y a beaucoup d'inconnues concernant leur rôle.

Parmi leurs rôles, il y a la gestion, par exemple, de la tuberculose. Ce qui était classique et l'est encore, c'est de considérer une immunité acquise (système immunitaire étudié classiquement) et une immunité innée, en lien, par exemple, avec les polynucléaires, sans entraîner de synthèse d'anticorps.

#### **Le système immunitaire acquis classique**

Le rôle du système immunitaire acquis classique est de gérer le « non soi » qui peut ressembler au « soi » et dont les briques élémentaires peuvent être récupérées par l'organisme.

#### **Le système immunitaire inné**

Il y a un système d'agression et de défense par le système des heat shock protéins (HSP ou protéines de choc thermique) commun à tout le vivant.

Chez les Invertébrés, il existe une capacité de synthèse non génétiquement programmée, variable selon le cas. Cette capacité de synthèse de substances d'agression, dont sont tirés la majorité des antibiotiques, antifongiques, immunosuppresseurs et certains anticancéreux, mais il existe aussi une partie de substances programmées sur de petits gènes plasmidiques (utilisés dans les OGM) et sur le génome.

Chez les Vertébrés, le système immunitaire acquis génétiquement, remplace cette capacité de synthèse spontanée et variable. Il existe cependant aussi une capacité de synthèse de substances génétiquement programmées, correspondant aux substances propres aux Invertébrés, par exemple les Interférons omega, etc, le lysozyme, la tufsine.

Ces substances correspondent à une fonction du système des HSP. Et il existe un pont entre le système des HSP (l'immunité innée) et le système immunitaire via les lymphocytes T CD3 et les TCR gamma delta. Dans ces lymphocytes (qui sont surtout au niveau des muqueuses et donc au niveau de l'appareil génital), la défense est effectuée par présentation par les HSP tout comme les autres lymphocytes présentent par les HLA (human leucocyte antigen).

La présentation est moins précise que celle de peptides linéaires et les éléments plus variés (toxiques, corps gras).

De plus, le système des HSP peut stimuler les lymphocytes classiques du système immunitaire acquis.

Les lymphocytes porteurs de HSP à la place de HLA (dont uterus) gèrent la défense contre des éléments qui ne peuvent pas être récupérés. Les Invertébrés utilisent des acides aminés autres que ceux du code génétique classique et des variants en D des acides aminés du code génétique. Mais, il existe aussi chez les Invertébrés des acides aminés variants isomériques physiques (connu depuis les années 90) qui devraient être toxiques chez les Vertébrés.

## **Les rôles des lymphocytes durant la grossesse**

L'utérus gravide dont les parois contiennent des lymphocytes porteurs de HSP qui luttent contre les toxiques potentiels (dont ceux produits par Invertébrés) pour protéger la grossesse des infections.

Les lymphocytes classiques sont inhibés par les hormones pour tolérer la greffe que constitue l'enfant (demi- génome paternel dont des molécules variantes et potentiellement reconnues par les HLA de la mère).

Il existerait aussi un autre mécanisme mis en place dans la formation d'un syncytium, le trophoblaste (qui donnera le placenta et les membranes). Le syncytium fait disparaître les membranes qui sont porteuses de molécules de réactivité (HLA et HSP mais aussi, d'autres, foétales).

## **Les hormones de la grossesse**

Classiquement, il existe une sécrétion initiale par l'ovaire qui diminue après trois mois de grossesse puis disparaît tandis que le trophoblaste initial fait place au placenta, véritable unité fonctionnelle en particulier endocrine. Il est possible que le trophoblaste se change en placenta sous diverses informations dont endocriniennes. Le placenta est ensuite autonome et inonde l'organisme maternel de ses hormones.

A trois mois, l'embryon mâle met à la place ses gonades, de sorte qu'il ne doit pas recevoir les hormones maternelles. Cela correspond à la prise de pouvoir du placenta et à la fin d'action des hormones ovariennes. Il serait assez logique que les hormones placentaires aient des différences qui tiennent compte de ce point.

Il existe deux types d'hormones, fonctionnant de manière très différente.

### **Les hormones peptidiques**

Les hormones peptidiques agissent sur des récepteurs de membrane, lesquels récepteurs, par une chaîne moléculaire, donnent des messages dans la cellule, puis jusqu'au noyau. Une manière de réguler cette action est la production de ces récepteurs en surface, et leur largage avant action. L'hormone peut se fixer sur le récepteur libre ou fixé sur une membrane.

Plus le récepteur est libéré et moins l'hormone peptidique agit sur ses cibles. L'ensemble des deux molécules, le récepteur et l'hormone peptidique, est éliminé par les cellules éboueuses de l'organisme.

### **Les hormones stéroïdes**

Le second type d'hormones est basé sur le noyau cholestérolique. Curieusement, cette base hormonale est répandue dans toute la nature, végétaux compris. Son mode d'action est de se fixer sur un récepteur lui aussi membranaire, mais il s'agit dans ce cas d'un récepteur nacelle. C'est l'ensemble des deux molécules, l'hormone stéroïde et le récepteur nacelle, qui traverse le cytoplasme. Cet ensemble peut y être modifié, puis gagne le noyau pour se fixer sur des éléments en amont de gènes visés par l'action de l'hormone.

L'action est donc plus directe dans le noyau et plus « au bistouri », tandis que les autres, les hormones peptidiques ont engendré dès le cytoplasme une action plus diffuse, donc déjà modulée par les informations du cytoplasme, donc par les autres informations de surface.

#### **le récepteur nacelle membranaire**

En parallèle, le récepteur nacelle membranaire relargue une ou des HSP, ce qui induit une activation de ce système, lui aussi en cascade mais très rapide, plus rapide que l'action nucléaire.

## **La double action des hormones stéroïdes**

L'action finale d'une hormone stéroïde résulte de la quantité de couples récepteurs nacre et hormone qui parvient au noyau et, là, c'est la somme des gènes activés qui détermine l'action finale sur la cellule. De sorte que pour ce qui concerne ces hormones, il existe une action à faible dose et une action à forte dose.

Pour donner une image comparative, l'aspirine n'est anti-aggrégante sur les plaquettes qu'à très faible dose ; cette action disparaît à forte dose par action sur deux voies et non une seule comme à faible dose, la seconde masquant l'action sur la première.

Avec ces hormones, c'est pareil. Aussi, l'action pharmacologique qui sature tous les gènes est-elle différente de l'action partielle. Pendant la grossesse, les taux d'hormones sont très élevés et l'action est donc différente de la période cataméniale. Idem pour les hormones corticoïdes délivrées en thérapeutique.

## **La topologie moléculaire des hormones stéroïdes**

Ces molécules ne sont pas planes et l'habitude est de désigner par un trait plein épais ce qui est de notre côté du plan moléculaire et par un trait discontinu ce qui est pour nous à l'arrière du plan, lequel plan est en zig-zag. Il en résulte un nuage d'électrons autour de ce « cadre », variable selon ces isomères physiques. Il est possible qu'une simple isomérisation puisse modifier de manière marquée, l'effet final tout en conservant la même molécule « chimique » développée.

Dans la synthèse de la vitamine D, issue d'un noyau cholestérolique, les UV transforment la molécule en l'ouvrant mais aussi en effectuant deux rotations pour obtenir le socle de la vitamine. La modification est donc chimique et physique.

## **Résumé :**

- Il existe un pont entre le système des HSP (immunité innée) et le système immunitaire via les lymphocytes T CD3 et les TCR gamma delta.
- les lymphocytes porteurs de HSP à la place de HLA (dont uterus) gèrent la défense contre des éléments qui ne peuvent pas être récupérés.
- les lymphocytes classiques sont inhibés par les hormones pour tolérer la greffe que constitue l'enfant
- une sécrétion initiale par l'ovaire qui diminue après trois mois de grossesse puis disparaît
- Le placenta est ensuite autonome et inonde l'organisme maternel de ses hormones.
- Les hormones peptidiques agissent sur des récepteurs de membrane, lesquels récepteurs, par une chaîne moléculaire, donnent des messages dans la cellule puis jusqu'au noyau.
- Le second type d'hormones est basé sur le noyau cholestérolique (stéroïdes). Son mode d'action est de se fixer sur un récepteur nacre. C'est l'ensemble des deux molécules qui traverse le cytoplasme, puis gagne le noyau pour se fixer sur des éléments en amont de gènes visés par l'action de l'hormone. Pour ce qui concerne ces hormones stéroïdes, il existe une action à faible dose et une action à forte dose.

Il est possible qu'une simple isomérisation puisse modifier, de manière marquée, l'effet final tout en conservant la même molécule « chimique » développée.

Si l'on arrive à monter des protocoles de test pour ces molécules IMMAOYEE et AUMAOYEE il faudra prendre en compte leurs topologies possibles y compris lévogyres ou dextrogyres. En principe, les récepteurs biologiques utilisent la forme lévogyre et ignorent la forme dextrogyre parce qu'ils se repèrent sur la forme du volume de la molécule.

## Éléments contextuels

### Description initiale de AUMAOYEE

produite en grandes quantités durant la grossesse, du fait de l'action du placenta

hormones stéroïdes

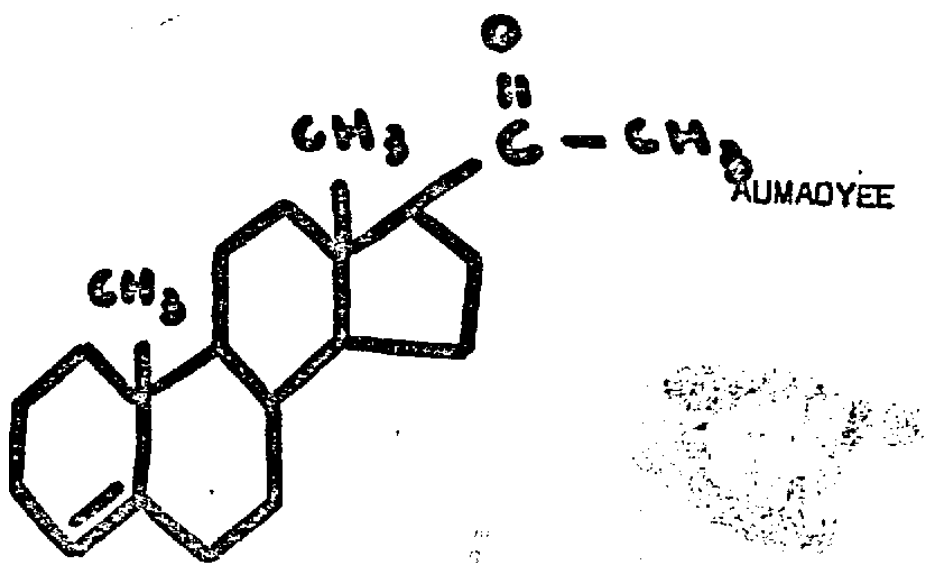
peu de temps après avoir été sécrétée, elle subit une transformation, se changeant en Progestérone

finit en Prégnandiol comme produit final

elle a, des effets sur la sécrétion hypophysaire d'hormones gonadotrophines

agit sur la sécrétion adénohypophysaire par une boucle de rétro-action négative

immunosuppression évitant de produire des lymphocytes sensibilisés contre tout type d'antigène



## Description initiale de IMMAOYEE

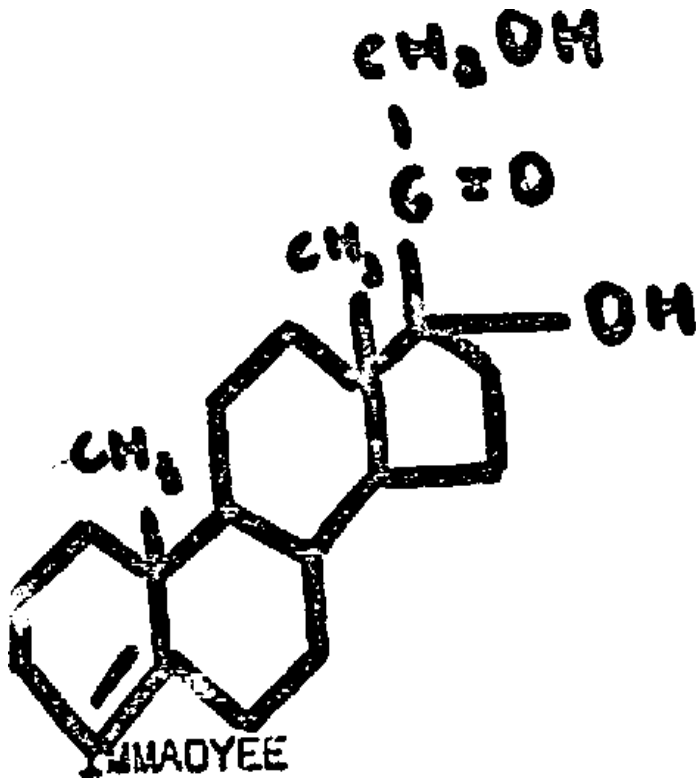
produite dans les glandes surrénales, par action directe du placenta

processus d'oxygénation [NDT : hydroxylation], elle se transforme en cortisol ou composé F [l'hydrocortisone]

entre le deuxième et le quatrième mois de grossesse, lorsque sa production est au maximum

type des glucocorticoïdes

les lymphocytes immunologiquement compétents, comme ils suppriment la formation d'anticorps spécifiques, avec la grande particularité qu'elle n'inhibe pas la formation d'anticorps pour certains types d'antigènes



## Analyses sémantiques de AUMAOYEE et IMMAOYEE

### Traduction rapide : AUMAOYEE

YEE= spatialité modélisée

OYEE= l'entité a une spatialité modélisée = placenta (forte probabilité)

AOYEE= déplacement du placenta

MAOYEE= joint au déplacement du placenta

UMAOYEE= dépendance jointe au déplacement du placenta =  
dépendance jointe à l'évolution du placenta

**AUMAOYEE= le déplacement a une dépendance jointe au  
déplacement du placenta = l'évolution a une dépendance jointe à  
l'évolution du placenta**

**Autrement dit, suivant le contexte : la production de l'hormone par le  
placenta est fonction de l'évolution de ce dernier.**

### Traduction rapide : IMMAOYEE

YEE= spatialité modélisée

OYEE= l'entité a une spatialité modélisée = placenta (forte probabilité)

AOYEE= déplacement du placenta

MAOYEE= joint au déplacement du placenta

MMAOYEE= indissociable de l'évolution du placenta

**IMMAOYEE= identification (unicité) indissociable de l'évolution du  
placenta = spécifiquement indissociable de l'évolution du placenta**

**Autrement dit, suivant le contexte : la production de l'hormone résulte  
d'une action directe et spécifique du placenta sur les glandes surrénales.**



## Effets de AUMAOYEE et IMMAOYEE sur les lymphocytes porteurs de HSP ou de HLA

> **Question : quels sont les immunodépresseurs actuels utilisés pour les greffes ?**

**AUMAOYEE** : Son effet le plus important est toutefois l'immunosuppression, puisqu'elle évite la formation des cellules qui rendent possible une réaction de rejet. Elle a une importante action sur les lymphocytes, leur évitant de produire des lymphocytes sensibilisés contre tout type d'antigène.

**AUMAOYEE** : « la formation des cellules qui rendent possible une réaction de rejet. »

Donc pas uniquement les lymphocytes porteurs de molécules HLA car ce sont des antigènes issus de protéines, des fragments peptidiques, qui présentent à des lymphocytes lesquels prennent contact et captent le message via des TCR, essentiellement alpha-bêta. Tout type d'antigène désigne d'autres antigènes comme des phospho-antigènes, lipides complexes (cardioline, etc.) et, là, ce sont les lymphocytes porteurs de TCR gamma-delta.

Question : « évitant de produire des lymphocytes sensibilisés contre tout type d'antigène ». **Cette hormone stéroïde inhiberait les lymphocytes porteurs de HLA ?**

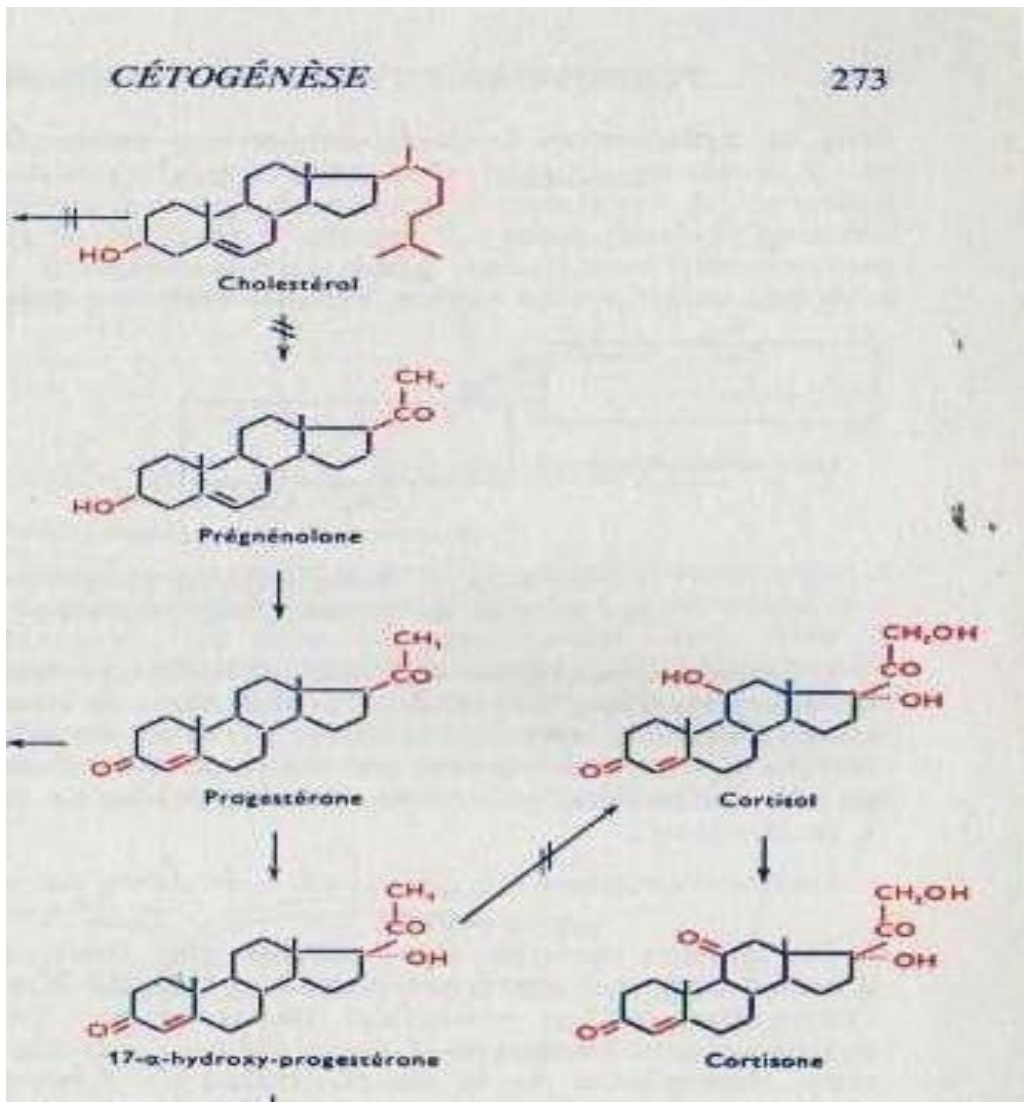
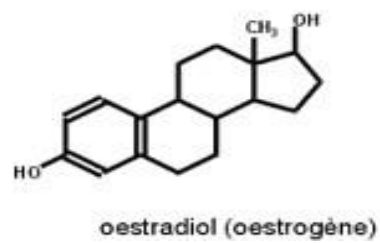
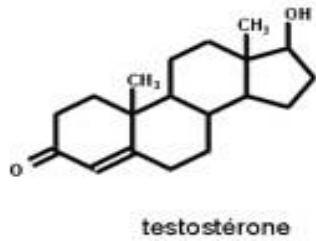
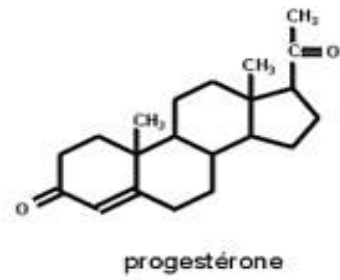
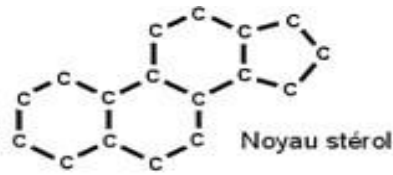
L'action conjointe de la **AUMMAOYEE** et de la **IMMAOYEE**, permettent qu'une grossesse parvienne à son terme.

**IMMAOYEE** : « Son action la plus importante se fait sur les lymphocytes immunologiquement compétents, comme ils suppriment la formation d'anticorps spécifiques, avec la grande particularité qu'elle n'inhibe pas la formation d'anticorps pour certains types d'antigènes » et « Ladite hormone empêche la situation de rejet dans les cas de grossesse ».

Les actions des HSP et HLA sont des actions MEMBRANAIRES. Les molécules libérées sont des cytokines ; notamment le T CD4 émet des cytokines pour activer sa propre division et la production de cellules T CD4 similaires clonales mais aussi de nombreuses cytokines qui agissent de concert sous forme de « nuage cytokinique ». Cet ensemble moléculaire oriente vers une stimulation plutôt de lymphocytes T CD8 ou plutôt vers celle de lymphocytes B. Dans ce cas, les lymphocytes B se mettent à se diviser et activent au niveau du noyau des modifications de manière à adapter leur BCR ou Immunoglobulines de surface à l'antigène choisi. Ensuite, un clone identique est produit qui mûrit en plasmocytes : ce sont les cellules qui vont produire un type d'anticorps spécifique. Une fois engagée dans la voie d'une production spécifique, un plasmocyte produit le même anticorps toute sa vie. Si le système immunitaire s'adapte et décide de changer l'anticorps soit dans son « pied » soit dans sa reconnaissance, alors ce sont d'autres plasmocytes qui vont effectuer la synthèse.

# Catabolisme et cétogénèse de composés stéroïdiens

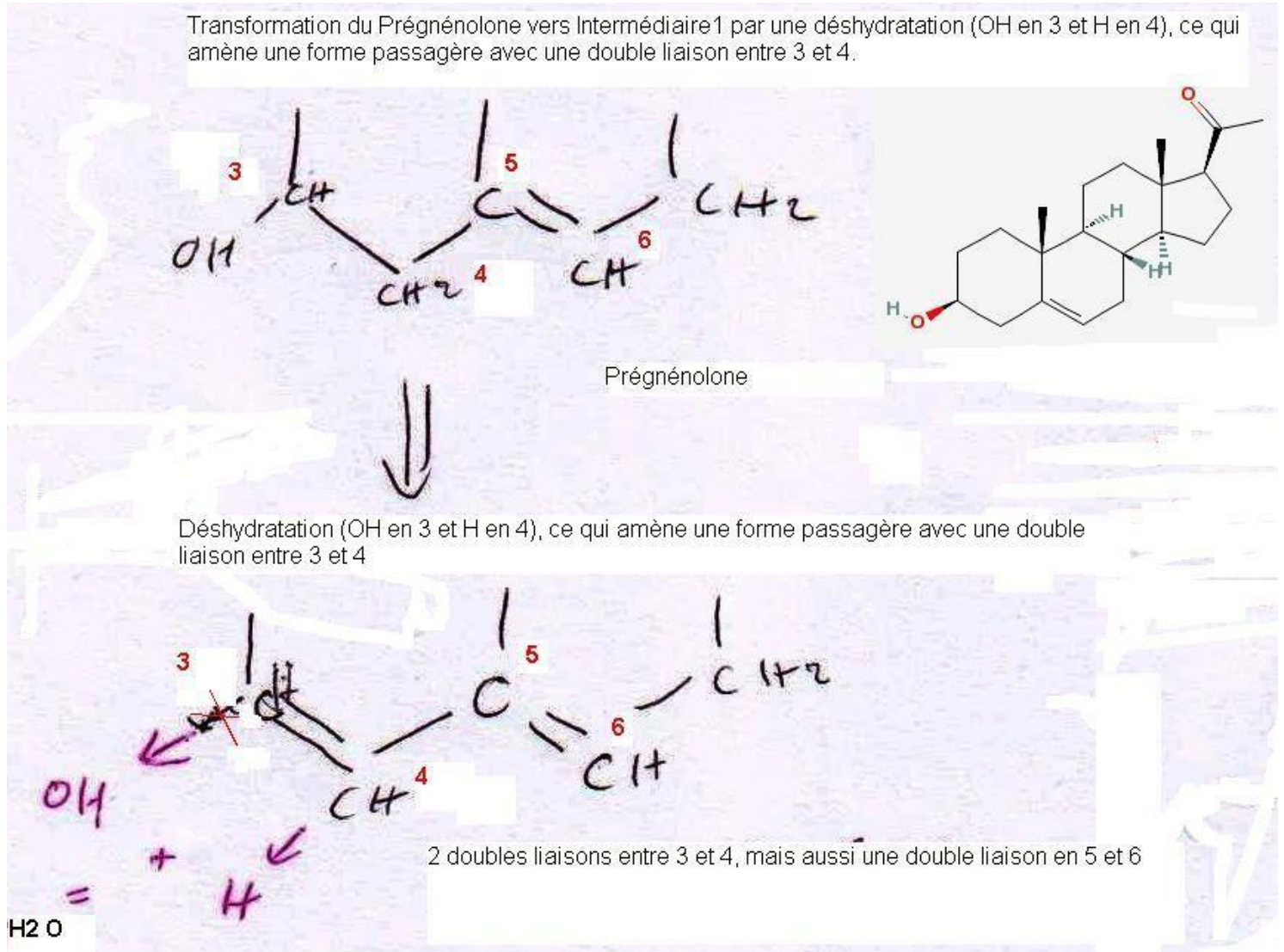
## STÉROÏDES



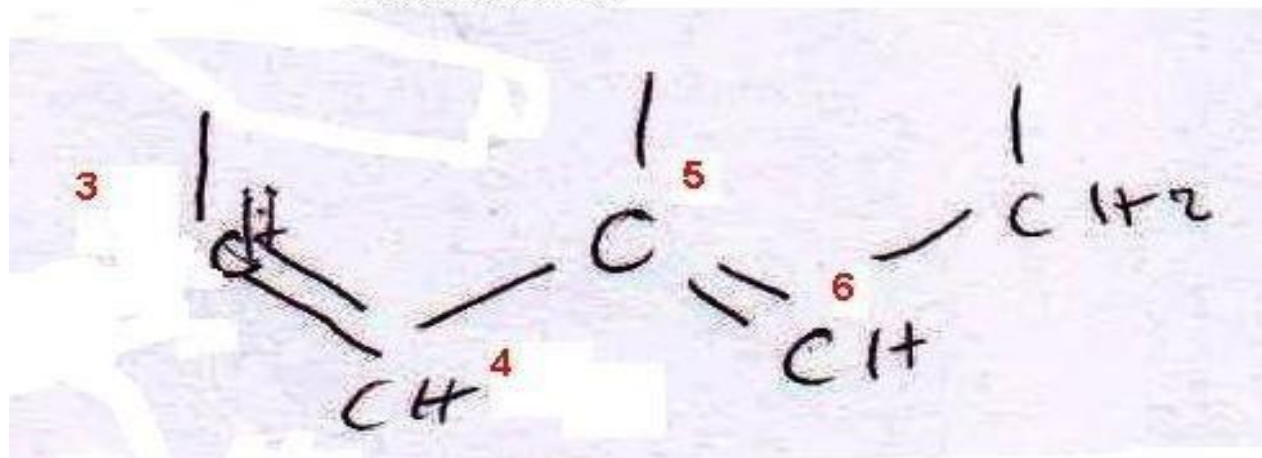
## Prégnénone à Intermédiaire 1

Le premier composé produit par le placenta est la prégnénone qui est transformée en progestérone suivant deux étapes, une oxydo-réduction en 3 bêta puis une isomérase qui déplace la double liaison d'un noyau sur l'autre. AUMAOUYEE est considérée comme un intermédiaire.

La 1<sup>ère</sup> transformation doit s'effectuer par une déshydratation (OH en 3 et H en 4), ce qui amène une forme passagère avec une double liaison entre 3 et 4. Il y a aussi une double liaison en 5 et 6 (fig.1- intermédiaire 1)



# Intermédiaire1



## Intermédiaire 1 à Intermédiaires 2 A et B

Ensuite, l'Intermédiaire 1 peut-être transformé en 2 intermédiaires 2A et 2B possibles, qui ont chacun leur processus A et B de transformation jusqu'à AUMA OYEE :

- **Processus A** : Hydrogénation de l'Intermédiaire 1 en 3 et 4 (fig 2.1 et fig 2.2 - Intermédiaire 2A). L'Intermédiaire 2A devra être suivi d'une isomérisation de la double liaison ce qui amène automatiquement la double liaison résiduelle entre 4 et 5 (fig.3-Intermédiaire3A => AUMA OYEE). **C'est la possibilité A pour obtenir AUMA OYEE.**
- **Processus B** : Hydrogénation de l'Intermédiaire 1 en 3 et 6. Changement spontané de la double liaison 5-6 en 4-5. Ceci en raison du changement initial de configuration topologique du composé Intermédiaire 1 sur 3-4. **C'est la possibilité B, la plus probable, pour obtenir AUMA OYEE.**

### Processus A

Fig 2.1

Le composé Intermédiaire 1 est hydrogéné en 3 et 4 pour obtenir le composé Intermédiaire 2A

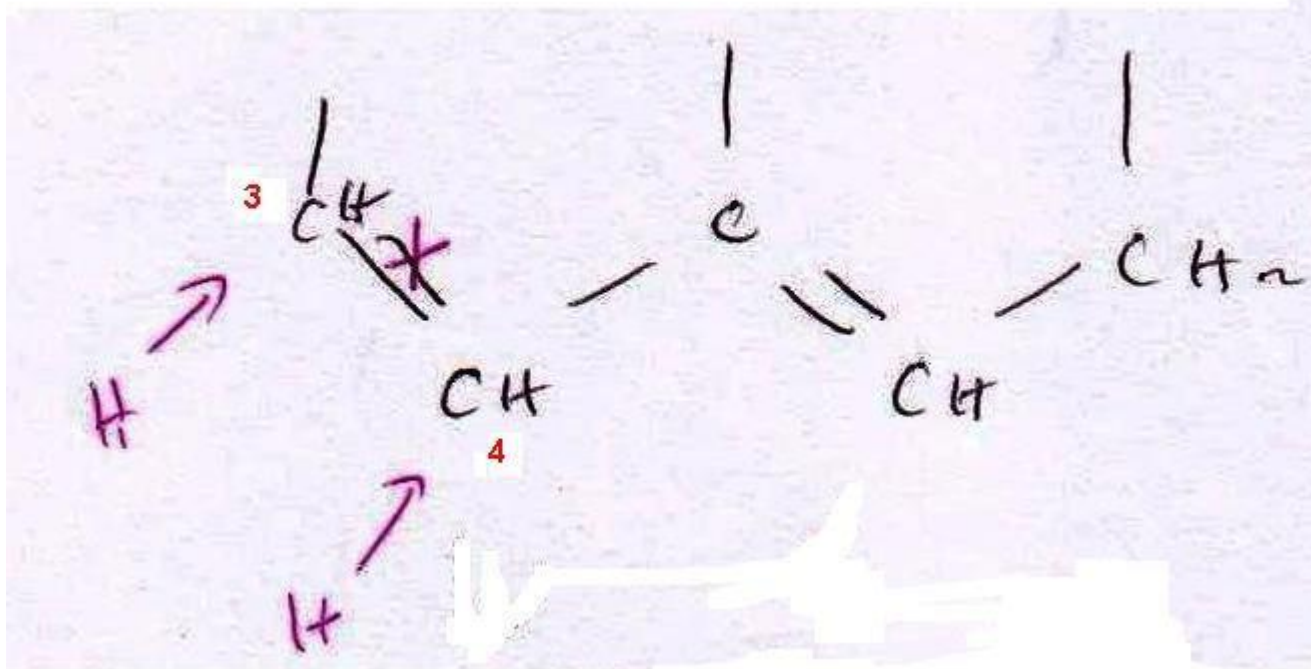
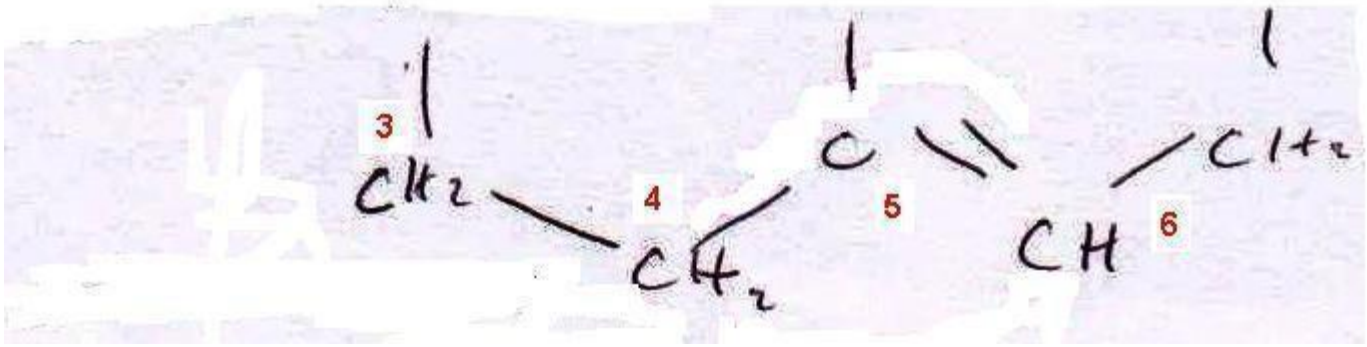


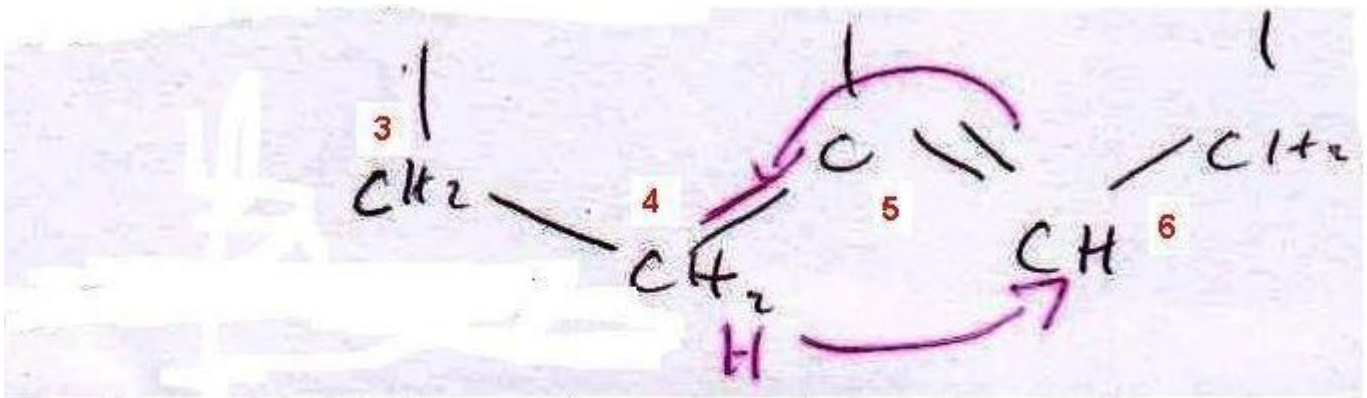
Fig 2.2

## Intermédiaire 2A

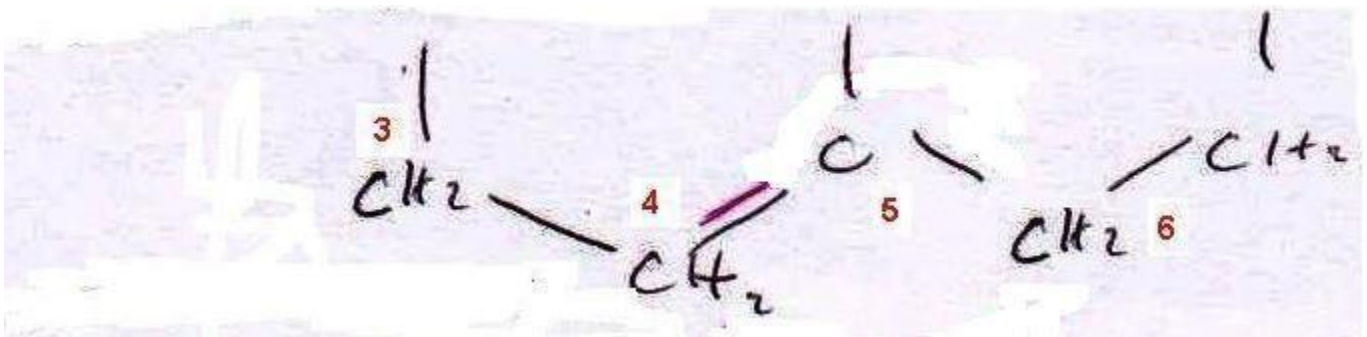


L'Intermédiaire 2A devra être suivi d'une isomérisation de la double liaison ce qui amène automatiquement la double liaison résiduelle initialement entre 5 et 6, entre 4 et 5 (fig.3.1 et Fig 3.2).

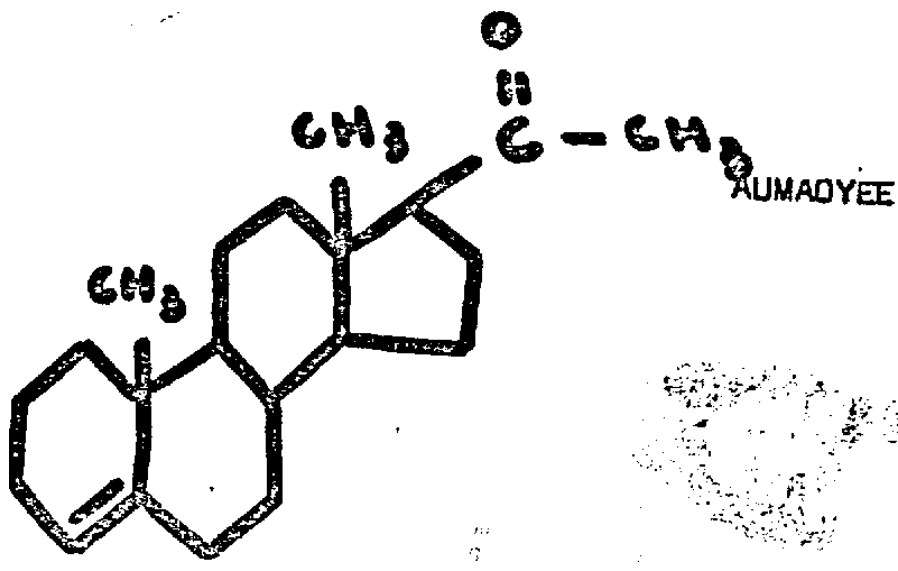
Fig 3.1



Isomérisation de la double liaison ce qui amène automatiquement la double liaison résiduelle initialement entre 5 et 6, entre 4 et 5

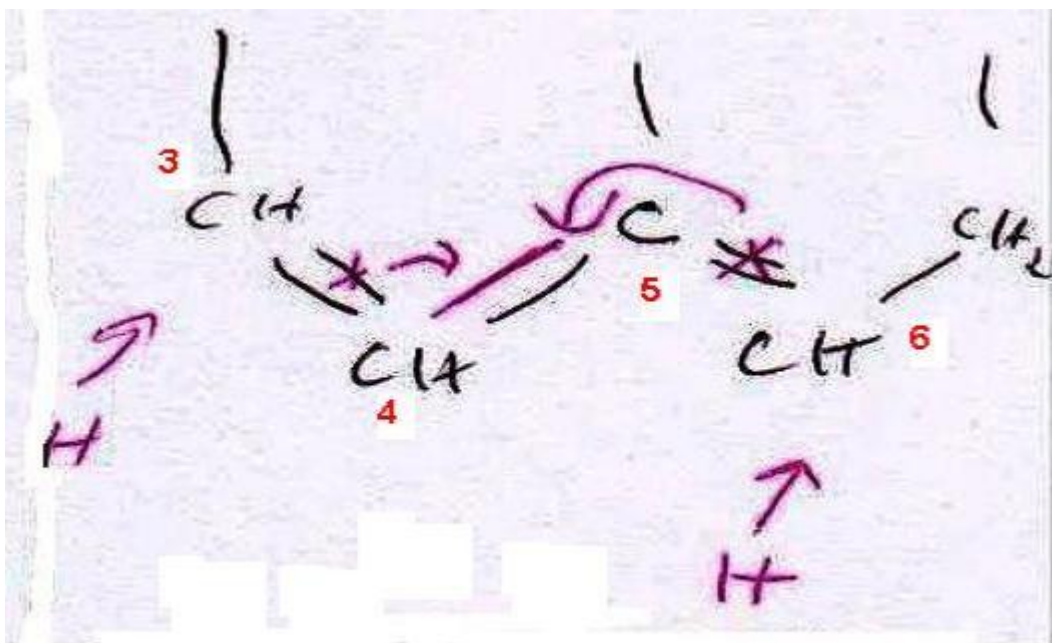


Le composé isomérisé est AUMAOUYEE obtenu par le processus A.



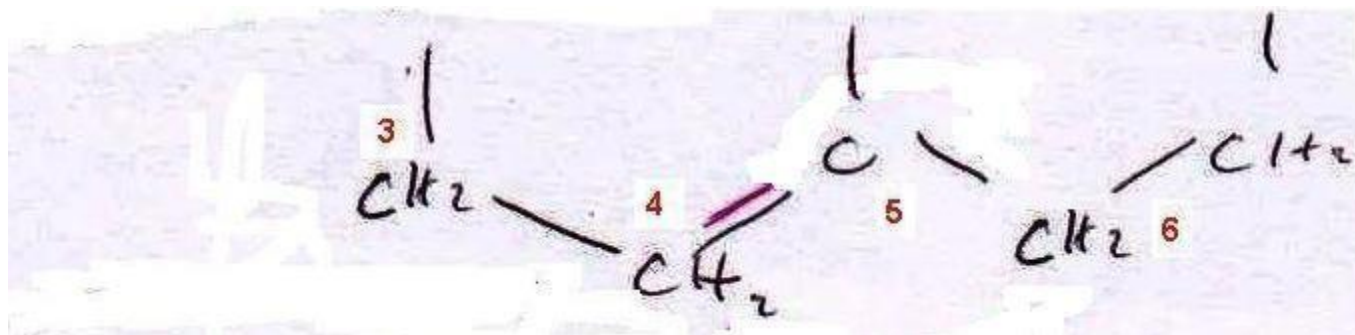
## Processus B

Hydrogénation de l'Intermédiaire1 en 3 et 6. Changement spontané de la double liaison 5-6 en 4-5. Ceci en raison du changement initial de configuration topologique du composé Intermédiaire1 sur 3-4.



Hydrogénation de l'Intermédiaire1 en 3 et 6. Changement spontané de la double liaison 5-6 en 4-5. Ceci en raison du changement initial de configuration topologique du composé Intermédiaire1 sur 3-4.

**C'est la possibilité B, la plus probable, pour obtenir AUMAOUYEE.**

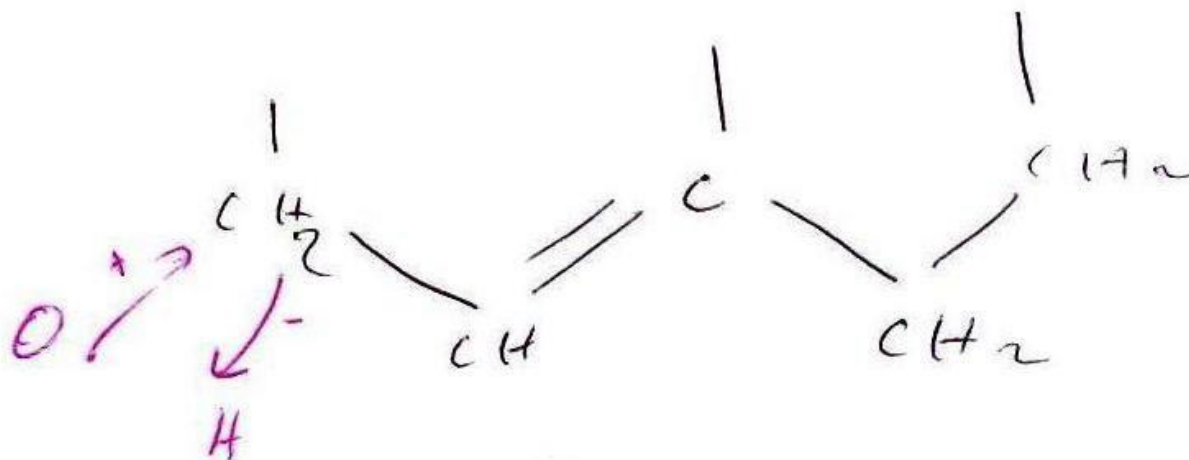




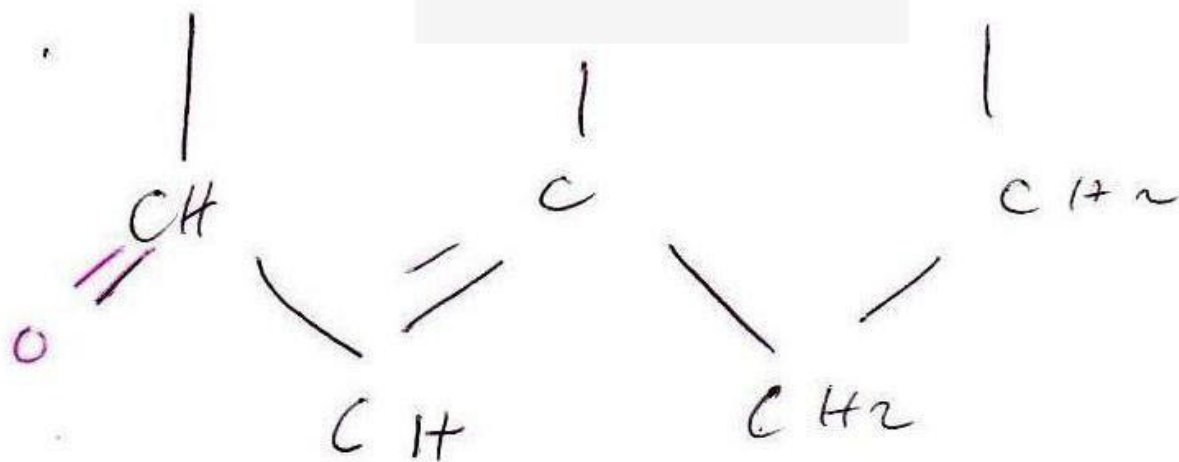
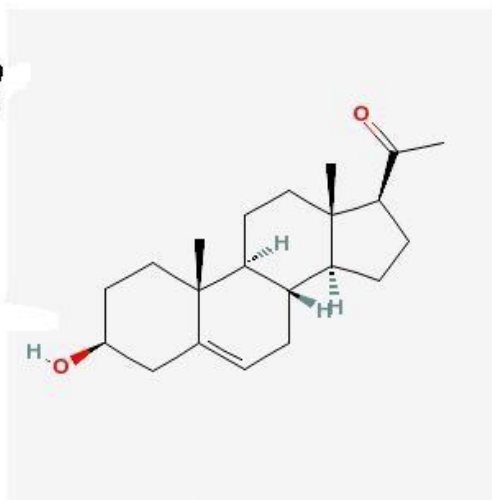
## AUMOYEE à Progestérone

L'étape qui amène à la progestérone est une oxydation de AUMOYEE.

L'étape qui amène à la progestérone est une oxydation de AUMOYEE.



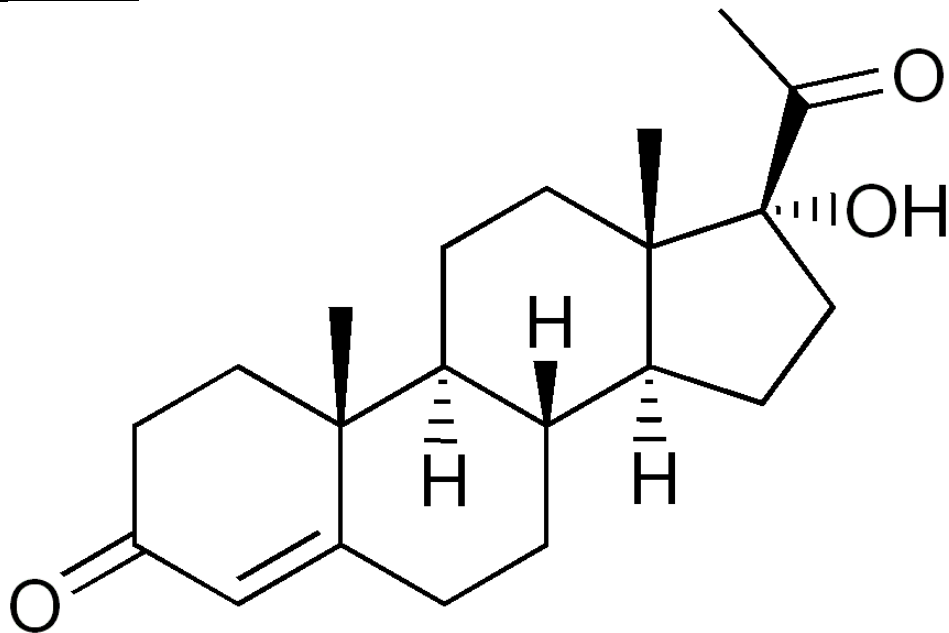
Progestérone



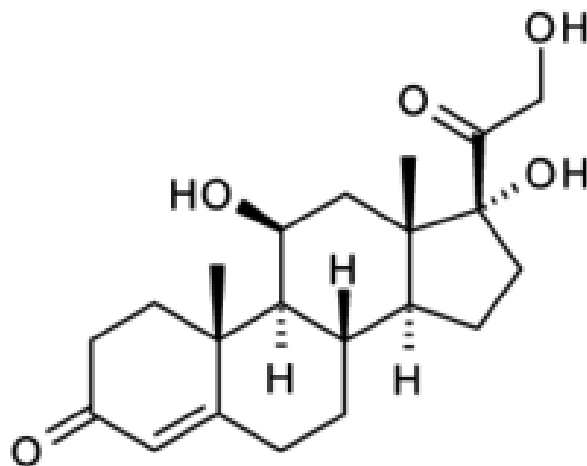
## Progesterone à Cortisol

Pour le passage de la progesterone vers le cortisol puis la cortisone, avec une greffe en 11, classiquement, le passage s'effectue par l'intermédiaire de la 17 alpha hydroxy progesterone.

### 17 alpha hydroxy progesterone



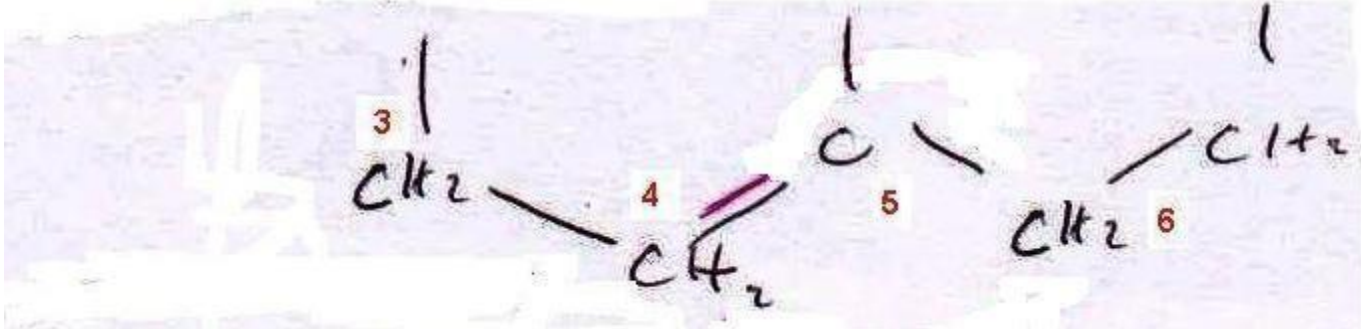
### cortisol



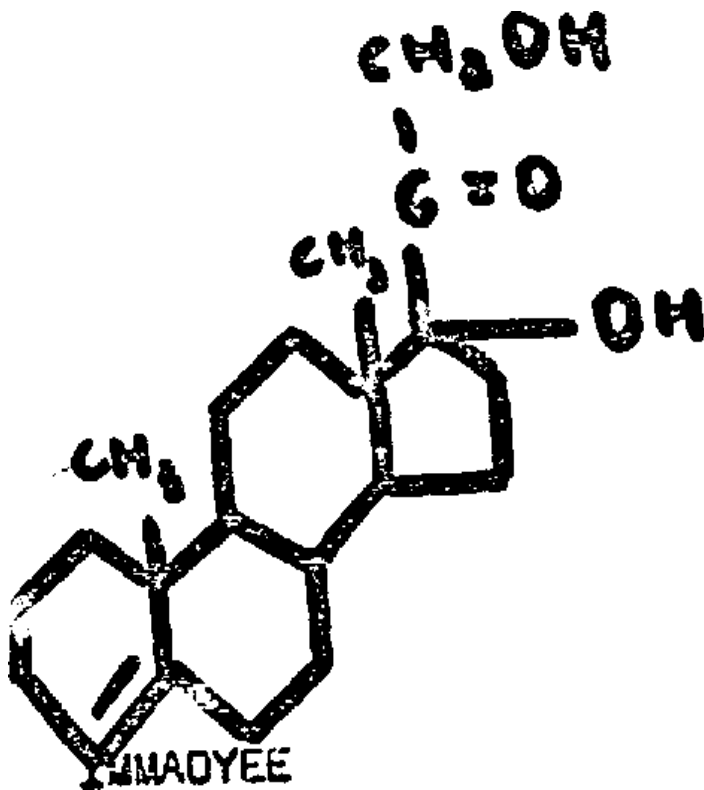
## AUMAOYEE à IMMAOYEE

L'hormone IMMAOYEE peut provenir d'une hydroxylation en 17 du composé hormonal AUMAOYEE, suivie de l'hydroxylation en 21.

### AUMAOYEE



### IMMAOYEE



## IMMAOYEE à Cortisol

Ensuite l'hormone IMMAOYEE se transforme soit en cortisol, soit en hydrocortisone.

Le passage au cortisol demande deux étapes, l'une en 3 (comme pour aboutir à partir de AUMAOYEE à la progestérone) et une autre pour greffer un radical hydroxyl en 11.

Il est aussi possible en théorie de passer par une hydroxylation en 21 mais il faut ensuite hydroxyler en 17 et il n'y a pas de greffe de ce genre dans la série qui conduit à l'aldostérone.

## Protocoles

Réflexion sur les protocoles de tests possibles.

**Identification des composés** : la coloration des produits est liée à la présence de doubles liaisons. Peut-être une spectroscopie comparée des dérivés stéroïdes peut montrer une différence entre cholestérol et prégnénone d'une part et les autres dans une émission, ce qui correspond à l'emplacement de la double liaison. S'il y a passage avec 2 doubles liaisons, le composé doit émettre une couleur différente.

### Protocole N°1 – général greffe

Objectif : tester si la gestation est favorable à la greffe.

tests de greffe hors période de gestation.

tests de greffe en période de gestation.

### Protocole N°2 - greffon

Objectif : Sur la période favorable aux greffes, déterminer les effets unitaires de chaque composé stéroïdien identifiable sur le greffon

chronogrammes de tests et mesures sur le greffon

### Protocole N°3 - greffon

Objectif : hors période de gestation déterminer les effets unitaires de chaque composé stéroïdien identifiable sur le greffon

chronogrammes de tests et mesures sur le greffon

**Protocole N°4 – lymphocytes HSP et HLA**

Objectif : sur la période de gestation déterminer les effets combinés sur les lymphocytes T porteurs de HSP (dans la paroi utérine et non lympho circulants) et de HLA des composés stéroïdiens identifiables

chronogrammes de tests et mesures sur les lymphocytes HSP et HLA

**Protocole N°5 - lymphocytes HSP et HLA**

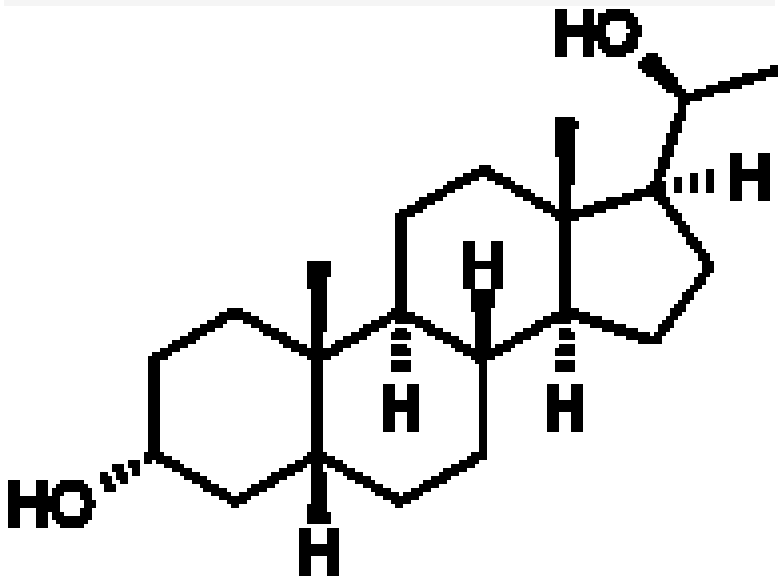
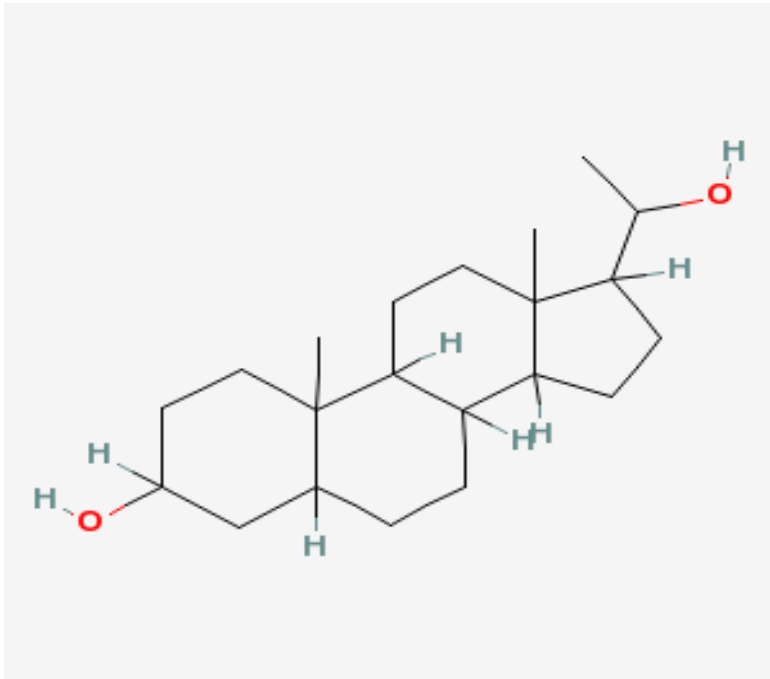
Objectif : Hors la période de gestation déterminer les effets combinés sur les lymphocytes HSP et HLA des composés stéroïdiens identifiables

chronogrammes de tests et mesures sur les lymphocytes HSP et HLA

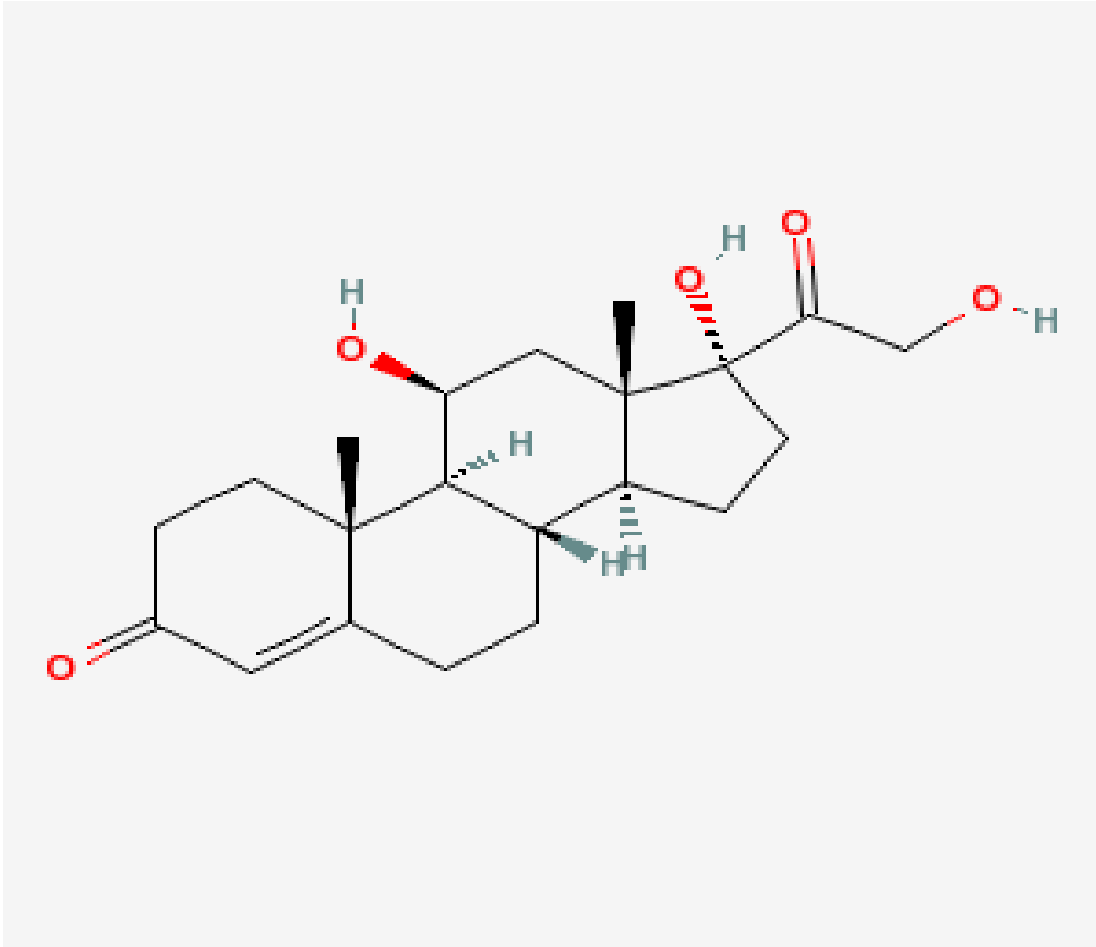
**Protocole N°6 – Etude de corrélation des protocoles 1 à 5**

Objectif : Etudier les corrélations entre les résultats des protocoles 1 à 5

## Note sur le Prégnandiol

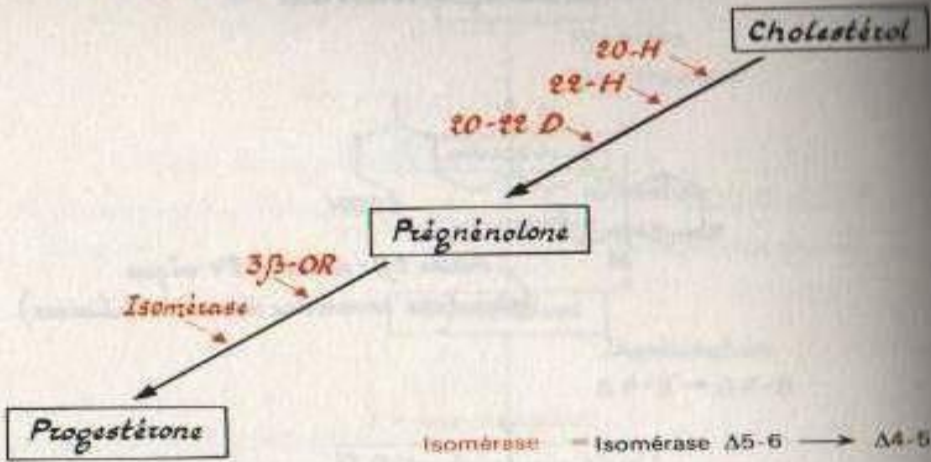


## Note sur l'hydrocortisone

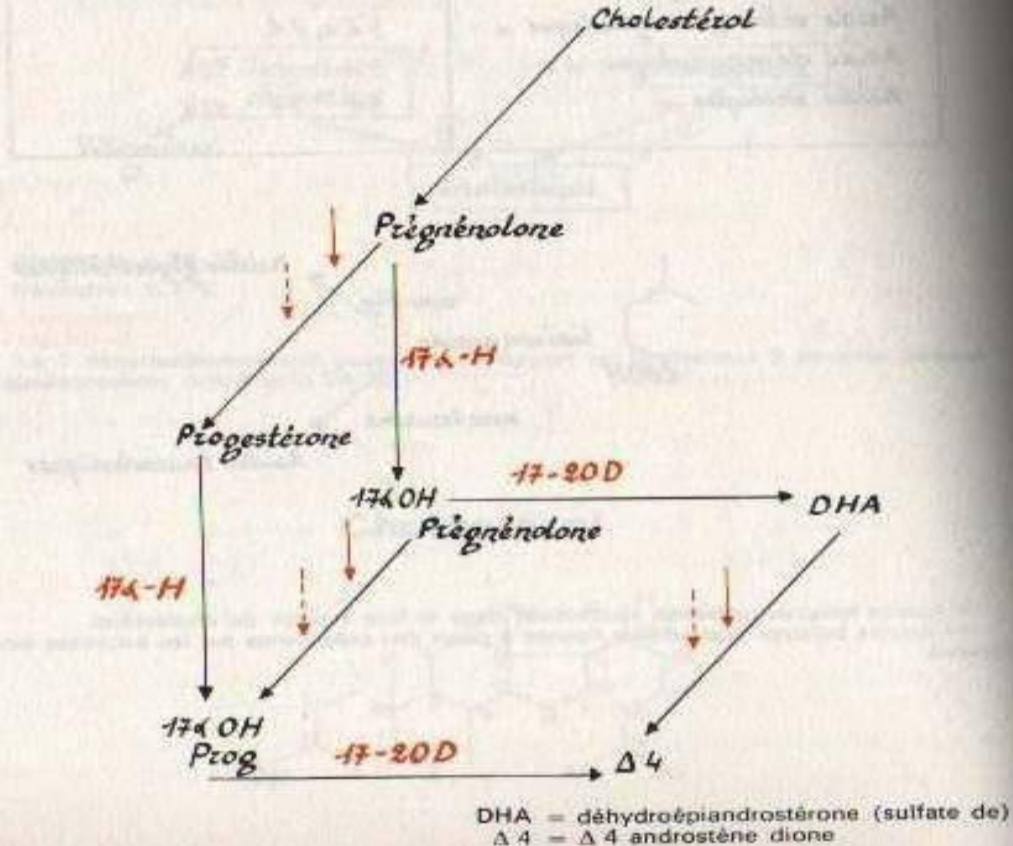


Les hydroxylases seront désignées par H, les autres oxydo-réductases par OR et les desmolases par D.

### Biosynthèse de la progestérone



### Biosynthèse de la Δ4 androstène dione





# Catabolisme des stéroïdes (1)

## LOCALISATION :

- Foie ; accessoirement rein.

## BUT :

- Inactivation :

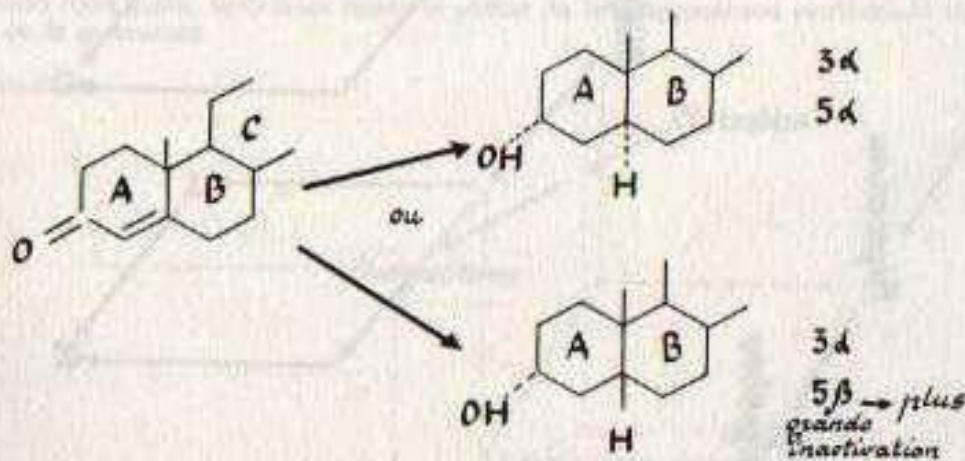
essentiellement *hydrogénation* sauf pour estrogènes  
accessoirement { desmolyse  
hydroxylation

- Solubilisation :

par conjugaison { ac. glucuronique (pour dérivés  $3\alpha$ )  
sulfate (pour dérivés  $3\beta$ )

## ENZYMES :

- Oxydoréductases en 3 et 5.



- autres oxydoréductases: 17 $\beta$ , 11 $\beta$ , 20
- hydroxylases pour les estrogènes: en 16 $\alpha$ , et aussi en 6 et 2
- transférases pour la sulfo et glucuronoconjugaison

### 3. Rôle de la progestérone dans le maintien de la gestation

Le rôle primordial de la progestérone au cours de la gestation est de maintenir l'état de quiescence du muscle utérin. Le blocage des contractions utérines par la progestérone (fig. 8-66A) résulte d'effets multiples exercés par le stéroïde sur :

- a) l'hyperpolarisation de la fibre musculaire utérine (KURIYAMA & SUZUKI, 1976) dont l'excitabilité est, en conséquence, diminuée.
- b) l'inhibition du développement des jonctions communicantes ou "*gap junctions*" (GARFIELD et coll., 1980) qui assurent le couplage des cellules musculaires entre elles, permettant ainsi la propagation des phénomènes électro-mécaniques.
- c) l'augmentation de la sensibilité du muscle utérin aux agents  $\beta_2$ -adrénergiques myorelaxants. Ceci est la conséquence de l'action stimulatrice du stéroïde sur la transcription du gène du récepteur  $\beta_2$ -adrénergique et l'expression des récepteurs membranaires. D'autre part, la progestérone amplifie la voie de transduction membranaire permettant une production accrue d'AMPc (système Gs/adényl-cyclase) et freine le système Gi inhibiteur de l'adényl-cyclase (VIVAT et coll., 1991 ; COHEN-TANNOUJJI et coll., 1990 ; WU et coll., 1990).
- d) la diminution de la quantité de calcium libre intra-myométrial par réduction de l'influx calcique transmembranaire (ISHII et coll., 1989) et séquestration par le réticulum sarcoplasmique (CARSTEN, 1979). Ceci bloque l'activité de la "*Myosin Light Chain Kinase*" ou MLCK qui reste sous sa forme phosphorylée inactive (rôle des protéines-kinases AMPc dépendantes).
- e) la diminution de la sensibilité du muscle utérin à l'ocytocine par inhibition de la synthèse des récepteurs membranaires de l'hormone (FUCHS et coll., 1983).
- f) l'inhibition de la synthèse utérine de prostaglandines F2 $\alpha$  (WILSON, 1983) à action contracturante.

La progestérone peut aussi exercer un rôle immuno-suppresseur. Ainsi les lymphocytes de la femme enceinte répondent à la progestérone en libérant un facteur qui bloque les actions lytiques des cellules NK sur les fibroblastes embryonnaires. La sécrétion de ce facteur immuno-suppresseur est inhibée par un antagoniste de la progestérone, le RU 486.

## Bibliographie

### lettre hormones

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=mesh&dopt=Full&list\\_uids=68011284](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=mesh&dopt=Full&list_uids=68011284)  
[http://www.cegep-ste-foy.qc.ca/profs/gbourbonnais/pascal/fya/chimcell/notesmolecules/lipides\\_3.htm](http://www.cegep-ste-foy.qc.ca/profs/gbourbonnais/pascal/fya/chimcell/notesmolecules/lipides_3.htm)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pccompound&cmd=search&term=pregnandiol%20>

« Hormones et grandes fonctions », Jean-Paul Dupouy, Edition Ellipse

<http://www3.interscience.wiley.com/journal/119647357/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0>

#### **CHANGES IN LYMPHOCYTE FUNCTION DURING PREGNANCY**

O. M. PETRUCCO<sup>†</sup> R. F. SEAMARK<sup>†</sup> KERRY HOLMES\*<sup>†</sup> I. J. FORBES\*<sup>†</sup> R. G. SYMONS<sup>‡</sup>

<sup>†</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Adelaide The Queen Elizabeth Hospital Woodville, South Australia 5011  
<sup>\*</sup>Department of Medicine, University of Adelaide The Queen Elizabeth Hospital Woodville, South Australia 5011 <sup>‡</sup>Department of Biochemistry, University of Adelaide The Queen Elizabeth Hospital Woodville, South Australia 5011

A gradual increase in spontaneous lymphocyte DNA synthesis was demonstrated in each trimester of pregnancy. Autoradiographic studies indicated that lymphocytes were primarily responsible for this activity. PHA-induced lymphocyte transformation in both fetal calf serum and autologous serum was significantly reduced in the second and third trimesters of pregnancy. Spontaneous lymphocyte DNA synthesis was significantly reduced in patients with mild pre-eclampsia. However, no significant differences were seen in patients with severe pre-eclampsia in the third trimester of pregnancy compared with the normal control subjects. No evidence was adduced to implicate inhibitory humoral factors affecting the peripheral blood lymphocytes in pregnant patients in experiments in which washed lymphocytes were cultured in medium containing heterologous serum. *In vitro* experiments demonstrated that cortisol, progesterone and HPL caused a significant reduction in lymphocyte DNA synthesis, and HGH and HCG had a variable effect. However, only cortisol was regularly inhibitory at physiological concentrations. The progesterone effect was dose-related, producing 90 per cent inhibition of activity at a concentration of 10 µg/ml. No synergism could be shown between HPL and progesterone on lymphocyte transformation. The increase in activity of circulating immunoreactive cells during pregnancy and its depression with the onset of pre-eclampsia is discussed.

Une augmentation progressive de la synthèse spontanée de l'ADN des lymphocytes a été démontrée à chaque trimestre de la grossesse. Des études autoradiographiques ont montré que les lymphocytes ont été principalement responsables de cette activité. La transformation de lymphocytes induite par le PHA à la fois dans du sérum de veau fœtal et du sérum autologue a été réduit significativement dans les deuxième et troisième trimestres de la grossesse. La synthèse spontanée de l'ADN dans les lymphocytes a été significativement réduite chez les patients avec une légère pré-éclampsie. Toutefois, aucune différence significative n'a été observée chez des patients avec des pré-éclampsies sévères au cours du troisième trimestre de la grossesse par rapport aux sujets témoins normaux. Aucune preuve n'a été apportée en faveur de l'implication de facteurs humoraux inhibiteurs affectant les lymphocytes du sang périphérique de patientes enceintes au cours d'expériences dans lesquelles des lymphocytes lavés ont été cultivés dans un milieu contenant du sérum hétérologue. Des expériences *in vitro* ont démontré que le cortisol, la progestérone et l'HPL provoquent une réduction significative de la synthèse de l'ADN des lymphocytes, et que la HGH et la HCG ont un effet variable. Toutefois, seul le cortisol a été régulièrement inhibiteur aux concentrations physiologiques. L'effet de la progestérone est dépendant de la dose, et produit 90 % d'inhibition de l'activité à une concentration de 10 µg/ml. Aucune synergie n'a pu être mise en

évidence entre l'HPL et la progestérone sur la transformation des lymphocytes. L'augmentation de l'activité des cellules immunoréactives circulantes au cours de la grossesse et sa diminution, avec l'apparition de la pré-éclampsie, est discutée.