

Université Ferhat Abbas - Sétif-

Faculté de médecine

Département de pharmacie



Les axes gonadotropes Féminin et masculin

Dr .M. BADREDINE

4^{ème} année pharmacie

2019 / 2020

Les axes gonadotropes

féminin et masculin

Introduction

- I. du sexe génotypique au sexe phénotypique**
- II. puberté**
- III. axe gonadotrope masculin**
 - 1. caractéristiques des androgènes**
 - 2. action des androgènes**
 - 3. régulation des androgènes**
 - 4. exploration biologique des androgènes**
 - 5. pathologies**
- IV. axe gonadotrope féminin**
 - 1. caractéristiques des hormones sexuelles femelles**
 - 2. action des hormones sexuelles femelles**
 - 3. cycle menstruel**
 - 4. régulation des hormones sexuelles femelles**
 - 5. exploration biologiques des hormones sexuelle femelles**
 - 6. pathologies**

Introduction

Les gonades sont des organes bifonctionnels qui produisent les cellules germinales et les hormones sexuelles. Ces deux fonctions sont étroitement liées car des concentrations élevées d'hormones sexuelles sont nécessaires au développement des cellules germinales.

Les ovaires produisent des ovules et des hormones stéroïdes : estrogènes et progestérone.

Les testicules produisent les spermatozoïdes et la testostérone.

La production de ces hormones est étroitement régulée par une boucle de rétroaction qui fait intervenir l'axe hypothalamo-hypophysaire.

I. du sexe génotypique au sexe phénotypique

On classe les caractères phénotypiques distinguant mâle et femelle en caractères sexuels primaires dont font partie les appareils reproducteurs se formant pendant la vie embryonnaire et caractères sexuels secondaires, qui se développent à la puberté.

Le sexe génétique est déterminé à la fécondation, les organes génitaux, eux se mettent en place progressivement pendant la vie embryonnaire.

Les organes reproducteurs, différents dans les deux sexes, permettent de déterminer le sexe phénotypique d'un individu.

II. 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.

L'aboutissement à la puberté est représenté par la maturation de la fonction sécrétoire des gonades et par l'acquisition de la fonction de la reproduction.

L'initiation de la puberté se caractérise par l'augmentation de l'amplitude et en fréquence des pulses de GnRH qui entraînent la sécrétion pulsatile LH/FSH.

L'augmentation des taux de LH stimule la sécrétion des stéroïdes sexuels par les cellules de Leydig du testicule ou des cellules de granulosa de l'ovaire.

Les taux pubertaires de testostérone et d'estrogènes induisent des modifications physiques .

III. L'axe gonadotrope masculin

1. caractéristiques des androgènes

Les androgènes sont des hormones de nature stéroïdes qui provoquent l'apparition des caractères sexuels masculins .

Ces hormones sont:

- le déhydroépiandrostérone sulfate (DHEAS)
- le déhydroépiandrostérone (DHEA)
- l'androstènedione ($\Delta 4 A$)
- La testostérone

le DHEAS, DHEA et $\Delta 4A$ sont plutôt des prohormones qui nécessitent la conversion en testostérone pour exprimer leur effet androgène. Cette conversion a lieu dans la corticosurrénales, gonades et tissus périphériques (follicules pileux, organes génitaux et le tissu adipeux)

La testostérone est transformée en 5α dihydrotestostérone (puissant activateur) sous l'action d'une 5α reductase.

Les androgènes sont synthétisés chez l'homme et chez la femme au niveau de :

- La corticosurrénale: la couche réticulée
- Les gonades: les testicules et les ovaires

Certains androgènes sont sécrétés à la fois par la corticosurrénale et par les gonades : DHEA, androstènedione. D'autres ne sont sécrétés que par la corticosurrénale : le SDHEA.

Les androgènes surrénaliens sont sécrétés sous l'influence de l'ACTH mais ne participent pas au rétrocontrôle hypophysaire.

Les gonadotrophines n'ont aucun effet sur la sécrétion des androgènes surrénaliens.

La testostérone :

- Secrétée par les cellules Leydig, 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.
- 5% de testostérone est transformée en 5α dihydrotestostérone puissant activateur que la testostérone sous l'action d'une 5α réductase
- La testostérone avec les autres androgènes sont catabolisés dans le foie.

2. Actions des androgènes

Les androgènes ont un double effet:

- Actions androgènes ou virilisantes : Mue de la voix et la pousse des poils.
- Actions métaboliques : Anabolisme protidique au niveau des muscles et des os.

Actions de la Testostérone

- Chez le mâle:
 - Maturation des organes génitaux masculins
 - Apparition des caractères sexuels secondaires (voix, pilosité)
 - Emergence de la libido
 - Nécessaire à la production de spermatozoïdes
 - Nécessaire au bon fonctionnement des organes génitaux
- Chez la femme, la testostérone favorise l'atrésie folliculaire.

3. régulation des androgènes

Androgènes surrénaliens : sous le contrôle de l'ACTH mais pas de rétrocontrôle

Androgènes gonadiques : sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique: Chez l'homme, la testostérone régule et contrôle la sécrétion des gonadotrophines.

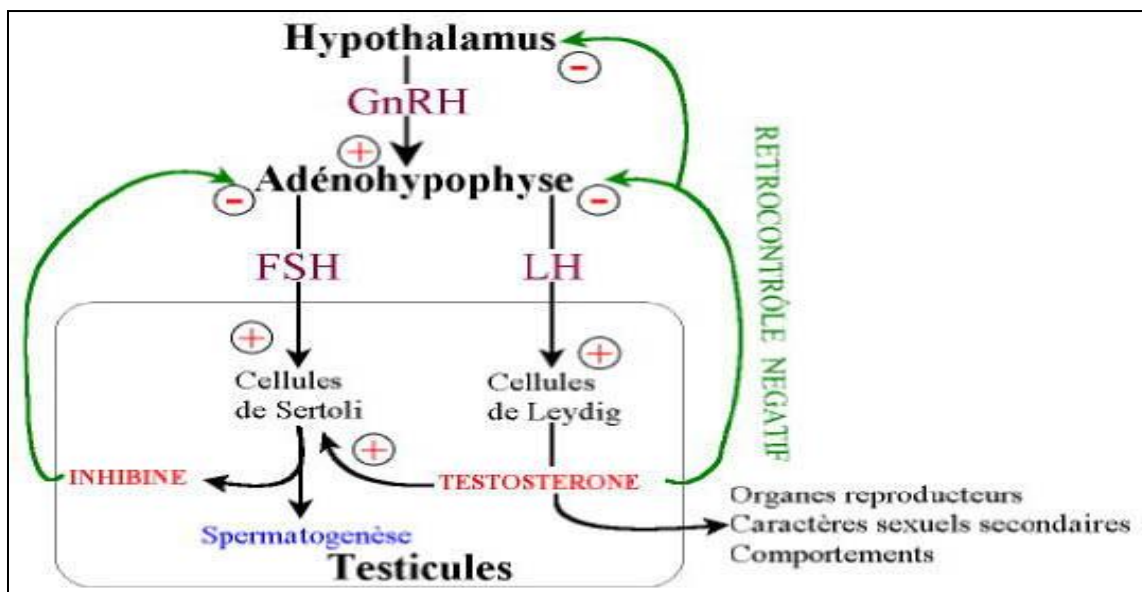


Figure 1 régulation de la sécrétion des androgènes

4. exploration biologique des androgènes

a. tests statiques

prélèvement:

- sang: sérum ou plasma

- tenir compte du taux des protéines vectrices (SHBG) et du mode de sécrétion
- urines des 24h : reflète la sécrétion glandulaire pendant une période de temps considérée de 24h
- salive : bonne corrélation avec la fraction libre plasmatique , indépendant du taux des protéines plasmatiques

paramètre à doser: testostérone, DHEA, DHEAS et $\Delta 4A$

Autres paramètres à doser: ACTH, FSH, LH, E2

NB: Chez l'homme, l'estradiol est formé dans les tissus périphériques à partir des androgènes surrénaliens et les testicules.

b. tests dynamiques :

Ceux pour explorer les androgènes gonadiques :

- test LH-RH ou Gn-RH
- test au clomifène
- test au hCG

ceux qui explorent les androgènes cortico-surrénaliens :

- test au synactène
- test à la dexamétasone

i. test LH-RH ou Gn-RH

Injection de Gn-RH → augmentation de LH et FSH

- si réponse négative : il s'agit d'une hypogonadisme hypogonadotrophe d'origine hypophysaire
- en cas d'hypogonadisme hypogonadotrophe d'origine hypothalamique il y aura une correction de la carence en GnRH (test +)

ii. test au clomifène

il supprime le rétrocontrôle négatif de la testostérone sur l'hypothalamus et l'hypophyse → double le LH 7j plus tard

test au clomifène négatif + test au Gn-RH positif: il s'agit d'hypogonadisme hypogonadotrophe d'origine hypothalamique .

iii. Test au hCG

Il a un effet LH-like , il stimule la sécrétion de testostérone pour évaluer le bon fonctionnement des cellules de leydig

le test est utilisé dans la cryptorchidie (défaut de migration des testicules), l'ambiguïté sexuelle et en cas de retard pubertaire.

- réponse positive : \uparrow testostérone \rightarrow bon fonctionnement des cellules de leydig \rightarrow cryptorchidie
- réponse négative : anorchidie

iv. Test au synactène (test de stimulation)

c'est un test de synthèse : c'est un ACTH de synthèse $\rightarrow \uparrow$ du cortisol + androgène.

Ce test est utilisé pour détecter les carences en enzymes stéroïdogènes de la Corticosurrénale (surtout le 21 hydroxylase).

v. Test à la dexamétasone (test de freination)

pour évaluer la source d'hyperandrogénisme (source surrénalienne ou testiculaire).

5. Pathologies

a. Les troubles de la puberté chez le garçon

i. Hyposécrétion des androgènes : puberté retardée

| Causes d'hypogonadisme | FSH | LH | Testostérone |
|---|--------------|--------------|--------------|
| <u>Hypergonadotrope</u> <ul style="list-style-type: none">• Klinefelter(XXY)• Agénésie testiculaire• Tumeurs testiculaires• Ectopie testiculaire• Radiations et chimiothérapies | \uparrow | \uparrow | \downarrow |
| <u>Hypogonadotrope</u> <ul style="list-style-type: none">• Déficience en <u>GnRH</u>• Syndrome de <u>Kallman</u>• Hypopituitarisme• Lésions <u>hypothalamo-hypophysaires</u> | \downarrow | \downarrow | \downarrow |

Tableau 1 les causes d'hypogonadisme

ii. **Hypersécrétion des androgènes : Pubertés précoces**

| | FSH | LH | testo | Causes |
|-----------------------|-----|----|-------|---|
| Pseudo-puberté | ↓ | ↓ | ↓ | Hyperplasie congénitale des surrénales |
| Puberté précoce Vraie | ↑ | ↑ | ↑ | Tumeur hypothalamique Idiopathique |
| Testotoxicose | ↓ | ↓ | ↑ | Anomalie des protéines G au niveau de la membrane des cellules de <u>Leydig</u> (chez des enfants plus jeunes). |

Tableau 2 les causes de la puberté précoce

iii. **L'infertilité masculine : Chez l'homme adulte**

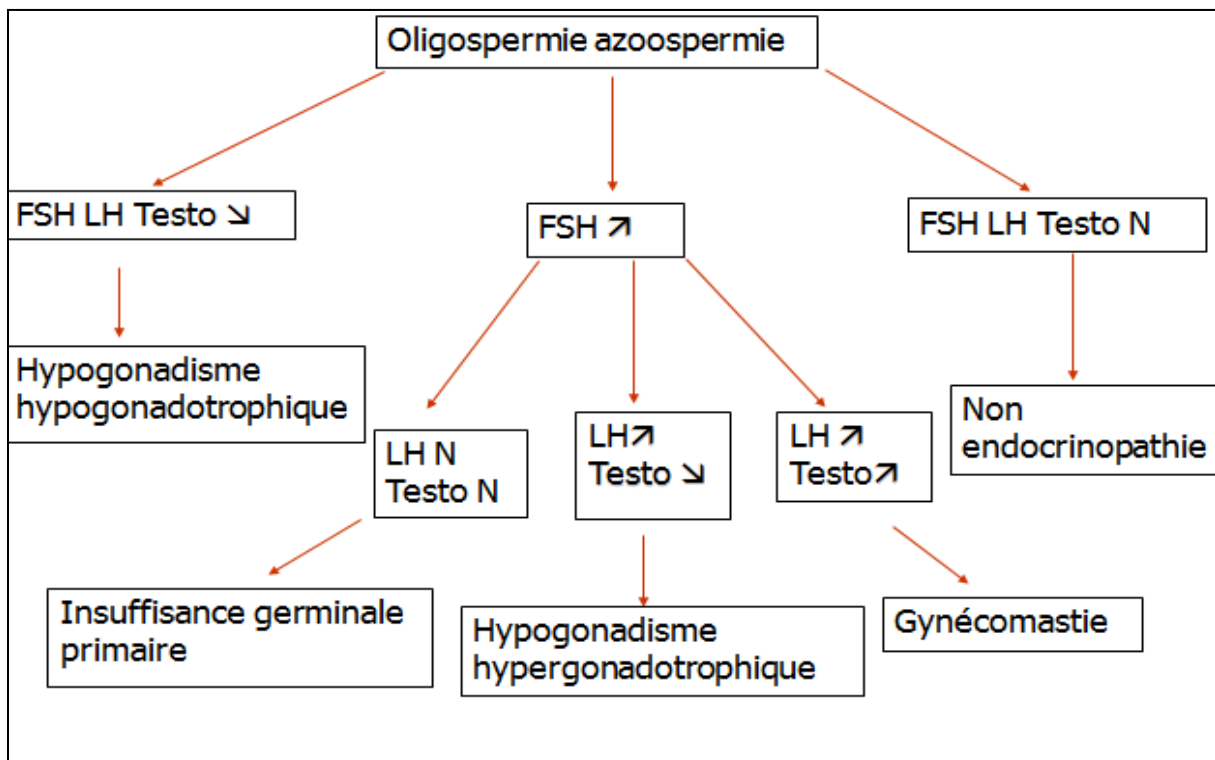


Figure 2 algorithme diagnostic devant une infertilité masculine

IV. L'axe gonadotrope féminin

1. caractéristiques des hormones sexuelles femelles

les hormones sexuelles femelles sont des hormones synthétisées par les ovaires.

Deux grands types d'hormones "femelles" :

- les œstrogènes
- la progestérone

Ces 2 types d'hormones sont synthétisées en des périodes déterminées selon un cycle appelé cycle menstruel

a. les œstrogènes

Les œstrogènes sont au nombre de trois :

- E1: estrone
- E2: œstradiol
- E3: estriol

Effet biologique : E2>E1>E3
E2 peut être converti réversiblement en E1.

Les follicules ovariens en maturation sont la principale source d'œstrogènes.

L'ovaire secrète davantage d'œstradiol que d'estrone.

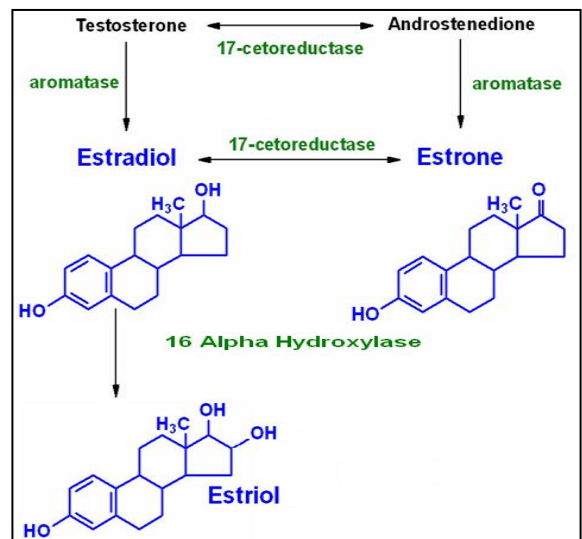


Figure 3 synthèse des œstrogènes

b. La progestérone

Précurseur des hormones stéroïdes = P4 , Arrêt à ce stade dans les cellules du corps jaune.

Chez la femme en âge de reproduction non enceinte: la progestérone est sécrétée par les ovaires (surrénale faible)

Chez la femme enceinte :

- Au début de la grossesse (inf. à 12 semaines) : corps jaune (ovaire)
- Après 12-14 semaines : Placenta.

Chez l'homme ou la femme ménopausée: Surrénales qui sécrètent de la progestérone.

2. Actions des hormones sexuelles femelles

a. Rôles des œstrogènes

Œstradiol (E2):

- apparition des caractères sexuels secondaires femelles
- Au niveau de l'endomètre, elles induisent une augmentation de l'épaisseur
- Au niveau du myomètre, elles augmentent la puissance et la fréquence de la contraction
- Au niveau du col utérin, apparition de la glaire cervicale
- Sur les glandes mammaires, ils agissent sur la croissance des canaux galactophores
- Action métabolique générale : Augmentation de la fixation du calcium et de la minéralisation de l'os.
- Effet rétrocontrôle (positif et négatif) sur la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires.

Estrone(E1):

- Légèrement anabolique, stimule la calcification, Actif pendant la grossesse, Règle la sécrétion des gonadotrophines

b. Rôles de la progestérone

- stimule la sécrétion glandulaire de l'endomètre
- Inhibe les contractions utérines
- Prépare les glandes mammaires à la sécrétion lactée
- Entraîne une remontée de la température et maintien en plateau au dessus de 37°C.

3. cycle menstruel

Le cycle menstruel c'est l'ensemble des phénomènes temporels qui se déroulent entre deux écoulements de sang.

son apparition témoigne de l'entrée dans la période reproductive qui s'achève à la ménopause

Témoin direct de l'intégrité de l'axe gonadotrope (SNC, hypothalamus, hypophyse, ovaires) et tractus génital (utérus, vagin) donc de l'axe reproductif féminin qui se termine par les menstruations.

ce cycle de 28 jours est séparé en deux phases par l'ovulation:

- Phase folliculaire (1er jour des règles jusqu'au pic de LH) subdivisée en 2 parties
 - o Phase folliculaire précoce : sélection du follicule dominant (environ 5 jours)
 - o Phase folliculaire tardive: J6- J13
- Ovulation: J14
- Phase lutéale ou phase post-ovulatoire : 15- J28

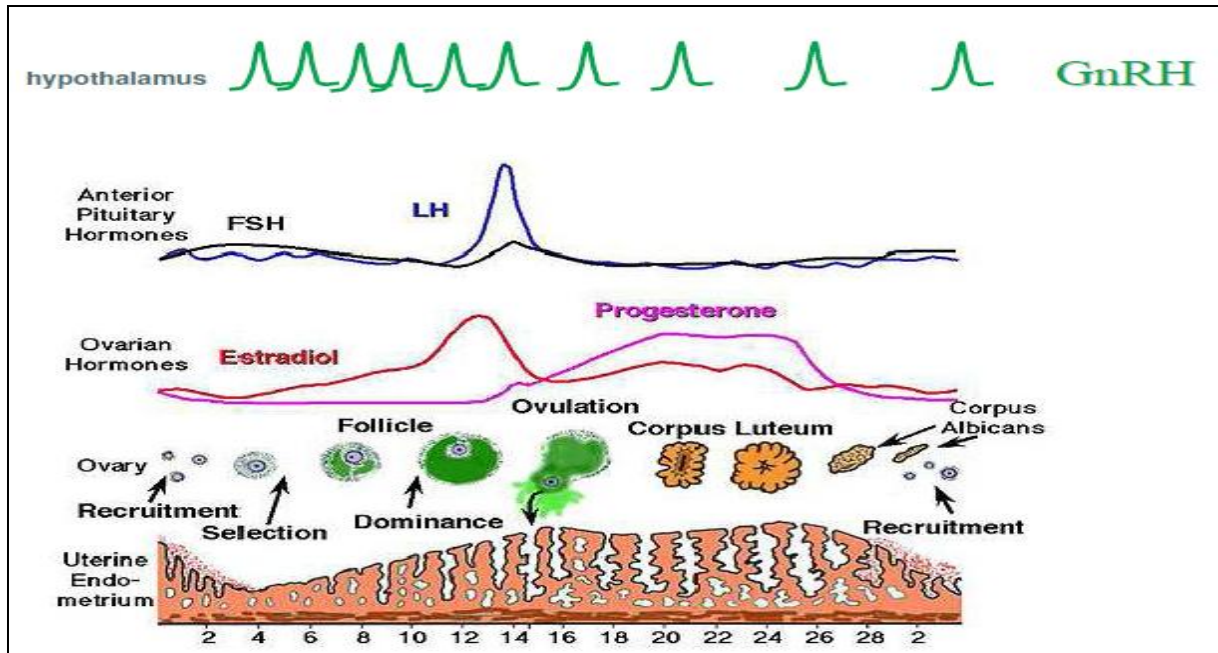


Figure 4 variations des hormones au cours du cycle menstruel

4. régulation des hormones sexuelles femelles

Réalisée par des hormones de différents tissus ; **Hypophyse et placenta** (grossesse)

Fonction principale: régulation des gonades (ovaire) par les gonadotrophines

Les **gonadotrophines** sont : **FSH** (folliculo-stimulating hormone), **LH** (luteinizing hormone) et **hCG** (human chorionic gonadotropin) (grossesse).

La régulation endocrine de la reproduction fait intervenir un «dialogue hormonale» entre le complexe hypothalamus/adénohypophyse et les gonades.

La libération d'oestradiol et de progestérone est sous la dépendance des gonadotrophines hypophysaires, FSH et LH qui sont sous le contrôle d'une neurohormone hypothalamique, la GnRH (LH-RH)

La libération pulsatile de GnRH variant en fréquence et en amplitude tout le long du cycle menstruel, sous les influences stimulatrices ou inhibitrices de certains facteurs hormonaux ou neuroendocriniens.

a. FSH

C'est une glycoprotéine, Hétérodimérique composée de 2 sous-unités : α commune (FSH ,LH, hCG, TSH) et β spécifique de l'hormone.

La synthèse et la sécrétion de la FSH par l'hypophyse est sous le contrôle de différents régulateurs tels que:

- La GnRH (gonadotropin releasing hormone d'origine hypothalamique)
- Les œstrogènes ovariens
- L'inhibine

Fonctions principales du FSH :

- Promouvoir et soutenir la croissance des **follicules** ovariens chez la femme .
- Stimule la synthèse de son propre **récepteur** dans les cellules de la granulosa et les cellules de Sertoli.
- Stimule l'activité de l'**aromatase** dans les cellules de la granulosa (enzyme qui permet la conversion des androgènes en œstrogènes).
- Responsable du " choix du follicule dominant ".

b. LH

C'est une glycoprotéine, Hétérodimérique composée de 2 sous-unités : α commune et β spécifique de l'hormone. La synthèse et sécrétion de LH sous contrôle de régulateurs tels que:

- La **GnRH** (gonadotropin releasing hormone d'origine hypothalamique)
- Les **œstrogènes** ovariens.

Fonctions principales du LH

- Promouvoir la synthèse des **androgènes** par les cellules thécales de l'ovaire
- Déclencher l'**ovulation** (par stimulation d'une cascade d'enzymes protéolytiques conduisant à la rupture de la membrane basale du follicule)
- Maintient du **corps jaune** au cours du cycle menstruel.

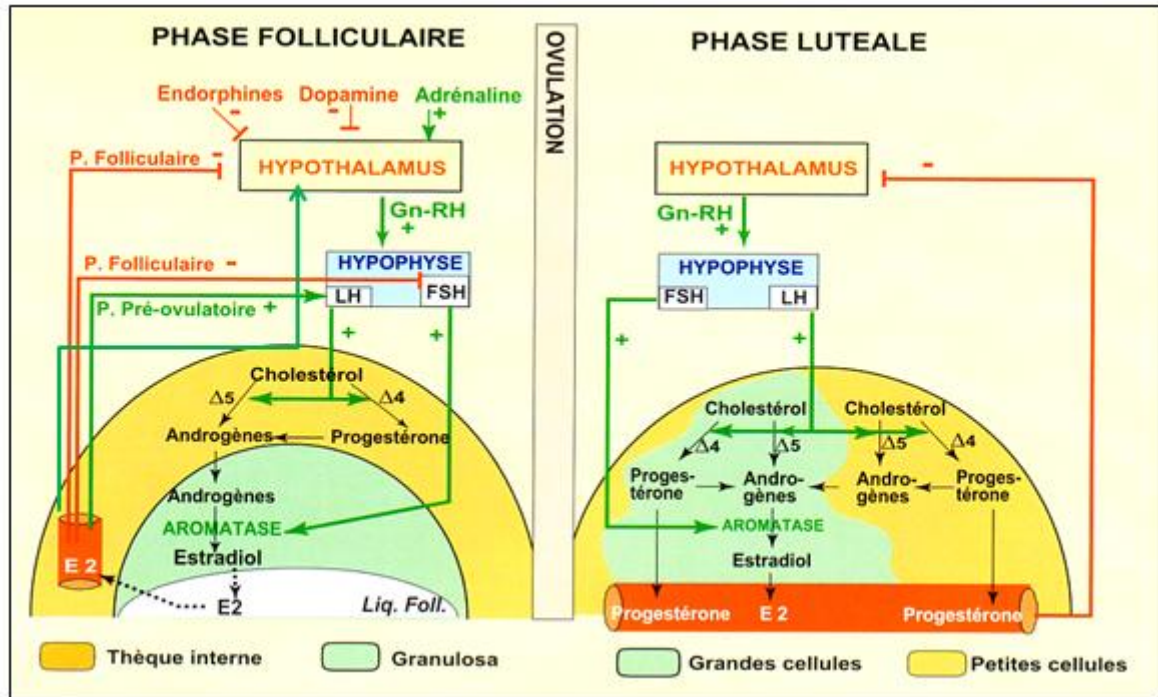


Figure 5 régulation de la sécrétion des hormones sexuelles femelles

À retenir

- Les androgènes sont produits sous l'influence de la LH par les cellules thécales
- Leur conversion en E2 a lieu dans les cellules de la granulosa grâce à l'aromatase (L'activité de l'aromatase dépend de la FSH)
- Une sécrétion harmonieuse de l'E2 dépend des 2 gonadotrophines hypophysaires.
- C'est le pic de LH à mi-cycle qui, en plus d'induire l'ovulation, provoque des changements biochimiques et phénotypiques des cellules de la granulosa, connus sous le nom de lutéinisation.
- La lutéinisation des cellules de la granulosa les rend capables de produire de la P4.
- La P4 n'est mesurable qu'à partir du pic de LH, elle est produite essentiellement par le corps jaune.
- 2 mécanismes principaux conditionnent l'intégrité du cycle menstruel
- Le pic préovulatoire d'estradiol à l'origine du pic ovulatoire de LH à mi-cycle
- La lutéolyse du corps jaune au 14ème jour et redémarrage de la sécrétion pulsatile de la GnRH
- Toute perturbation d'un maillon de cette chaîne peut entraîner une aménorrhée.

5. exploration biologique des hormones sexuelles femelles

a. tests statiques

- prélèvement: sang: sérum ou plasma
- Paramètres à doser : FSH, LH, progestérone, œstradiol, prolactine, AMH

b. Tests dynamiques

i. test au clomifène :

le test au clomifène explore l'axe gonadotrope.

Nécessite que le rétrocontrôle hypothalamique soit fonctionnel et que l'hypophyse ait la capacité de répondre à la stimulation par la Gn-RH.

Le clomifène antagonise le rétrocontrôle négatif de l'œstradiol au niveau hypothalamique mimant une déplétion en œstrogènes, à condition que le niveau d'œstradiol soit suffisant

Dès le 3^{ème} jour de traitement, on a une élévation de la FSH et de la LH permettant une croissance folliculaire ovarienne avec production d'E2.

✓ Si réponse positive :

- L'augmentation de la FSH et de la LH (respectivement 50 % et 85 % par rapport à la valeur basale) est suivie d'une ovulation puis d'un décalage thermique.
- L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien est fonctionnel.
- La fin du cycle est marquée par des règles.

✓ Réponse négative :

- Il n'existe aucune modification du taux des gonadotrophines, pas de décalage thermique, pas d'hémorragie de privation.
- Il s'agit d'une insuffisance hypothalamique ou hypophysaire.

ii. Le test à la LH-RH (ou à la GnRH)

Le test à la LH-RH explore la fonction gonadotrope hypophysaire. il teste la capacité de réponse de l'hypophyse à un apport exogène et ponctuel de Gn-RH.

| Valeurs de Base | Réponse | Cas clinique |
|-------------------------------------|---|--|
| FSH, LH normale | FSH: x 1,5 à 3 LH: x 3 à 5 | Normal |
| FSH, LH normale ou basse | FSH et LH: Réponse faible ou nulle | Hypopituitarisme fonctionnel ou organique |
| FSH, LH normale ou basse | FSH: réponse normale LH: réponse faible ou nulle | Réponse de type prépubertaire. Certaines anorexies mentales ou aménorrhées «psychogènes» |
| FSH, LH élevée | FSH et LH : Réponse +/- explosive | Hypogonadisme ovarien. Ménopause |
| FSH normale LH normale ou élevée | FSH: réponse normale LH: réponse Explosive | Syndrome des ovaires polykystiques |

Tableau 2 réponses au test LH-RH

6. Pathologies

a. Les troubles de la puberté chez la fille

1- La puberté précoce

- Puberté vraie: activation prématurée de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec augmentation du FSH et du LH

Causes : idiopathiques , atteinte cérébrale

- pseudo-puberté: indépendante de l'axe hypothalamo-hypophysaire , les ovaires restent immatures → œstradiol ↑ et LH ↓

causes: tumeur ovarienne ou surrénalienne ou une tumeur à hCG

2- La puberté retardée

Absence de signes cliniques de développement pubertaire à l'âge de 12 ans, et de règles à 15 ans. causes :

- retard de croissance
- hypogonadisme hypergonadotrope :
 - syndrome de turner (XO)
 - défaillance ovarienne primitive

b. les aménorrhées

Aménorrhée = absence prolongée de règles.

- Aménorrhée primaire chez la jeune fille de 17 ans ou plus qui n'a jamais eu ses règles.

- Aménorrhée secondaire chez la femme n'ayant pas eu ses règles depuis au moins trois mois (grossesse en 1)

Dues à une perturbation d'un maillon de la chaîne hypothalamo-hypophyso-gonadique.

Interrogatoire + examen clinique + examens complémentaires = diagnostic étiologique .

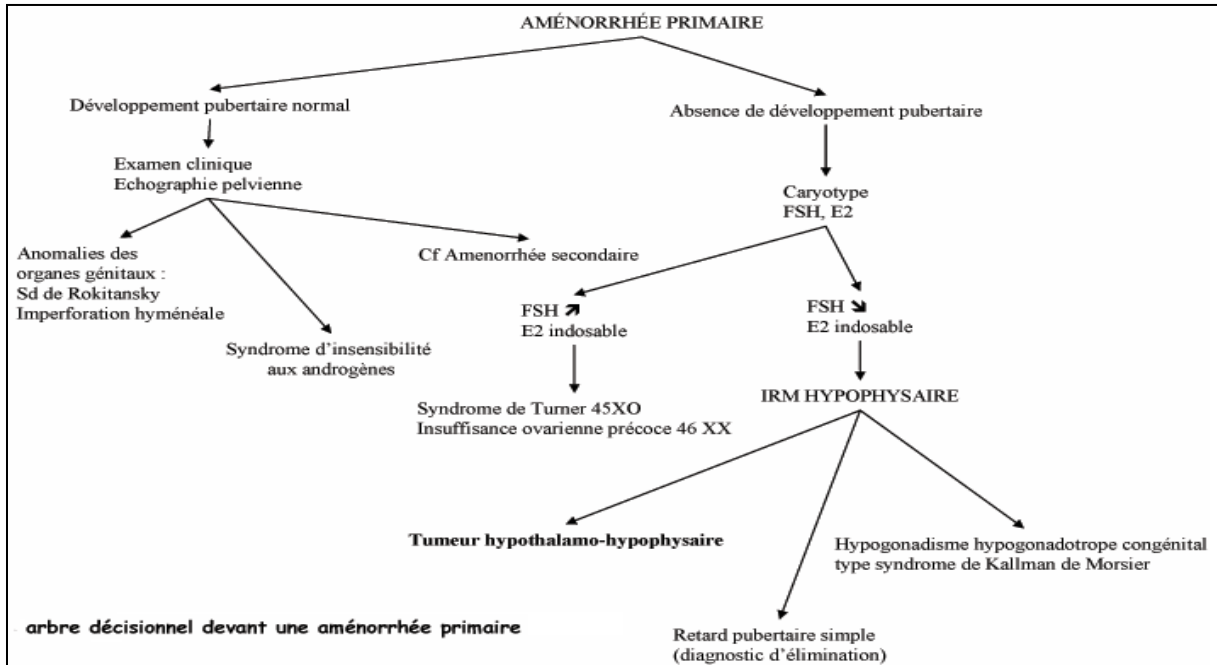


Figure 6 arbre décisionnel devant une aménorrhée primaire

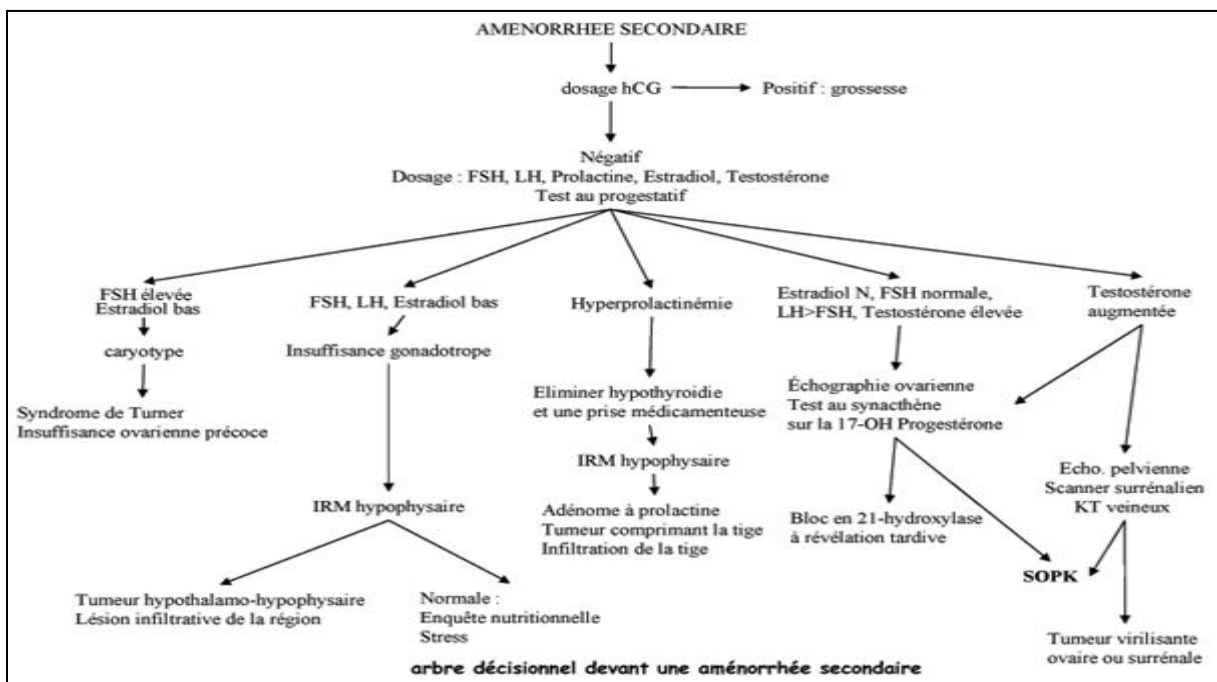


Figure 7 arbre décisionnel devant une aménorrhée secondaire