

# LES GONADES

**Dr ZAITER THAMER**  
**2019/2020**

**Cours de 4<sup>ème</sup> année pharmacie**

# **GENERALITES**

# **HORMONES STEROIDES**

# GENERALITES

## HORMONES STEROIDES

- 1/structure, nomenclature et classification
- 2/organes stéroïdogènes
- 3/ Biosynthèse
- 3/Transport
- 4/Catabolisme
- 5/ Exploration

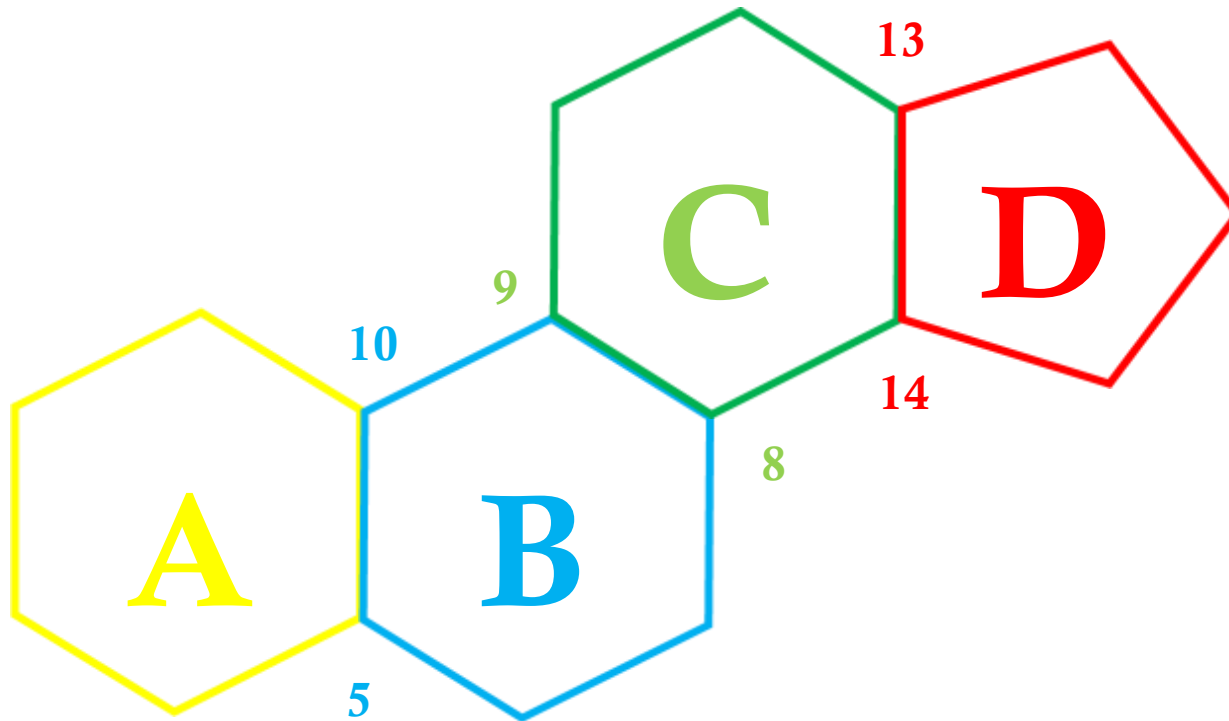
- Les stéroïdes de l'organisme sont nombreux et comprennent des molécules variées comme:
  - Le cholestérol
  - La vitamine D
  - Les sels biliaires
  - Les hormones stéroïdes
- Molécules lipidiques possédant une structure chimique de Base à 17 atome de carbones en quatre anneaux:
  - stérane** ou
  - cyclopentanoperhydrophénantrène**

# Hormones stéroïdes

- Ensemble d'hormones liposolubles dérivant du cholestérol
- découverts pour la plupart dans les années 30
- rôles : la reproduction, le métabolisme hydro électrolytique, l'inflammation .....
- Ce sont : les progestatifs, minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes, les œstrogènes et les androgènes
  - Origine métabolique
  - Messenger cellulaire
  - Mécanisme d'action

# I. structure, nomenclature et classification

- Précurseur: **cyclopentanoperhydrophénantrène**



Les hormones stéroïdes dérivent toutes du noyau stérane après

Fixation de radicaux oxygénés.

Fixation de chaînes latérales

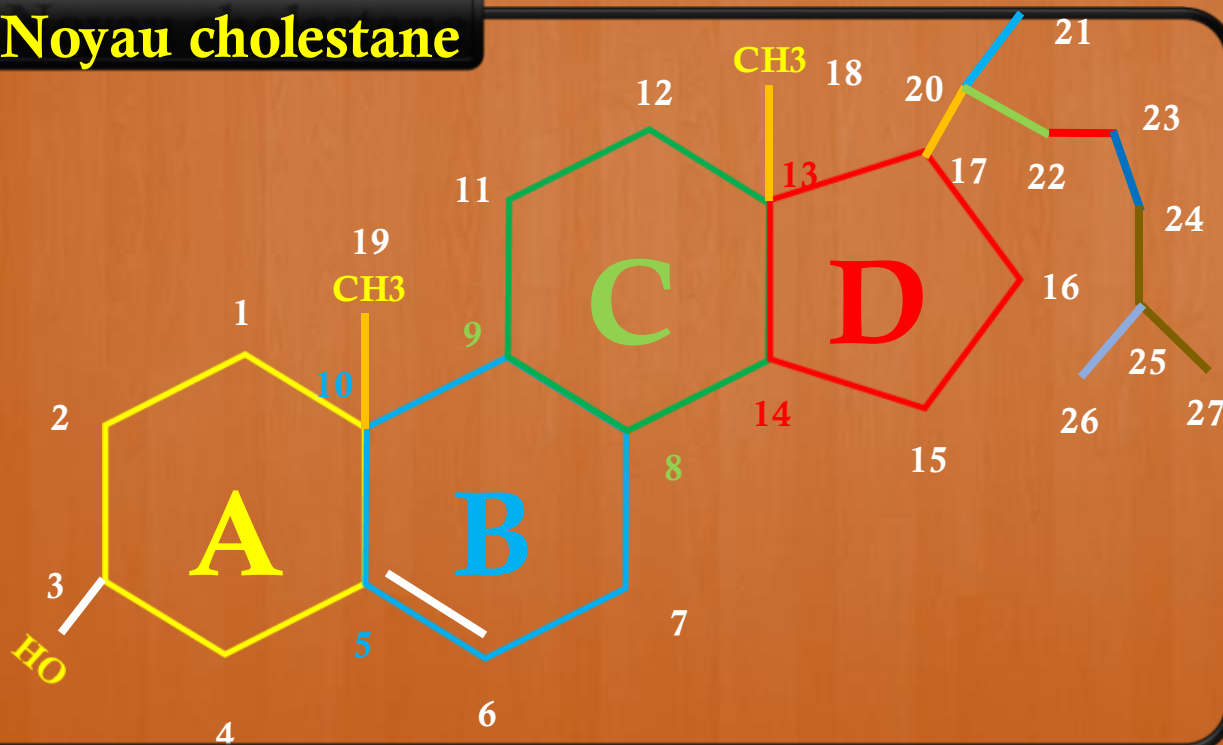
Désaturation.

# Classification des stéroïdes

Classe	Noyau de Base	Nombre de Carbone	Hormones Actives
Œstrogènes	<b>ESTRANE</b>	<u>C18</u>	Œstradiol
Androgènes	<b>ANDROSTANE</b>	<u>C19</u>	Testostérone
Progestins	<b>PRÉGNANE</b>	<u>C21</u>	Progestérone
Glucocorticoïdes	<b>PRÉGNANE</b>	<u>C21</u>	Cortisol
Minéralocorticoïdes	<b>PRÉGNANE</b>	<u>C21</u>	Aldostérone
Vitamine D	<b>CHOLESTANE</b>	<u>C27</u>	1.25 dihydroxycalciférol

# les hormones stéroïdes dérivées du noyau cholestane

## Noyau cholestane



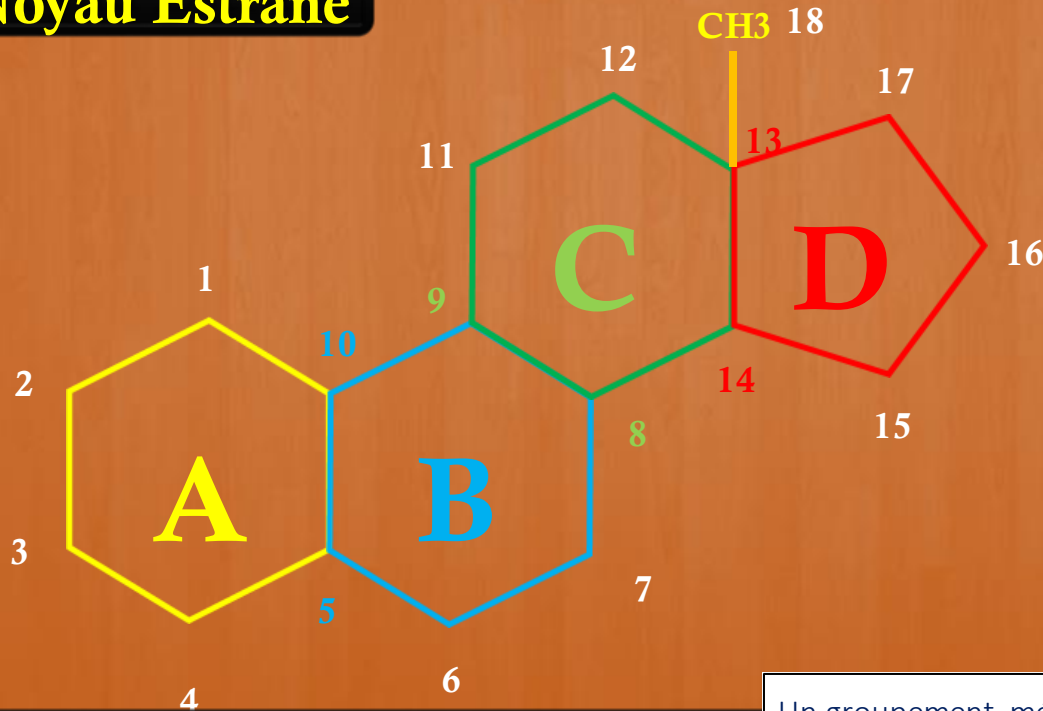
**Cholestérol**



# Les hormones stéroïdes dérivées du noyau estrane

1.

## Noyau Estrane



**œstrogènes**

Fonctions nécessaires à l'activité  
des œstrogènes

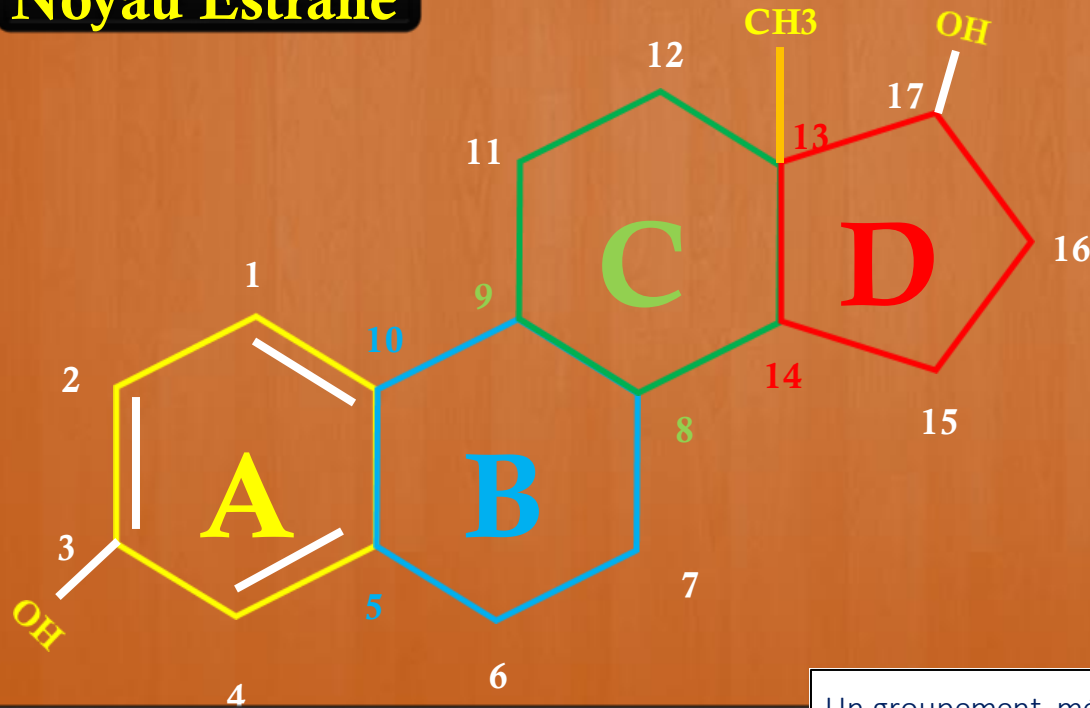
- le noyau aromatique (benzène)
- la fonction hydroxyle (OH) en C3

Un groupement méthyle en C13

# Les hormones stéroïdes dérivées du noyau estrane

1.

## Noyau Estrane



œstrogènes

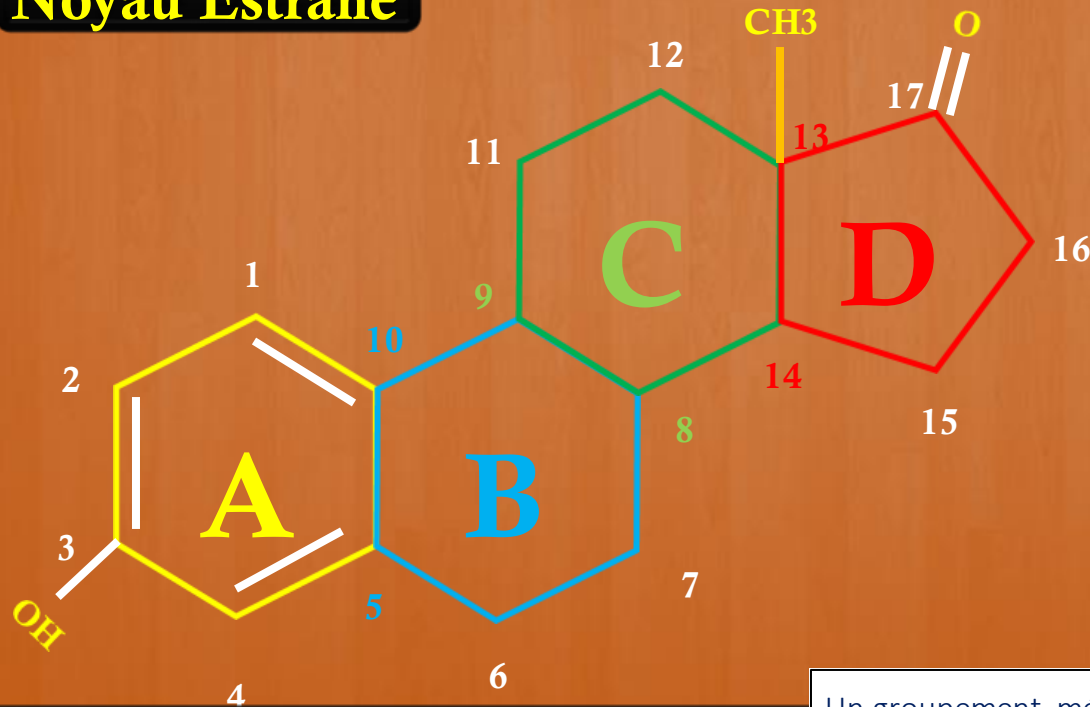
L'œstradiol(E2)

Un groupement méthyle en C13

# Les hormones stéroïdes dérivées du noyau estrane

1.

## Noyau Estrane



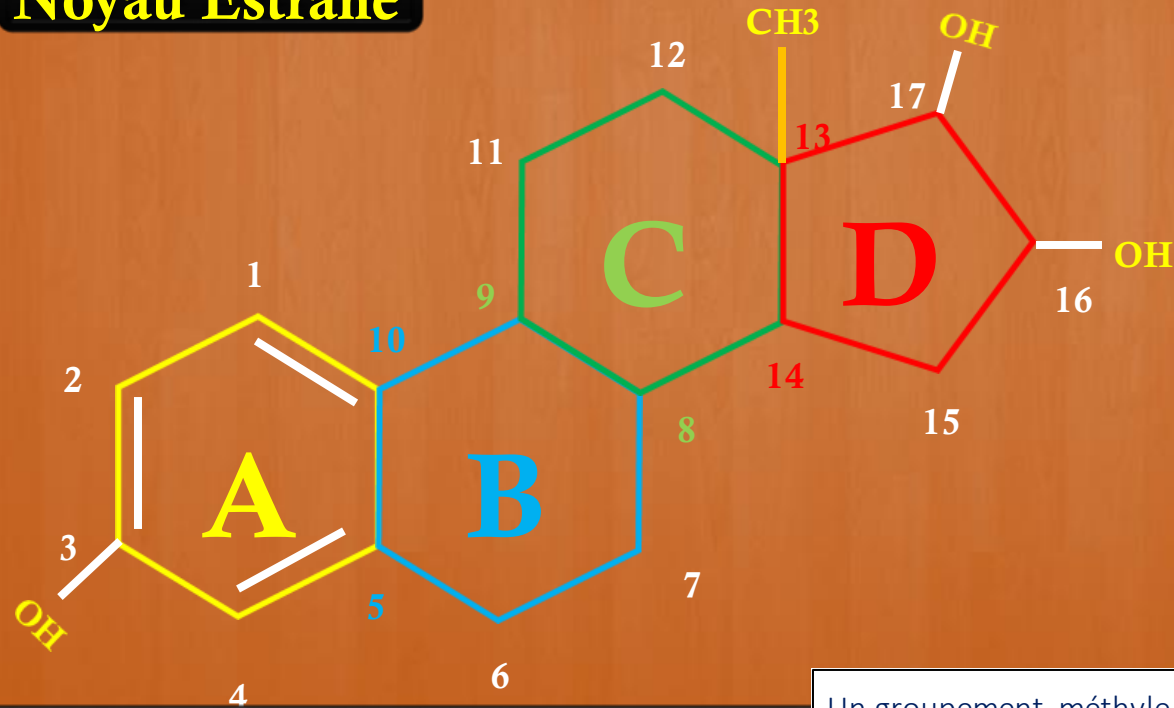
œstrogènes

L'œstrone (E1)

Un groupement méthyle en C13

# Les hormones stéroïdes dérivées du noyau estrane

## Noyau Estrane



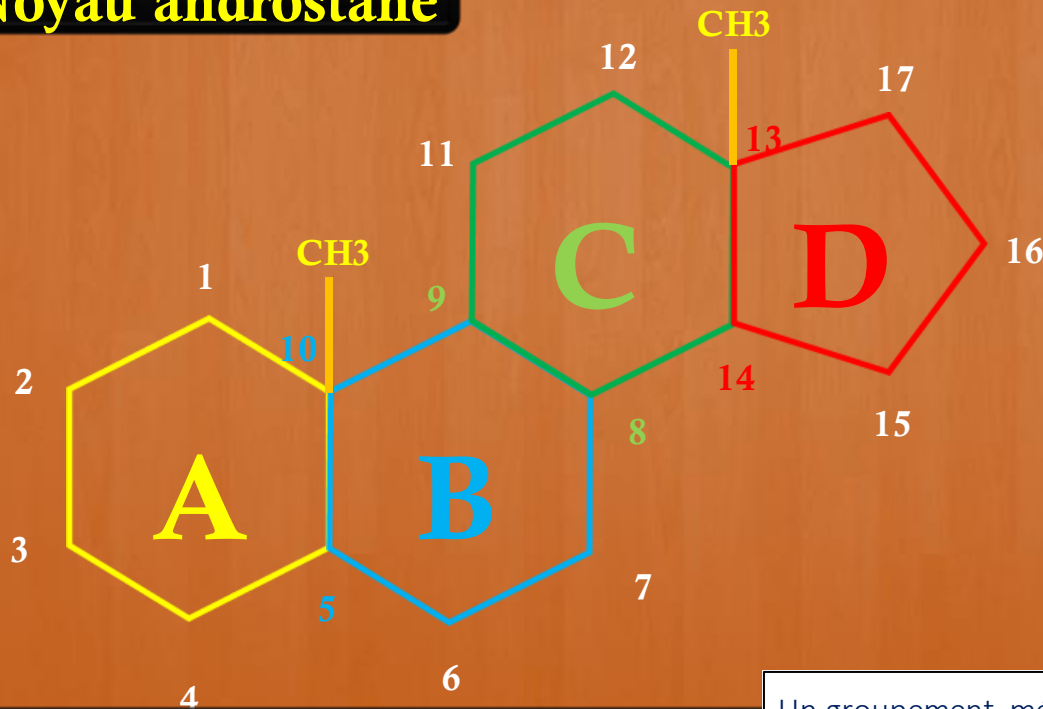
œstrogènes

L'oestriol (E3)

Un groupement méthyle en C13

# les hormones stéroïdes dérivées du noyau androstane

## Noyau androstane



**androgènes**

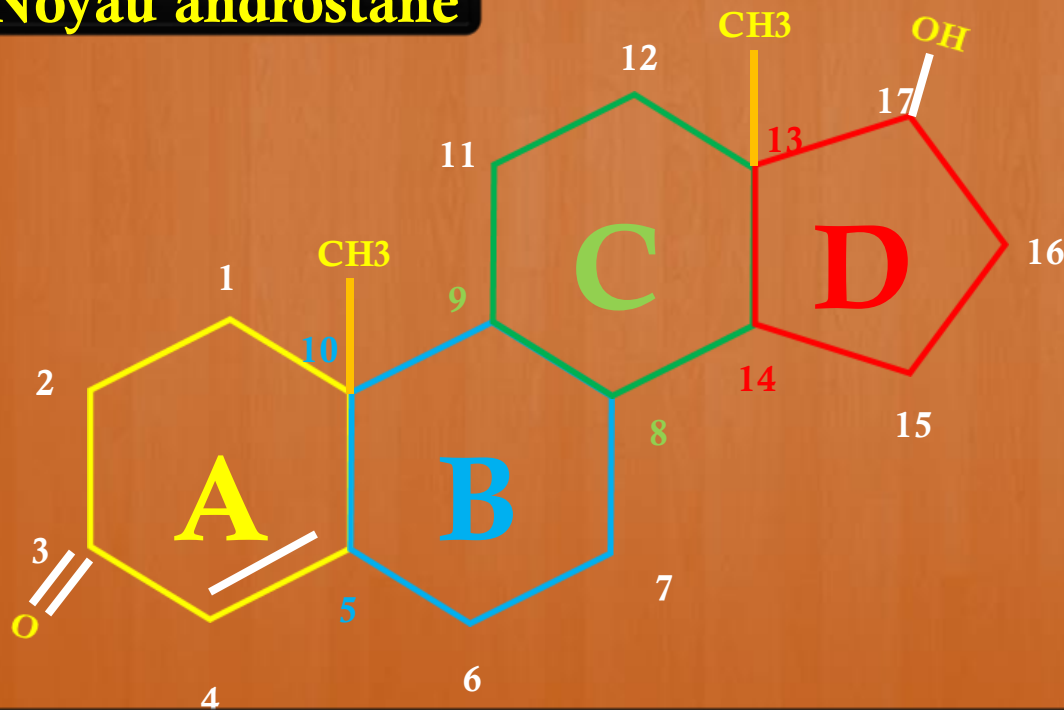
**Fonctions nécessaires à l'activité des androgènes**

- le noyau stéroïde est essentiel pour l'activité
- la fonction cétone(C=O) en C3
- la double liaison en C4 – C5

Un groupement méthyle en C13 et C10

# les hormones stéroïdes dérivées du noyau androstane

## Noyau androstane

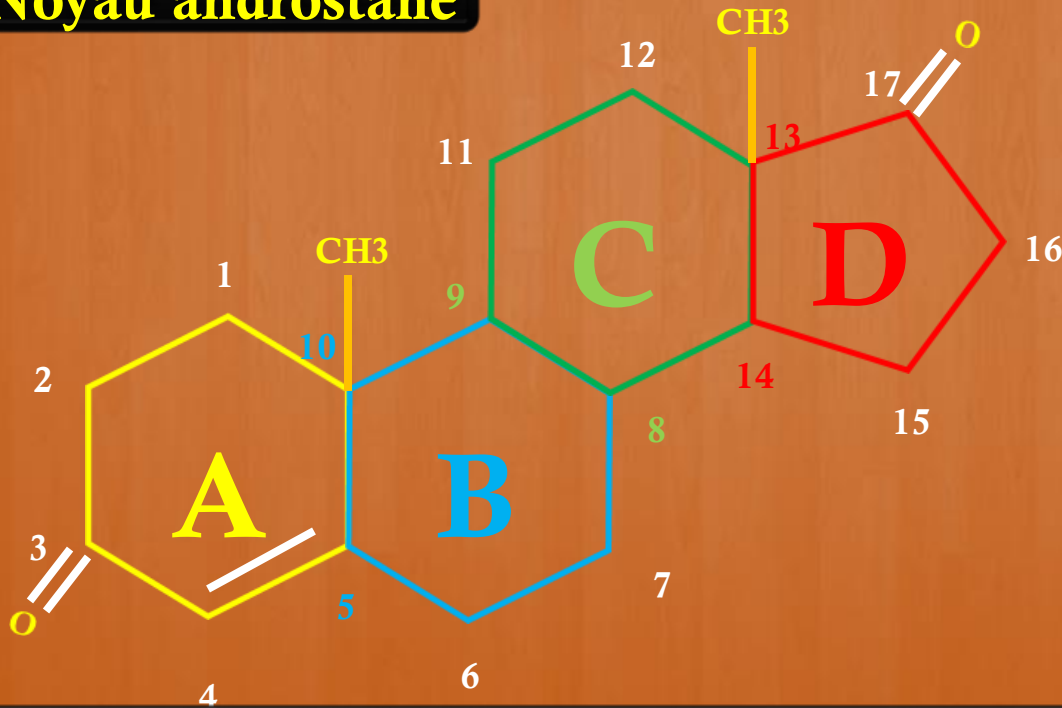


androgènes

testostérone

# les hormones stéroïdes dérivées du noyau androstane

## Noyau androstane

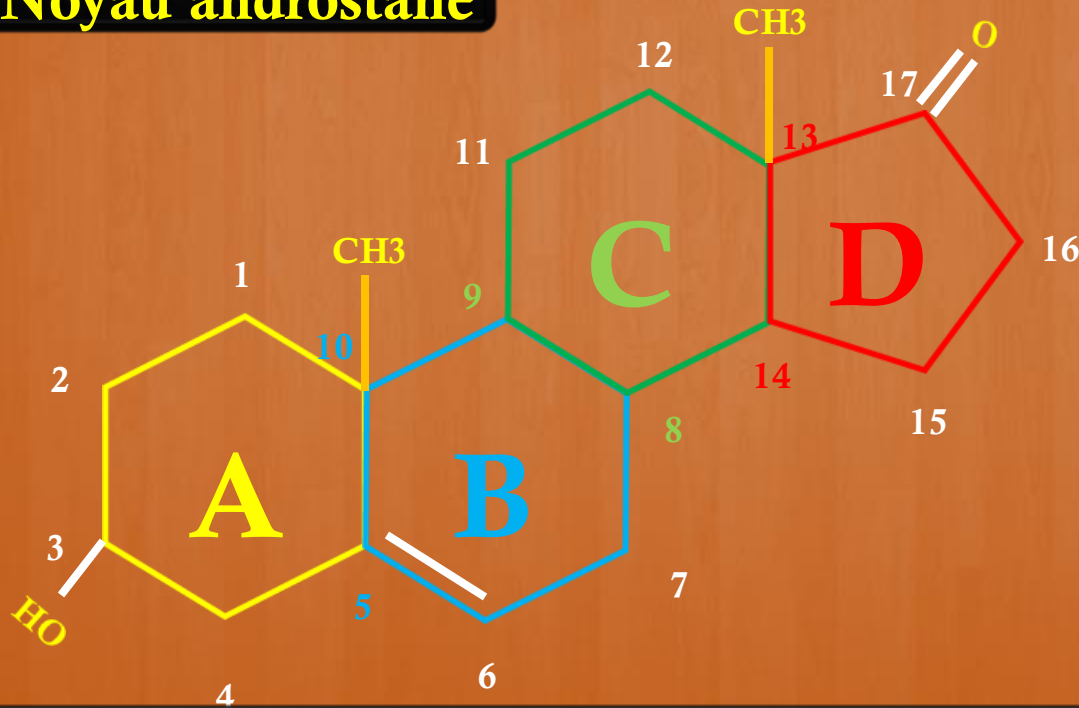


androgènes

Androstène -dione

# les hormones stéroïdes dérivées du noyau androstane

## Noyau androstane



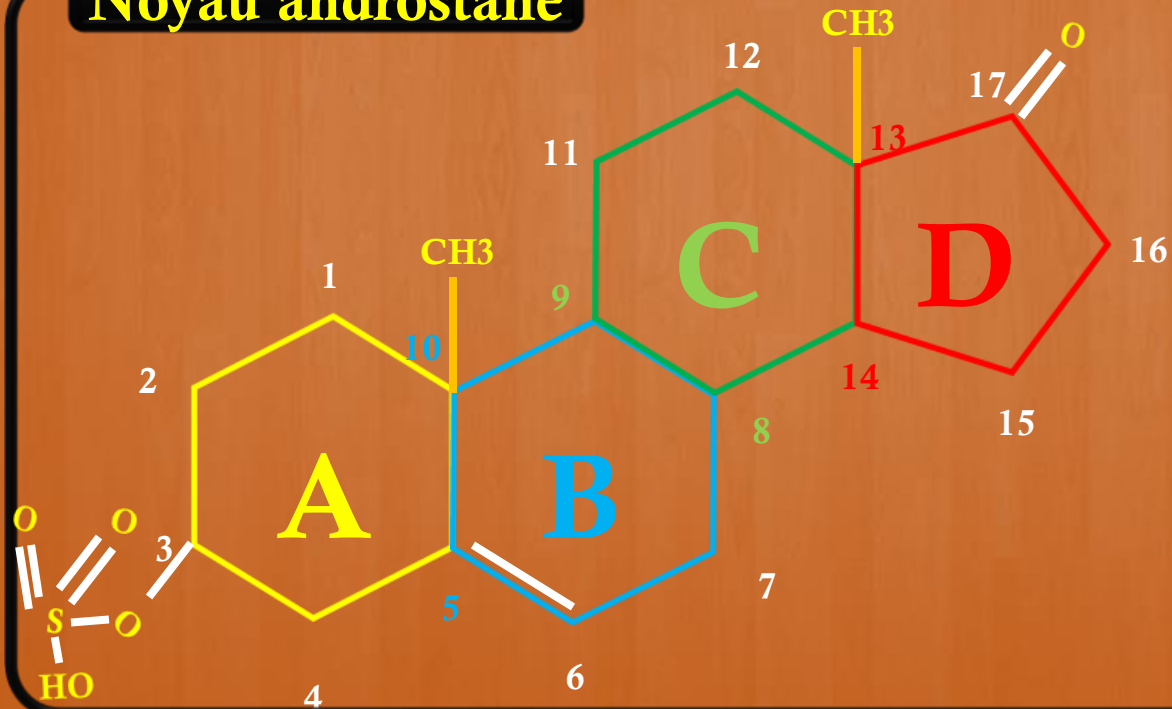
**androgènes**

DHEA  
=  
désydro-épiandrostéone



# les hormones stéroïdes dérivées du noyau androstane

## Noyau androstane

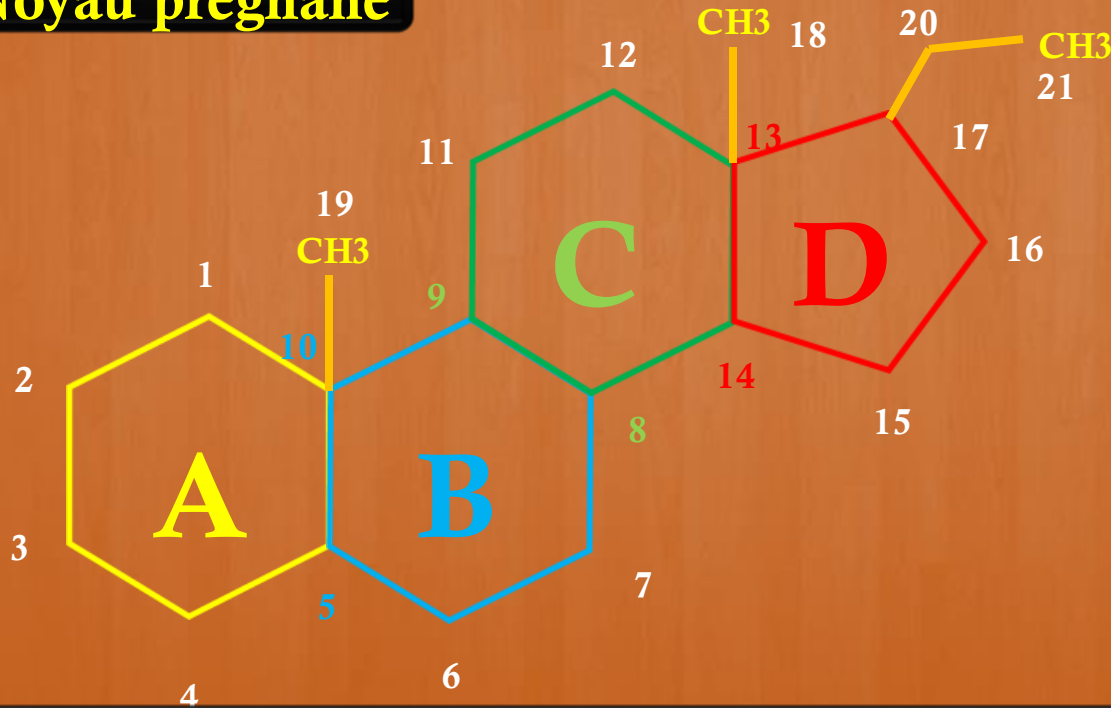


**androgènes**

Sulfate DHEA  
=  
déhydro-épiandrostérone

# les hormones stéroïdes dérivées du noyau prégnane

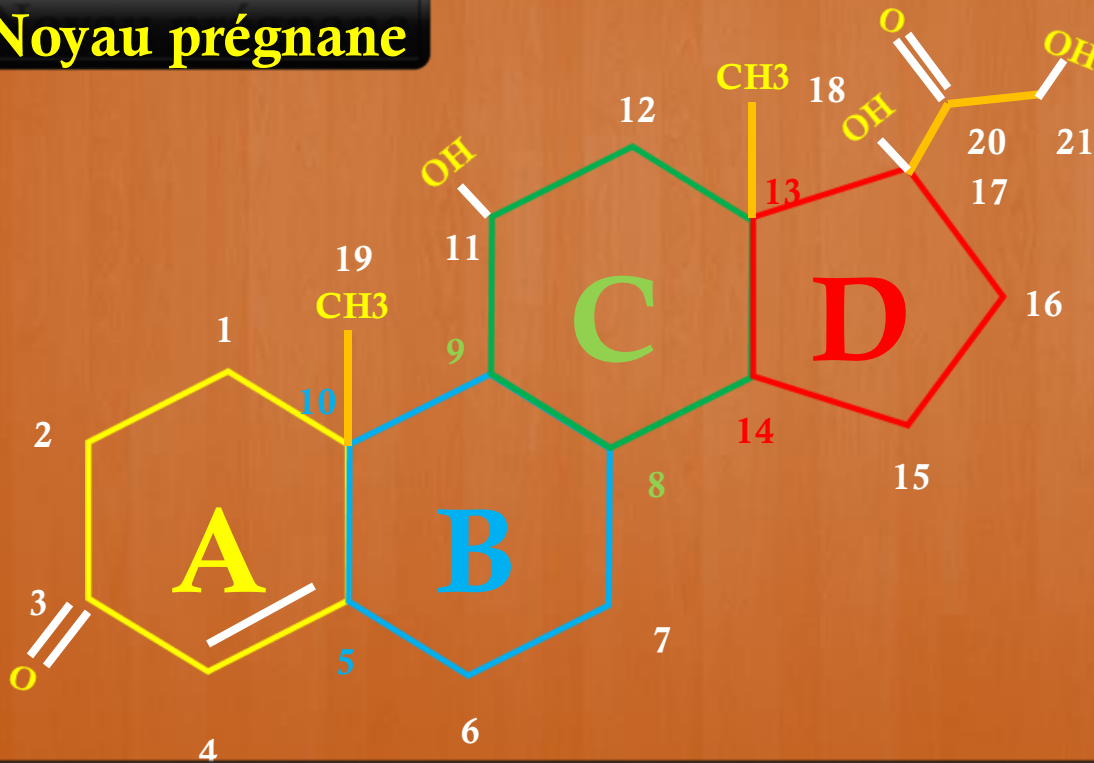
## Noyau prégnane



**Progestérone**  
**cortisol**  
**aldostérone**

# les hormones stéroïdes dérivées du noyau prégénane

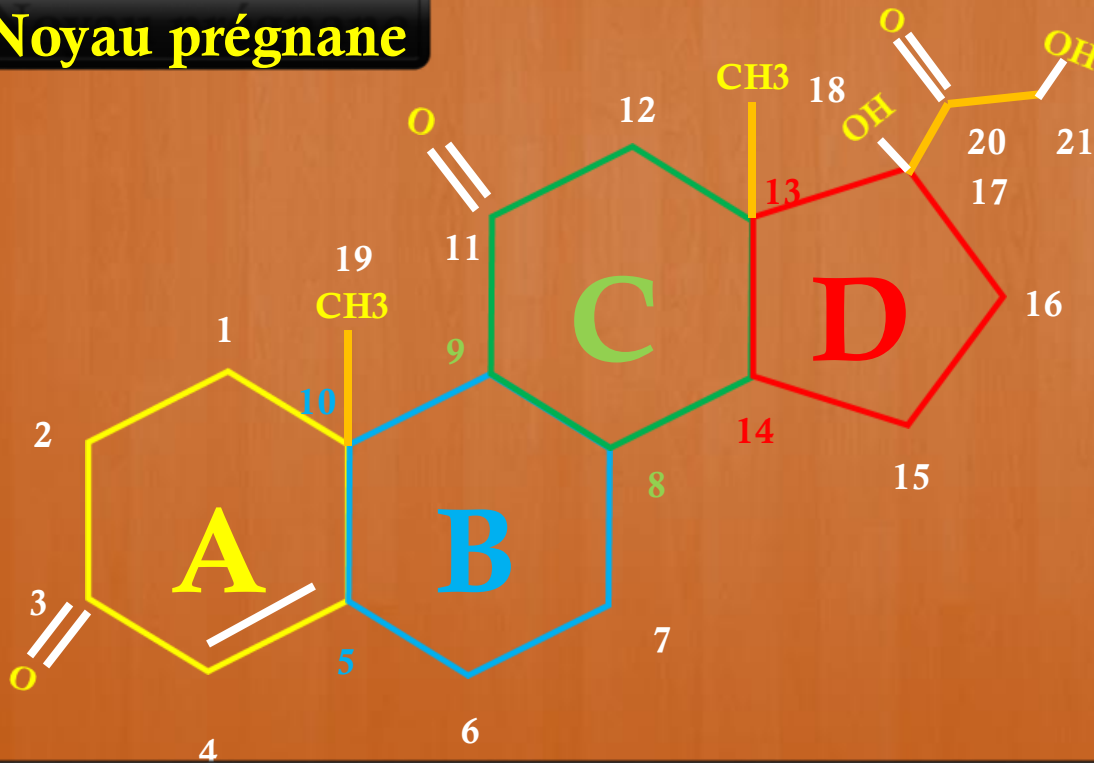
Noyau prégénane



Cortisol

# les hormones stéroïdes dérivées du noyau prégnane

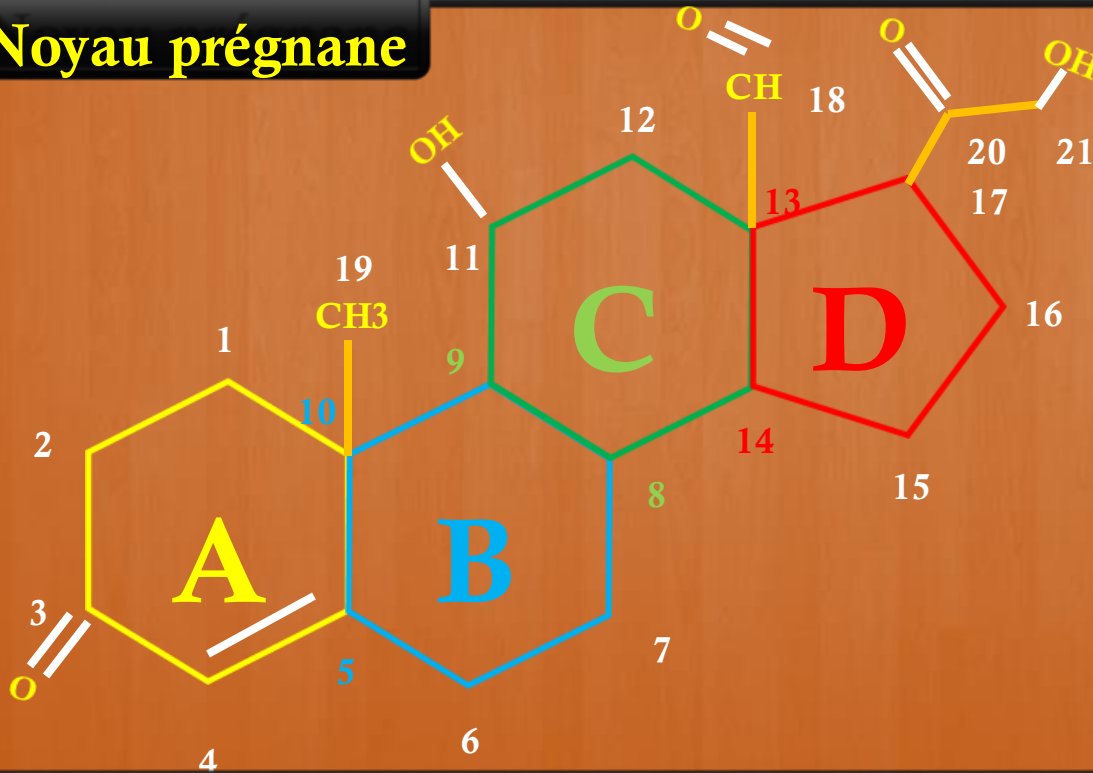
## Noyau prégnane



Cortisone

# les hormones stéroïdes dérivées du noyau prégnane

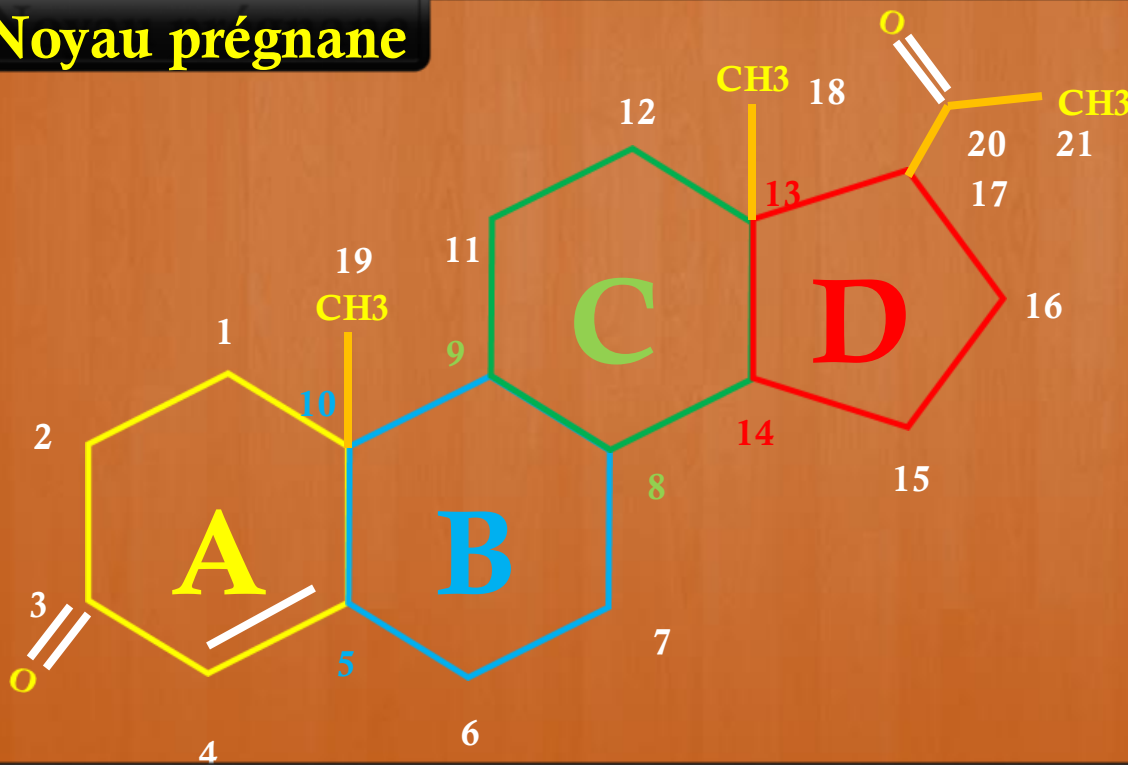
Noyau prégnane



Aldostérone

# les hormones stéroïdes dérivées du noyau prégnane

Noyau prégnane



Progestérone

# ORGANES STEROIDOGENES :

1. Cortico surrénales
2. Les gonades : ovaires et testicules
3. Placenta
4. Cerveau
5. Tissu adipeux

## 2 / GONADES

**OVAIRES**

**TESTICULES**



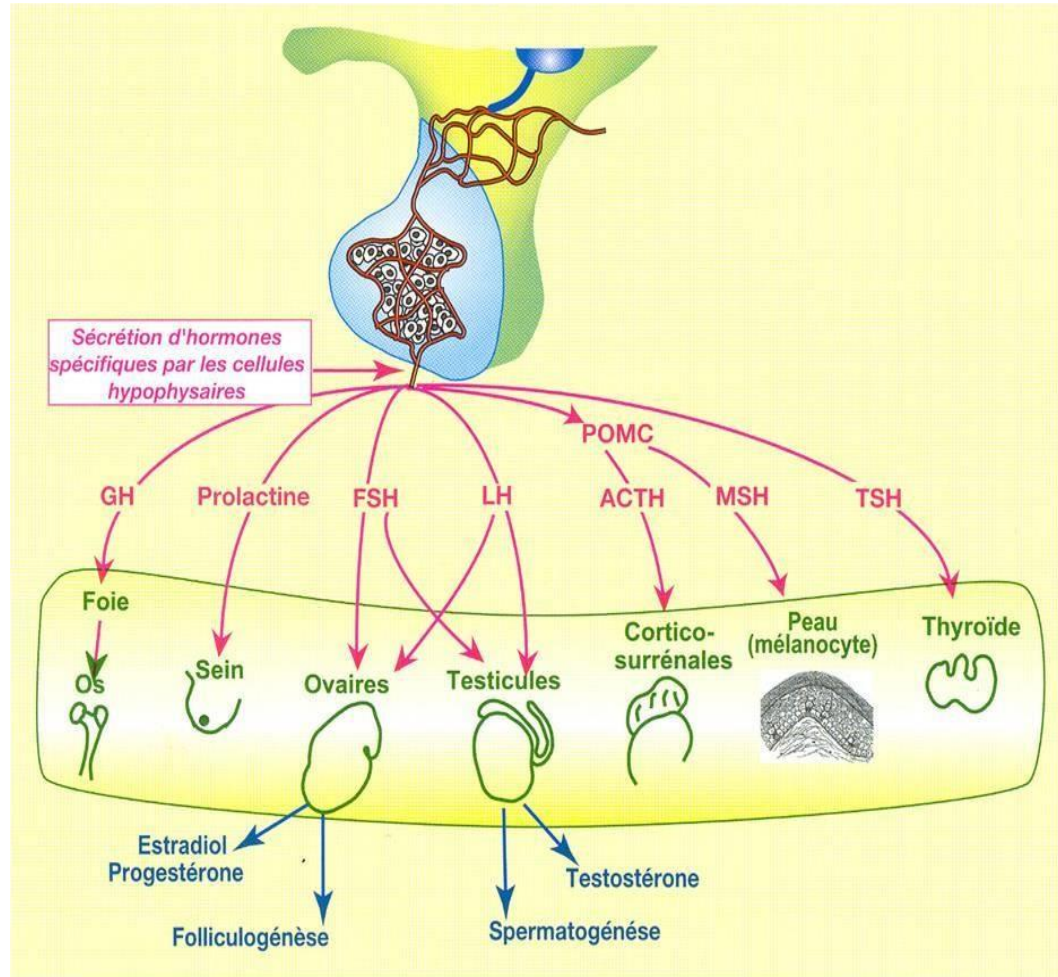
# ORGANES STEROIDOGENES

**Tout ces organes possèdent l'équipement enzymatique nécessaire à la synthèse de la plupart des stéroïdes hormonaux.**

**Cependant, selon l'organe considéré, la synthèse de telle ou telle hormone s'effectue préférentiellement.**

**Remarque: le placenta est incapable de synthétiser le cholestérol**

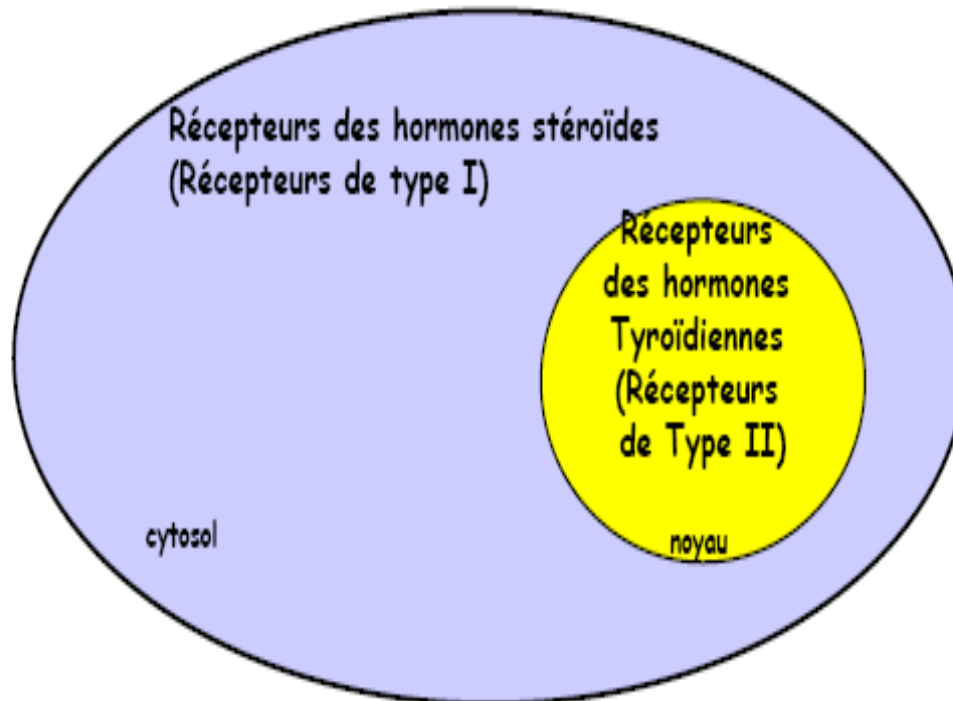
# Systeme hypothalamo-hypophysaire des hormones stéroïdes



Les récepteurs des hormones stéroïdiennes se trouvent dans le cytosol.

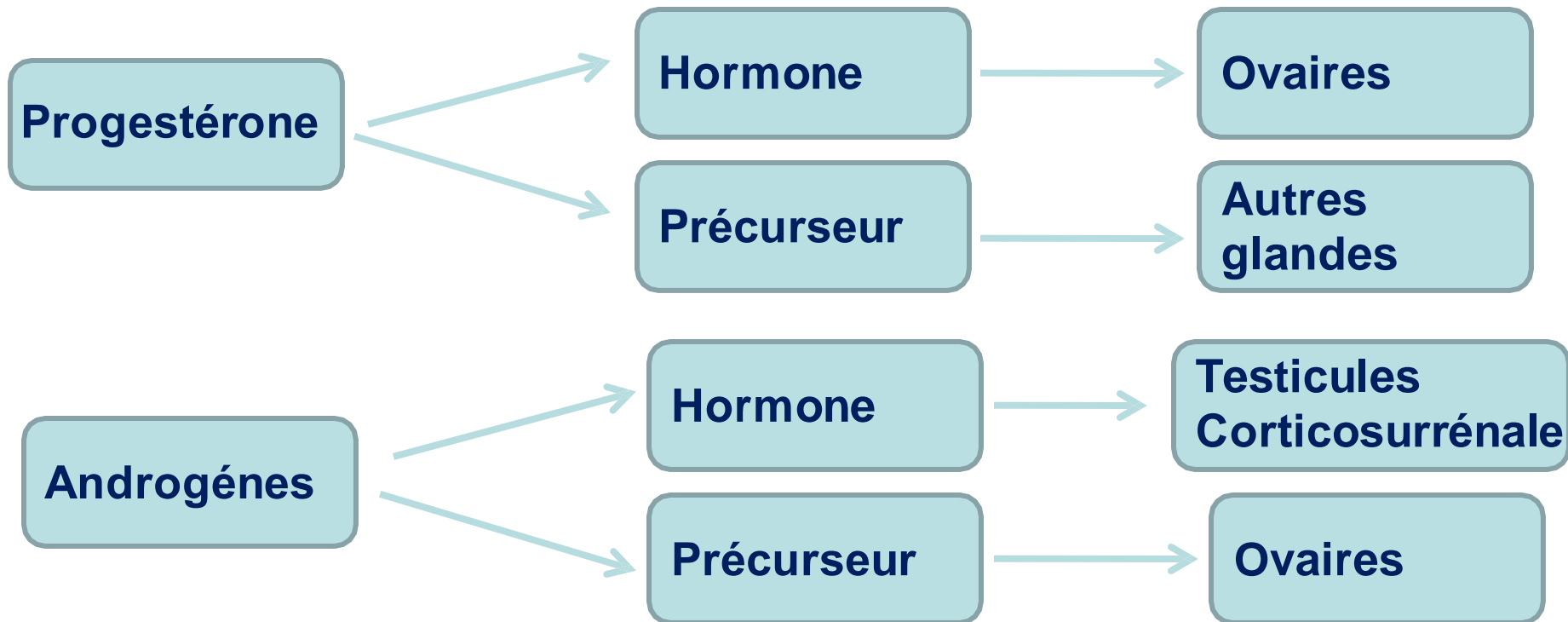
C'est l'interaction avec l'hormone qui leur permettent d'être transloqués vers le noyau où ils activeront la transcription de gènes présentant un « HRE » (Hormone Responsive Element) palindromique.

Les récepteurs des hormones thyroïdiennes se trouvent, même en absence d'Hormone, dans le noyau, déjà positionnés sur le HRE.

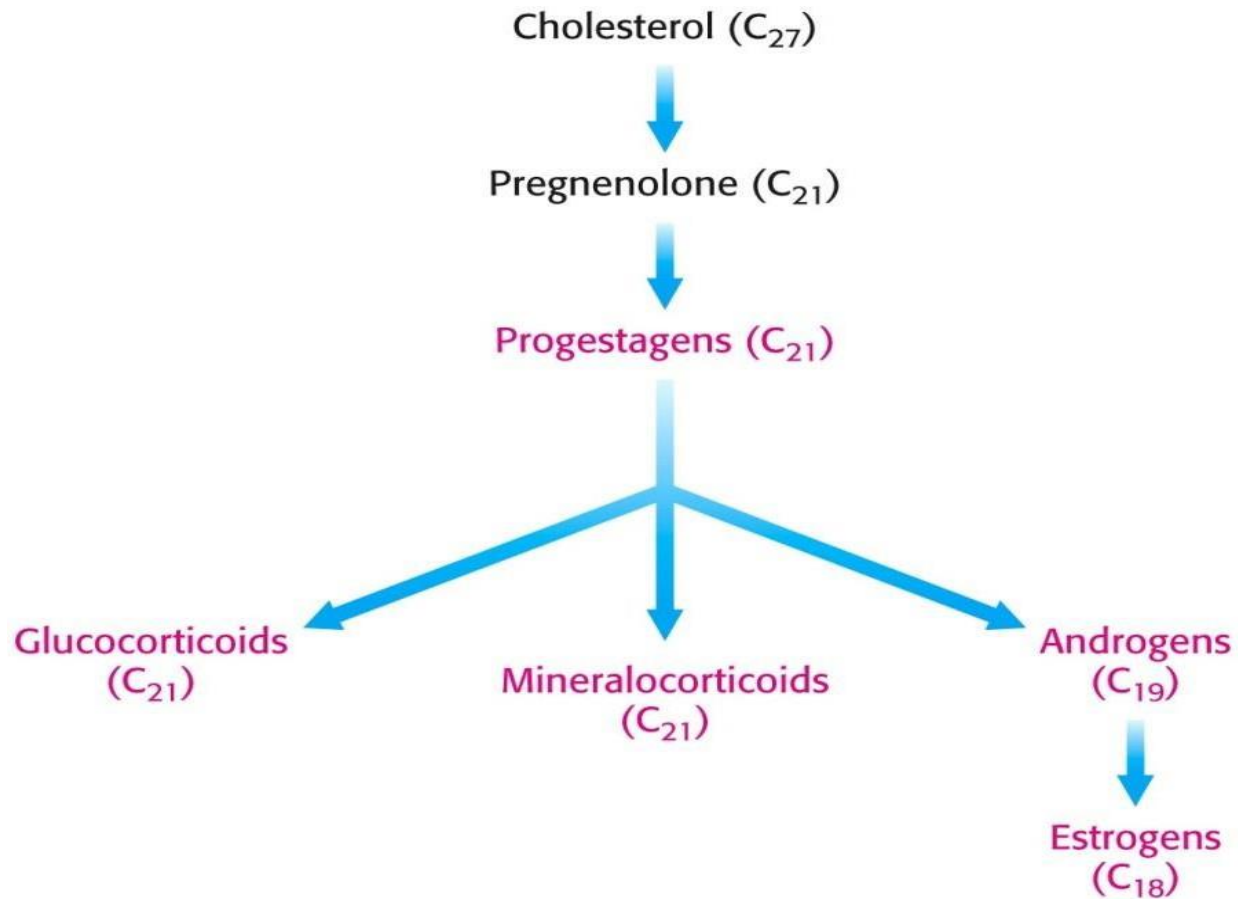


## Remarque: Un stéroïde

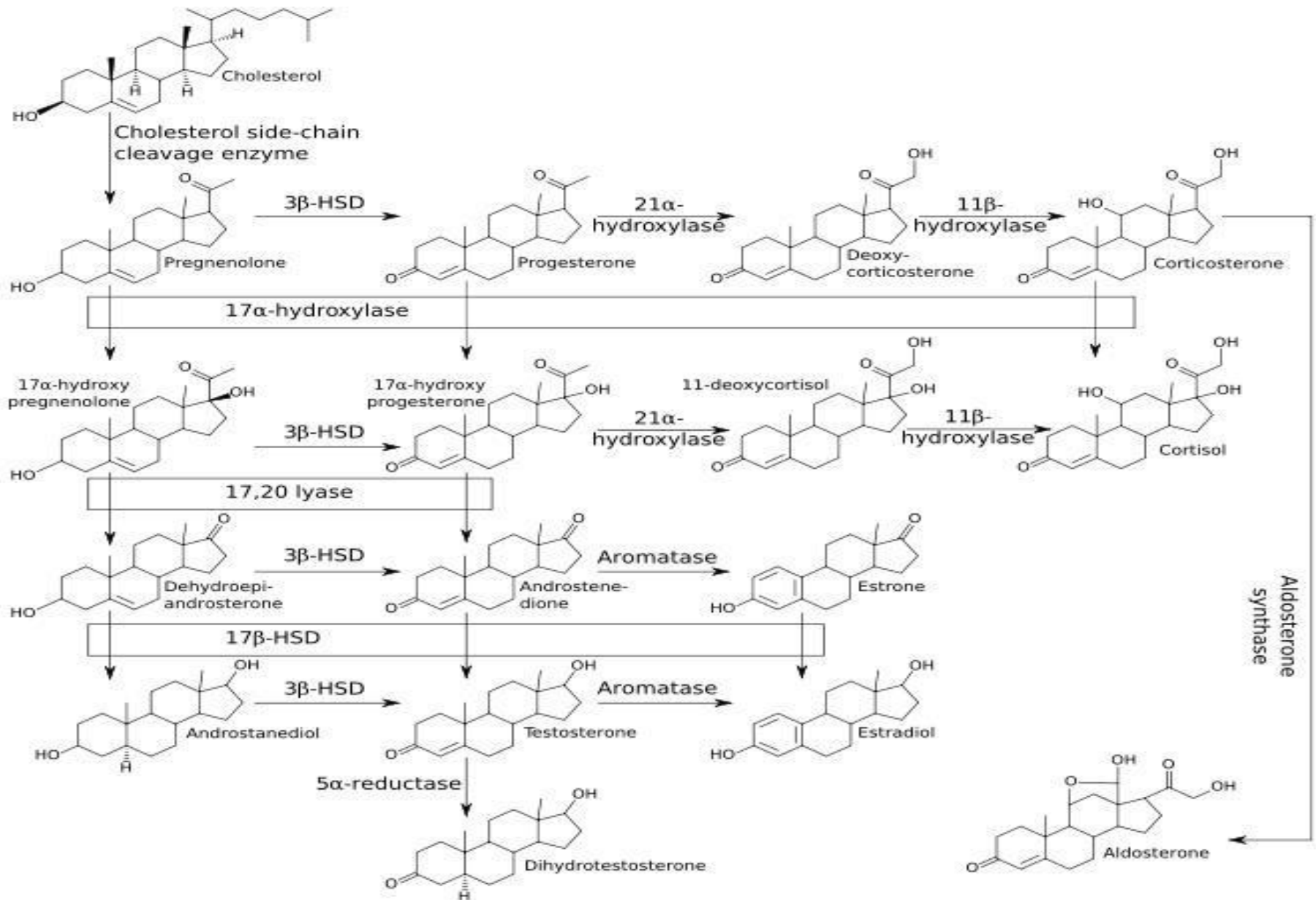
- Peut être précurseur dans une glande et hormone dans une autre glande:



# Biosynthèse des hormones stéroïdes:



# Voies de synthèse des stéroïdes



## II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

On a 3 grands groupes d'hormones stéroïdes :

### 1) Hormones sexuelles de nature stéroïdes

3 sous groupes

✓ Androgènes C19

✓ Estrogènes C18

✓ Progestagènes C21

1) Glucocorticoïdes C21

2) Minéralocorticoïdes C21

# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogénèse)

## 1. Lieu de synthèse

Leurs principaux sites de production sont :

1. Testicules
2. Ovaire
3. Corticosurrénale
  - Zone glomérulée
  - Zone fasciculée
  - Zone réticulée

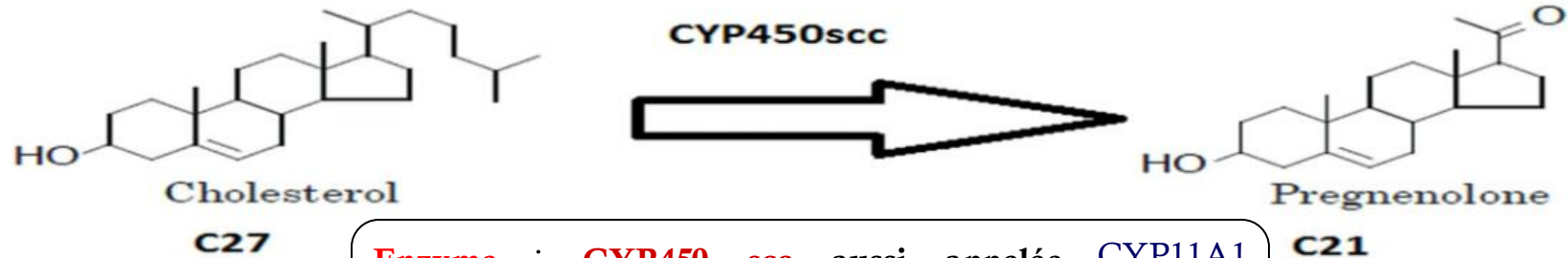


# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogénèse)

## 2. Etape commune

### Biosynthèse de la prégnenolone (C21)

C21: noyau prégnane

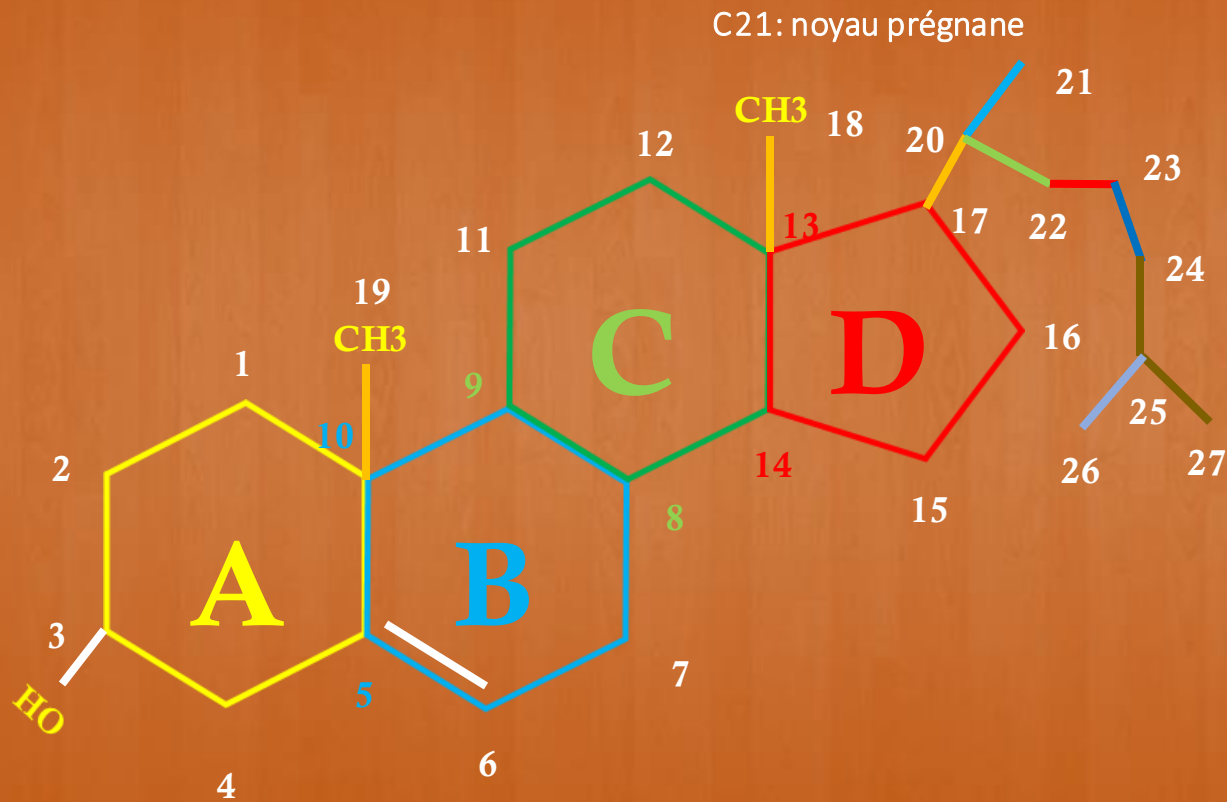


**Enzyme** : **CYP450 scc** aussi appelée **CYP11A1**  
EC 1.18.1.6 possédant 3 activités enzymatiques:  
**20 hydroxylase, 22 hydroxylase, et 20-22 desmolase**  
**Localisation tissulaire** : cortex surrénalien, thèque interne  
de l'ovaire, cellule de Leydig des testicules, les cellules  
gliales (cerveau)  
**Localisation cellulaire**: membrane mitochondriale interne

Cette réaction a lieu en 2 étapes : deux hydroxylation en C20 et C22  
suivie du clivage de la chaîne latérale entre C20 et C22.

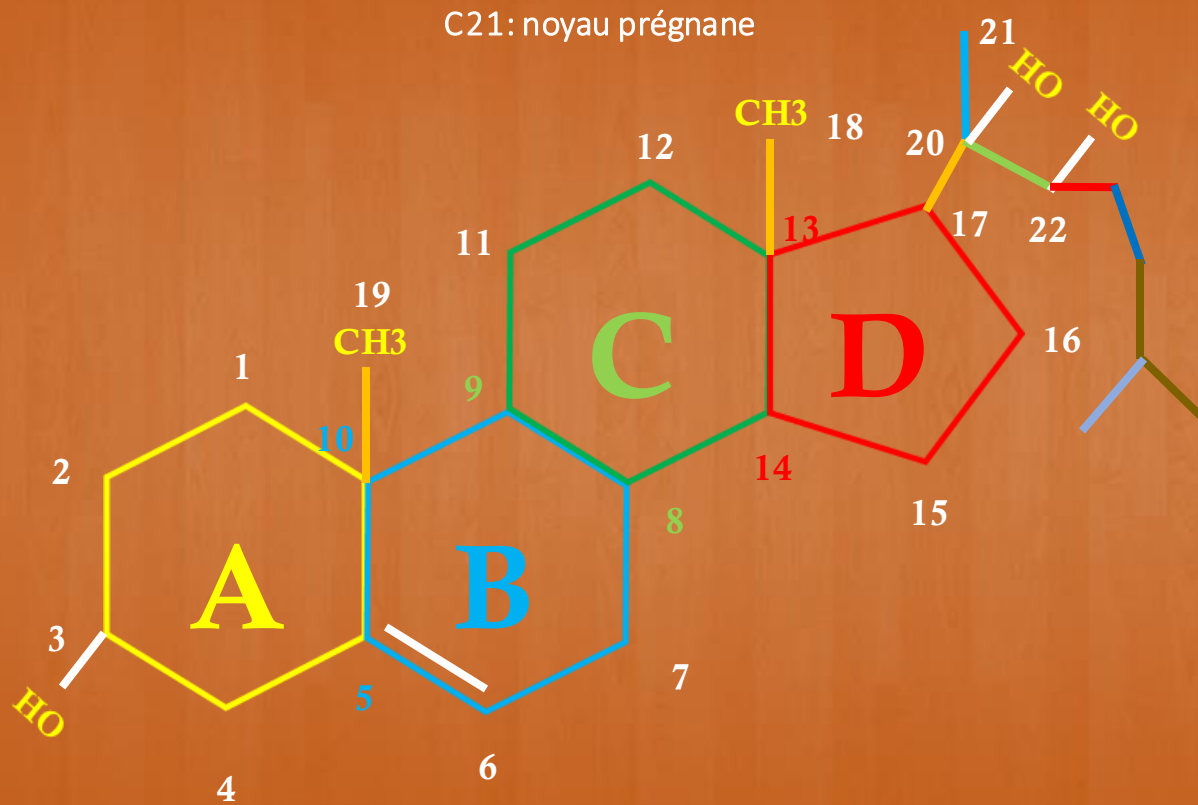
# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

## Biosynthèse de la prégnenolone (C21)



# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogénèse)

## Biosynthèse de la prégnenolone (C21)

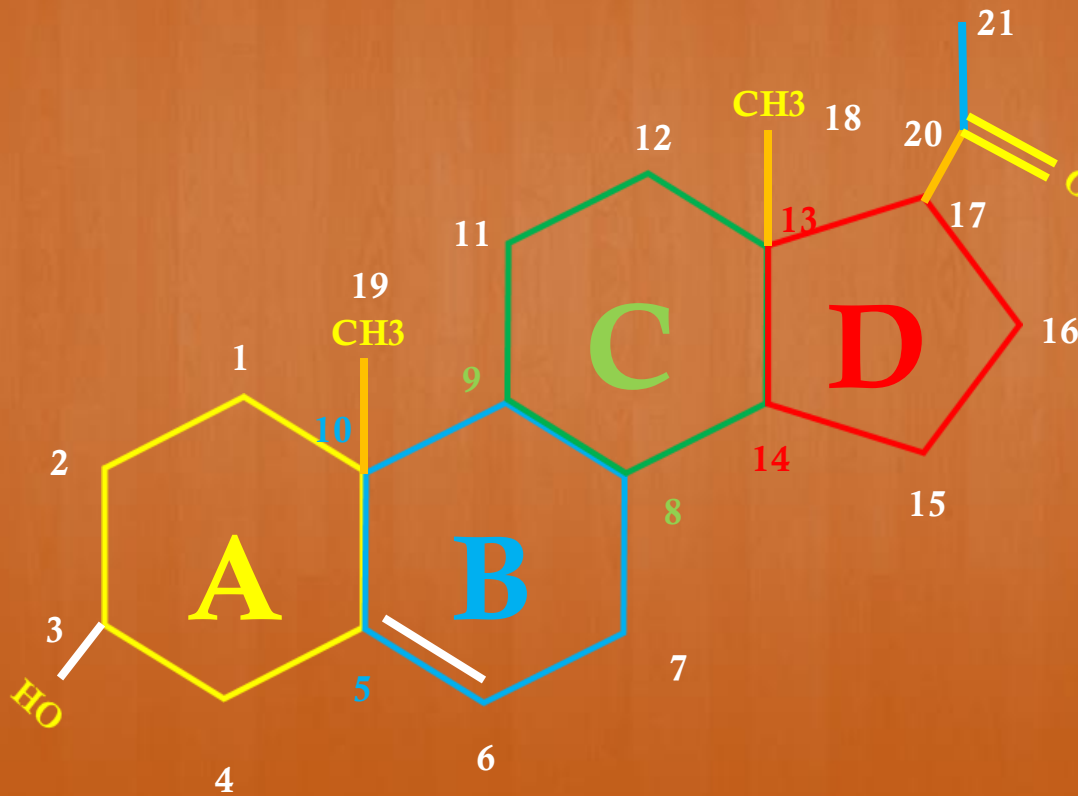


# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

## II Biosynthèse des hormones Stéroïdes

### Biosynthèse de la prégnenolone (C21)

C21: noyau prégnane



# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

## Biosynthèse de la prégnenolone (C21)

C21: noyau prégnane

- ❖ **Réaction Irréversible**
- ❖ **Siège majeur de la régulation de la stéroïdogénèse**
- ❖ Réaction commune à la synthèse de toutes les hormones stéroïdes

# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogénèse)

## 3. Origine et adressage du cholestérol

C21: noyau prégnane

### Origines du cholestérol

1) **cholestérol hépatique** transporté par les **LDL**,  
et **HDL** (95% du cholestérol utilisé dans la  
stéroidogénèse)

# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogénèse)

## 3. Origine et adressage du cholestérol

C21: noyau prégnane

### Origines du cholestérol

2) **Stock intracellulaire de cholestérol** dans les **gouttelettes lipidiques** (5% du cholestérol utilisé dans **la stéroidogénèse**), ce cholestérol est estérifié il subit l'action de l'Hormone sensitive lipase(HSL) cytosolique pour donner du **cholestérol libre**.

# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogénèse)

## 3. Origine et adressage du cholestérol

C21: noyau prégnane

### Origines du cholestérol

3) **synthèse de novo au niveau des tissus stéroidogènes (<1%,négligable).**



## II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogénèse)

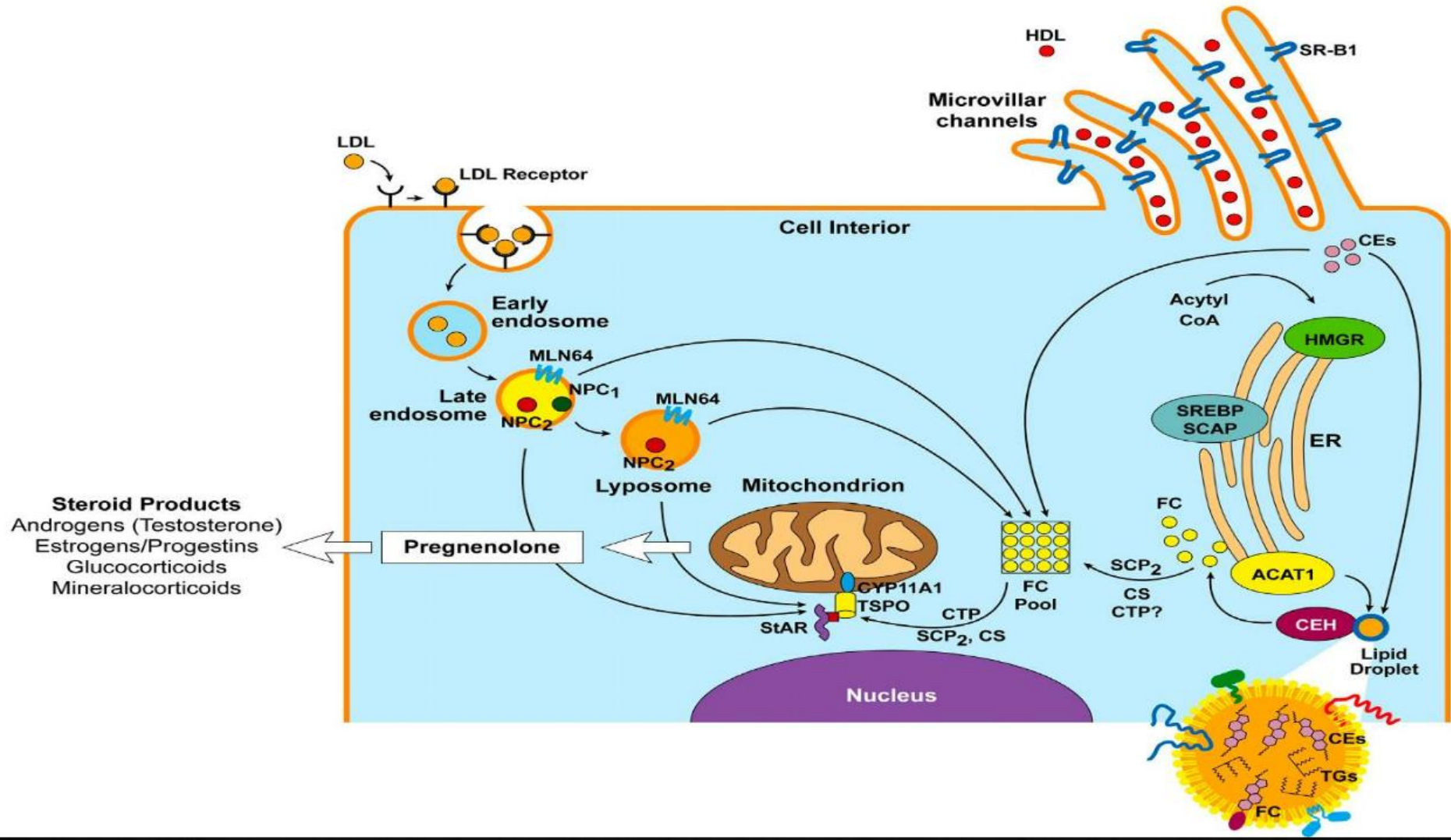
### Origines du cholestérol

#### Biosynthèse de la prégnenolone (C21)

La **première réaction de la stéroidogénèse** est **mitochondrial**, le cholestérol doit donc y être transporté.

**Étape limitante, siège de régulation de la stéroidogénèse**

# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)



## II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

### 4. Différentes Types de réaction

Les réaction qui suivent sont principalement :

- ✓ **Réaction d'isomérisation** de la double liaison qui passe de C 5-6 à C4-5 catalysé par  $\Delta$  4-5 **Isomérase**.
- ✓ **Réactions d'hydroxylation** catalysées par des hydroxylase en présence **d'O<sub>2</sub>** et de **NADPH, H<sup>+</sup>**
- ✓ **Réactions de coupure de liaison carbone-carbone** catalysées par **des lyases**

## II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogénèse)

### *7. Biosynthèses des hormones sexuelles de nature stéroïde*

On y retrouve :

#### ❖ Androgènes C19

- ✓ Dehydroepiandrosterone, Dehydroepiandrosterone-sulfate
- ✓ Androstenedione, Androstenediol
- ✓ Testostérone, Dihydrotestostérone

#### ❖ Estrogènes C18 (estrone, estrone sulfate, estradiol, estriol)

#### ❖ Progestérone C21

# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

## 7. Biosynthèses des hormones sexuelles de nature stéroïde

### Gonades

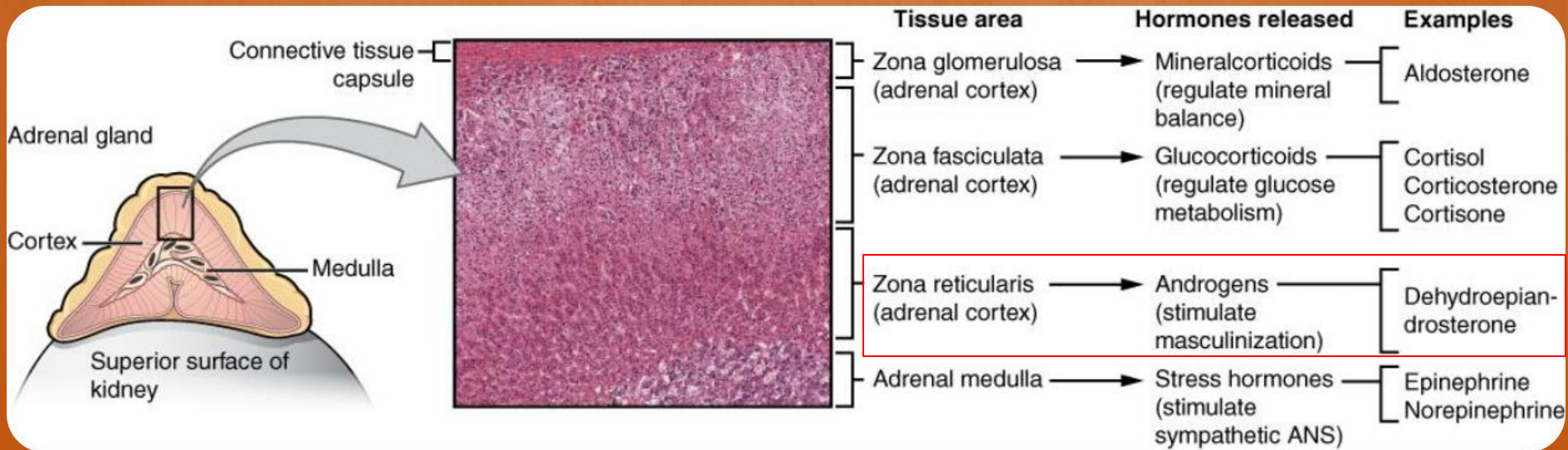
- Ovaire (les cellules de la thèque interne, les cellules de la granulosa)
- Testicule (les cellules Leydig, les cellules de Sertoli)
- Zone réticulé de la corticosurrénale : pour les 2 sexes
- Placenta

# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

## 7. Biosynthèses des hormones sexuelles de nature stéroïde

### 7.1. Androgène surrénaliens

Les androgènes sont synthétisés essentiellement dans la **zone réticulée** du **cortex des glandes surrénales**



# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

## 7.1. Androgène surrénaliens

1

réticulum endoplasmique lisse

$H_2O + NADP$

17  $\alpha$  Hydroxy

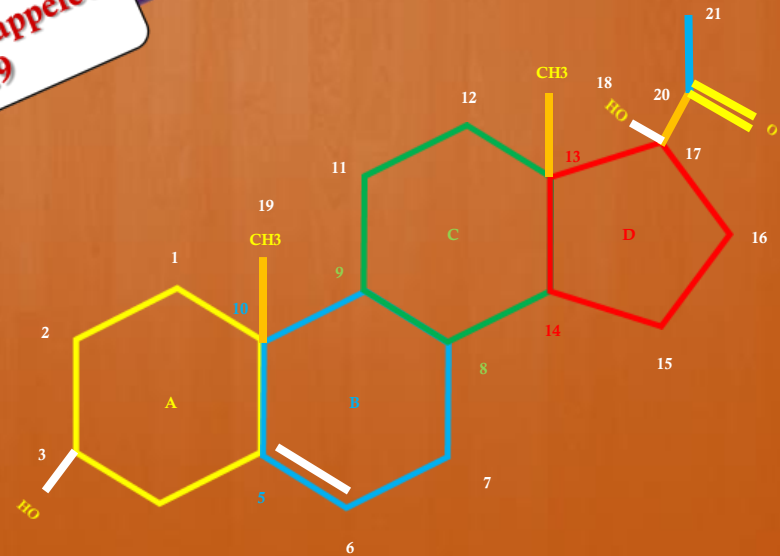
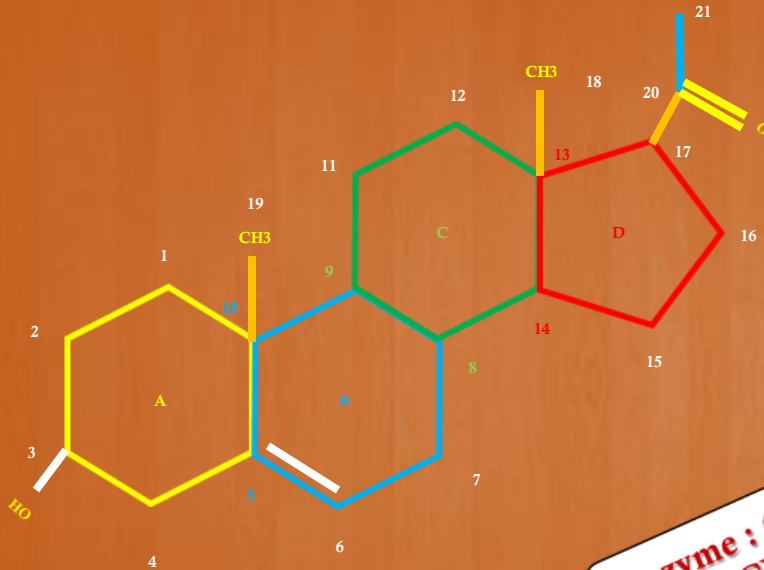
Prégnénolone

Enzyme : CYP450 C17 $\alpha$  aussi appelée CYP17A1 EC 1.14.99.9

Prégnénolone

$O_2 + NADPH, H^+$

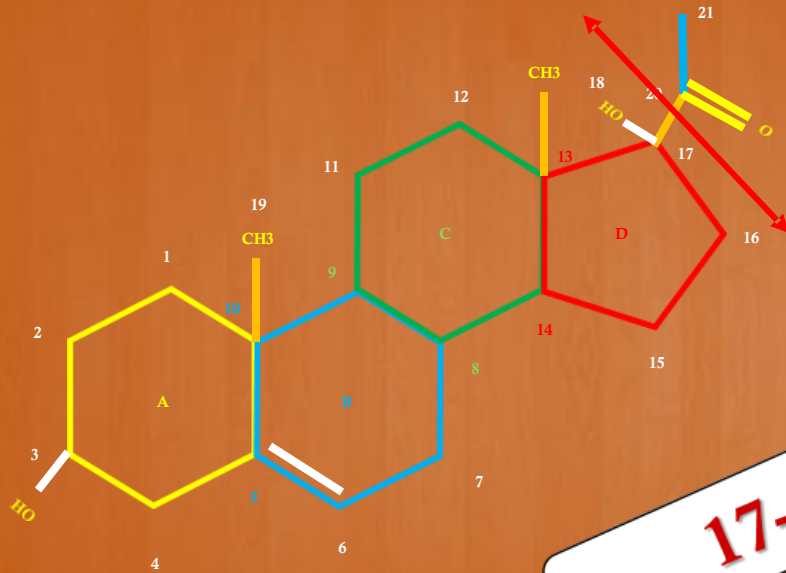
**Localisation tissulaire :** cortex surrénalien, thèque interne de l'ovaire, cellule de leydig des testicules, les cellules gliales (cerveau)



# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogénèse)

## 7.1. Androgène surrénaliens

2



17  $\alpha$  Hydroxy

**Prégnénolone**

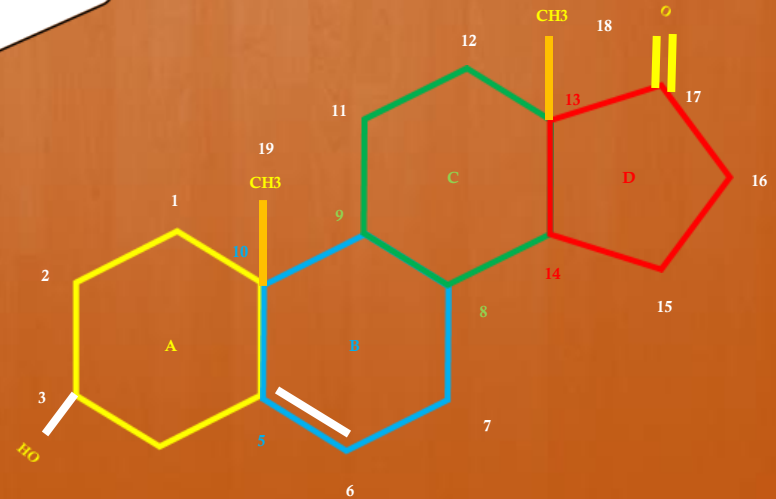
**Localisation tissulaire :** cortex surrénalien, thèque interne de l'ovaire, cellule de Leydig des testicules, les cellules gliales (cerveau)

réticulum endoplasmique lisse

Acetaldehyde

**déshydro-  
épiandrostérone**

**17-20 lyase**



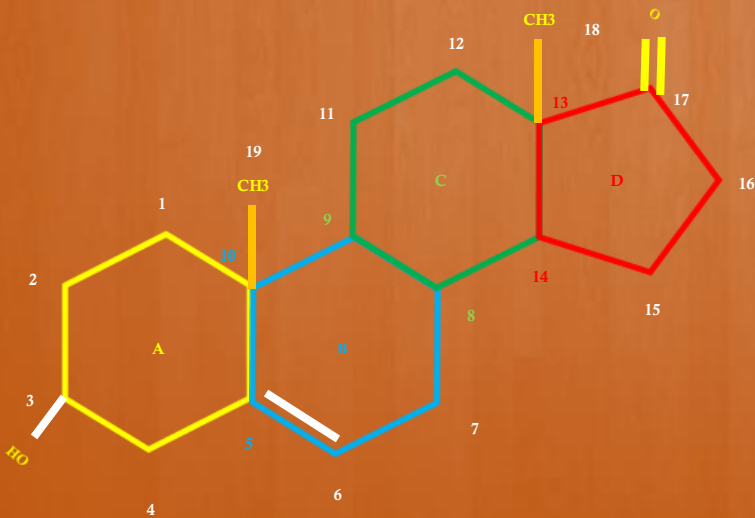


# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

## 7.1. Androgène surrénaliens

2

déshydro-  
épiandrosterone



La plus grande partie de la **DHEA** est sulfaté au niveau du **OH (C3)**, moitié dans la **corticosurrénale**, moitié dans le **foie**.

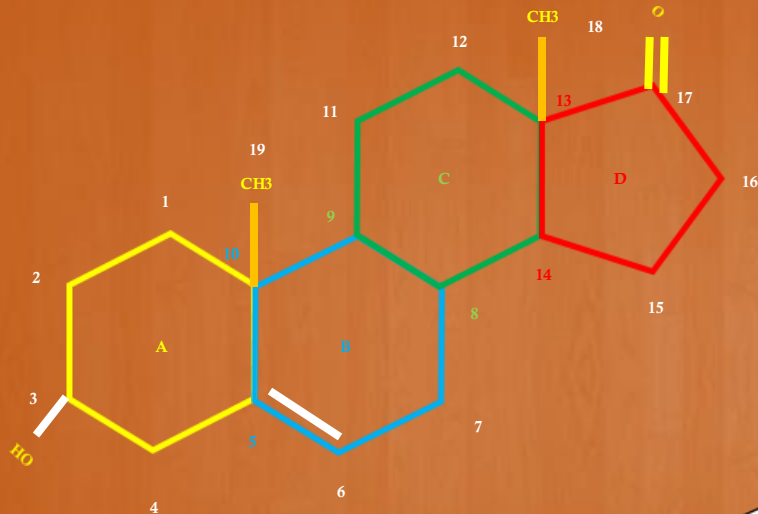
Le sulfate de DHEA, hydrosoluble est la forme circulante prépondérante (forme inactive)

**Stéroïde sulfatase**

# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

## 7.1. Androgène surrénaliens

3



déshydro-  
épiandrostérone

NADP<sup>+</sup>

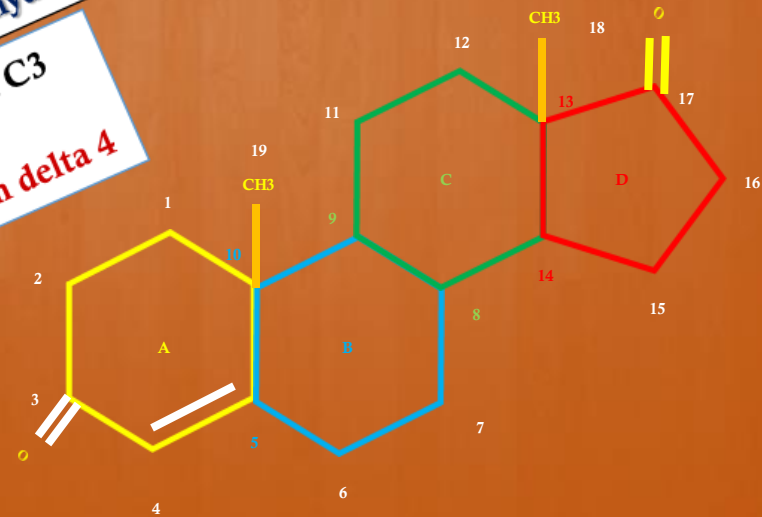
**3 β HSD (hydroxy steroïde déshydrogénase)**

- ❖ Déshydrogénation du groupement OH en C3  
donnant un groupement cétone
- ❖ Isomérisation double liaison: **delta 5 en delta 4**

réticulum endoplasmique lisse

NADPH, H<sup>+</sup>

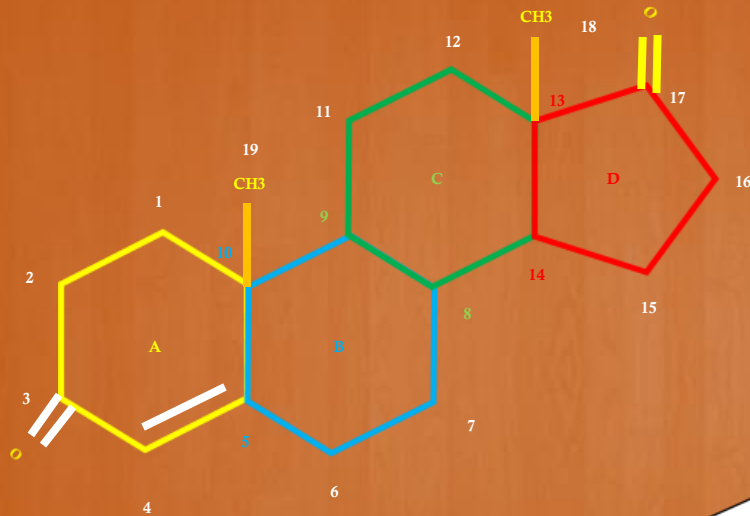
Δ<sup>4</sup> Androstènedione



# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

## 7.1. Androgène surrénaliens

4



$\Delta^4$  Androstènedione

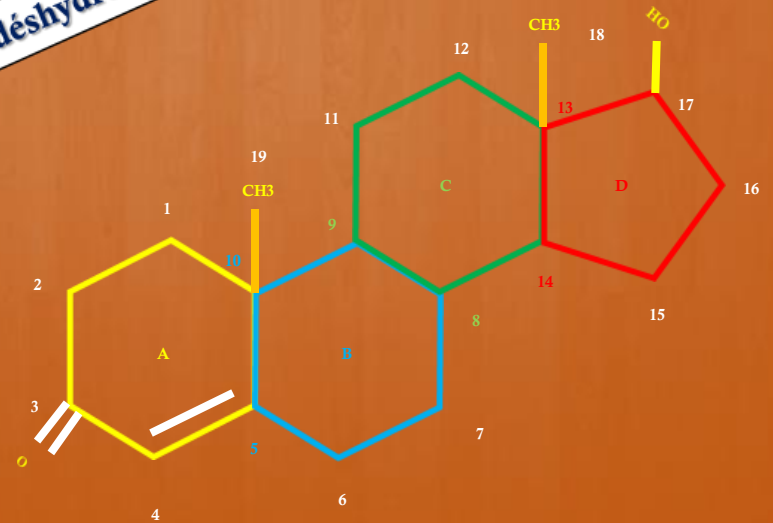
réticulum endoplasmique lisse

NADP<sup>+</sup>

17 $\beta$  HSD (hydroxy steroïde déshydrogénase)

Testostérone

NADPH, H<sup>+</sup>

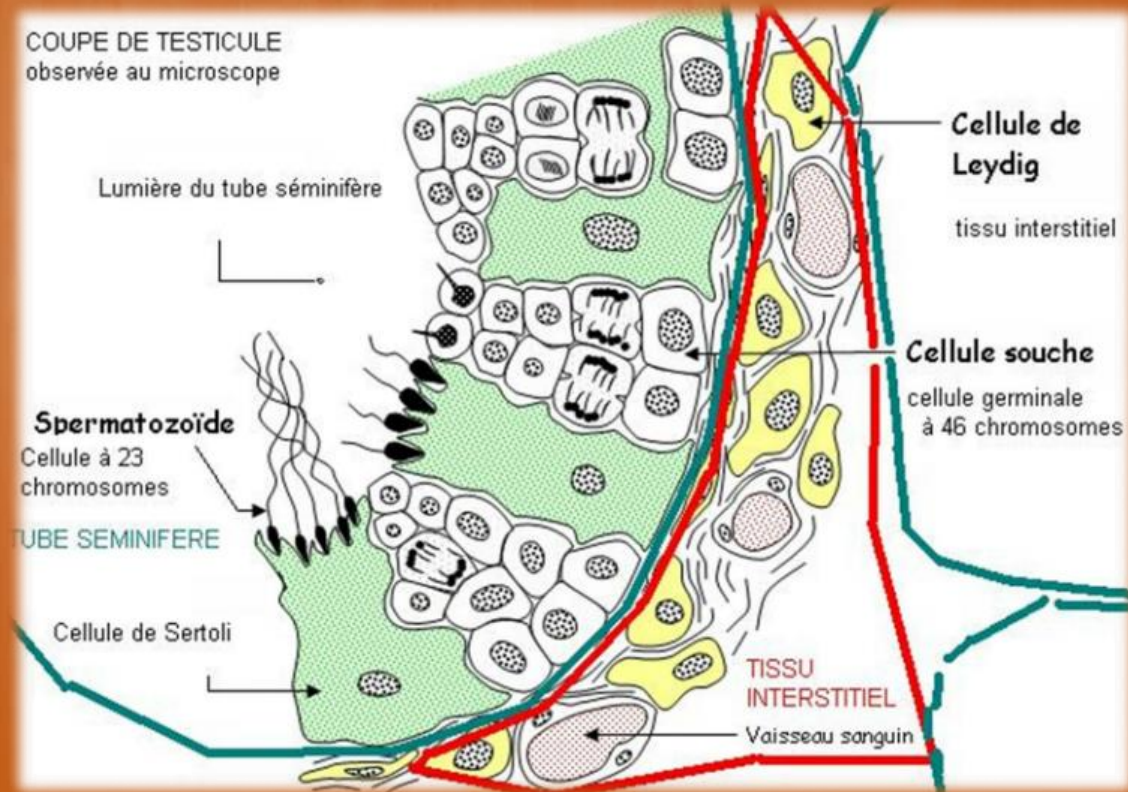


# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogénèse)

## 7. Biosynthèses des hormones sexuelles de nature stéroïde

### 7.2. Androgène Testiculaires

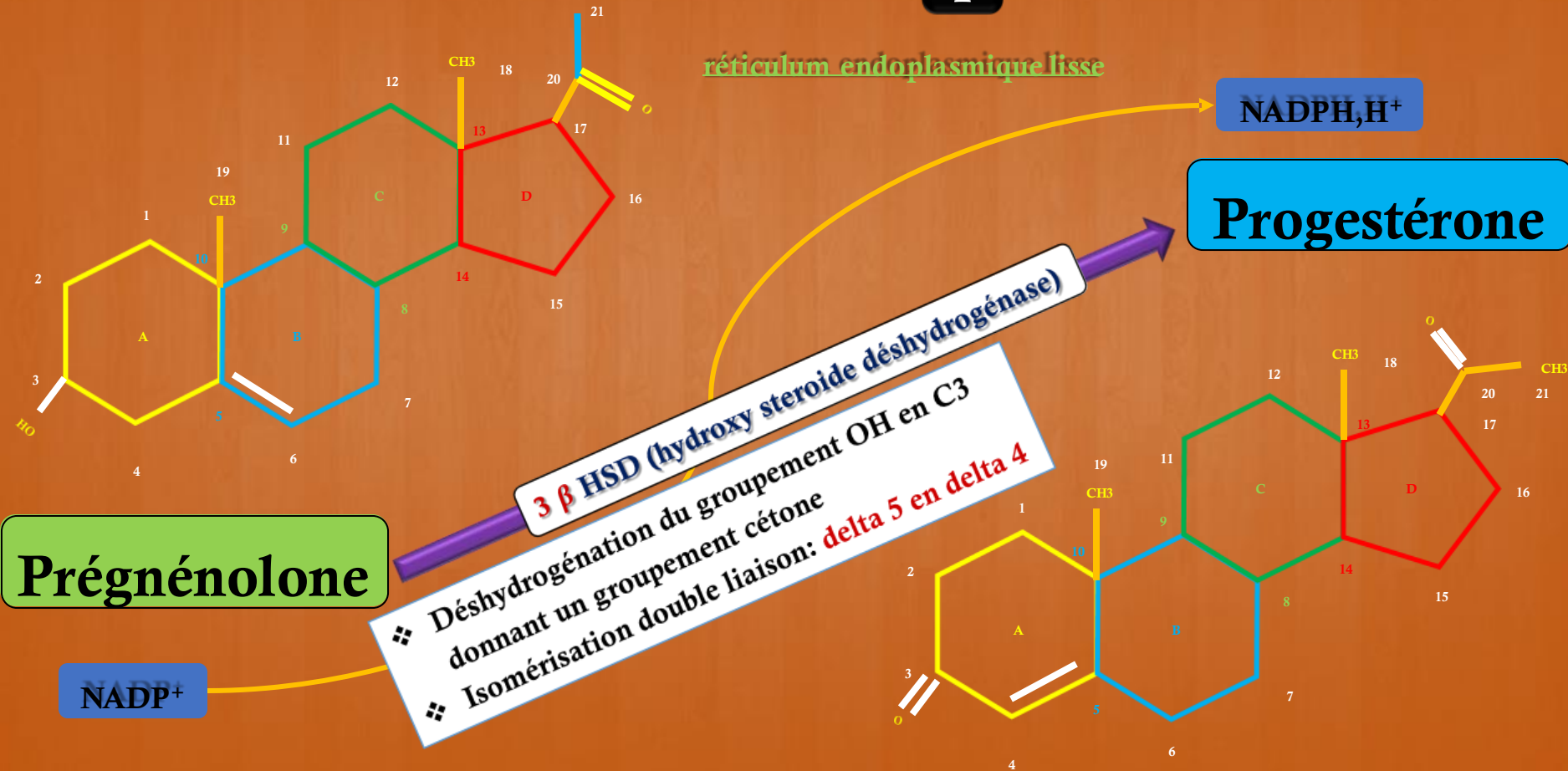
Les androgènes sont synthétisés essentiellement dans les **cellules de Leydig** du tissu interstitiel.



# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

## 6. Biosynthèse des Glucocorticoïdes

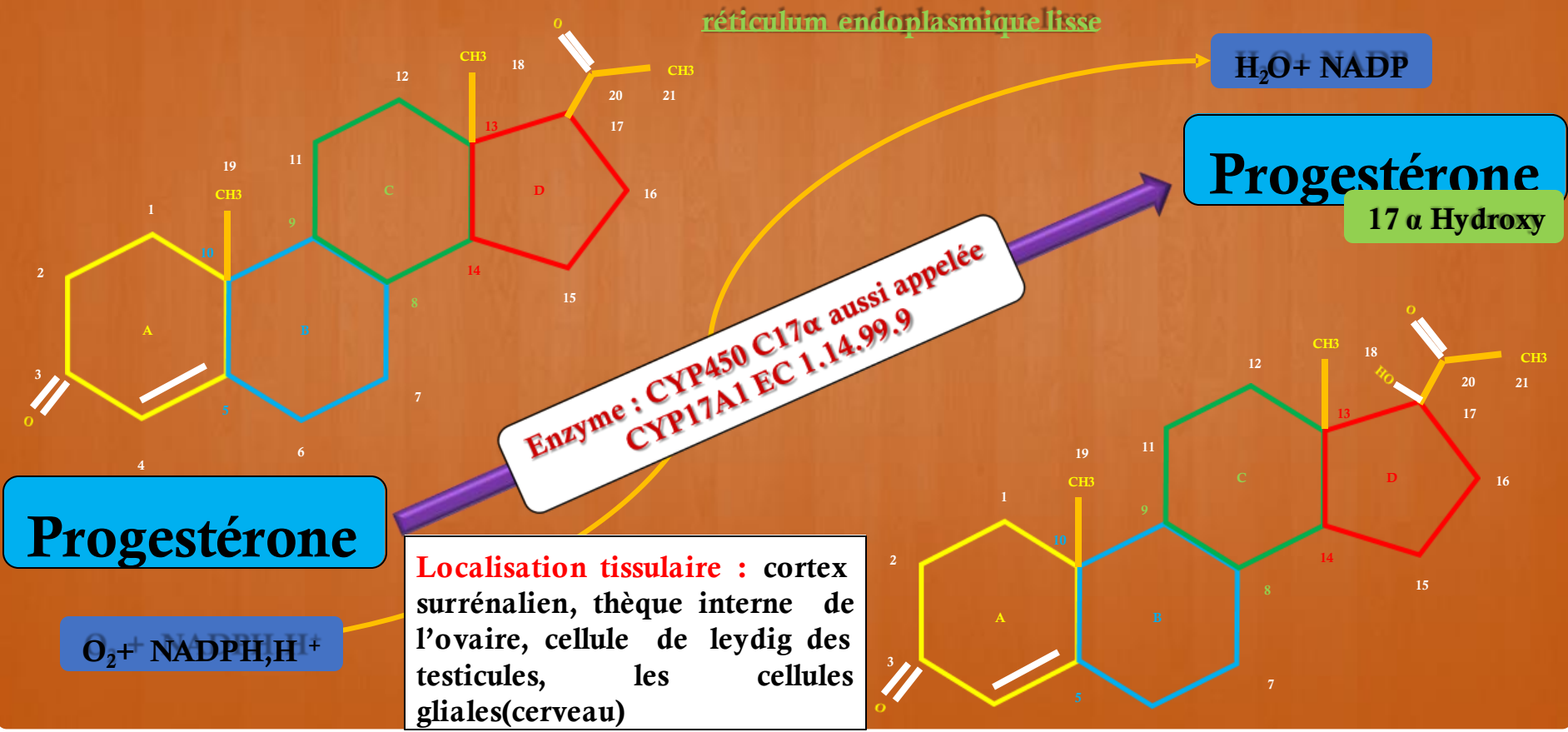
1



# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

## 6. Biosynthèse des Glucocorticoïdes

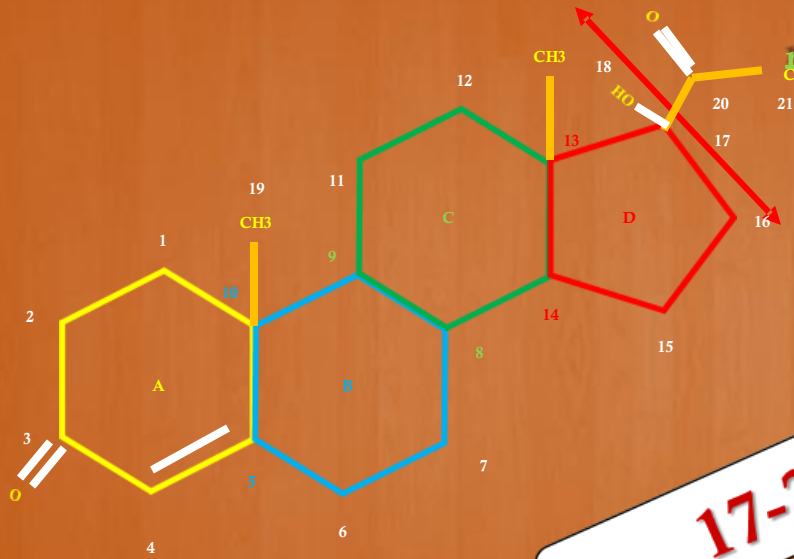
2



# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

## 7.1. Androgène surrénaliens

3



**Progesterone**  
17 α Hydroxy

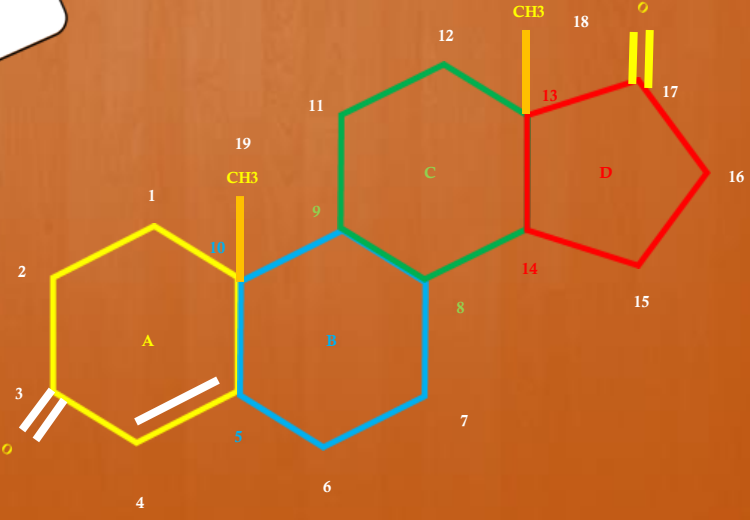
**Localisation tissulaire :** cortex surrénalien, thèque interne de l'ovaire, cellule de Leydig des testicules, les cellules gliales (cerveau)

**17-20 lyase**

réticulum endoplasmique lisse

Acetaldehyde

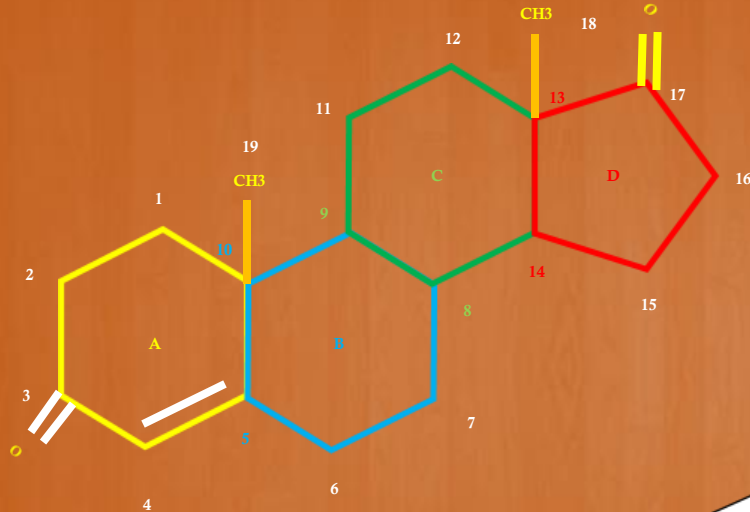
**Δ4 Androstènedione**



# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

## 7.1. Androgène surrénaliens

4



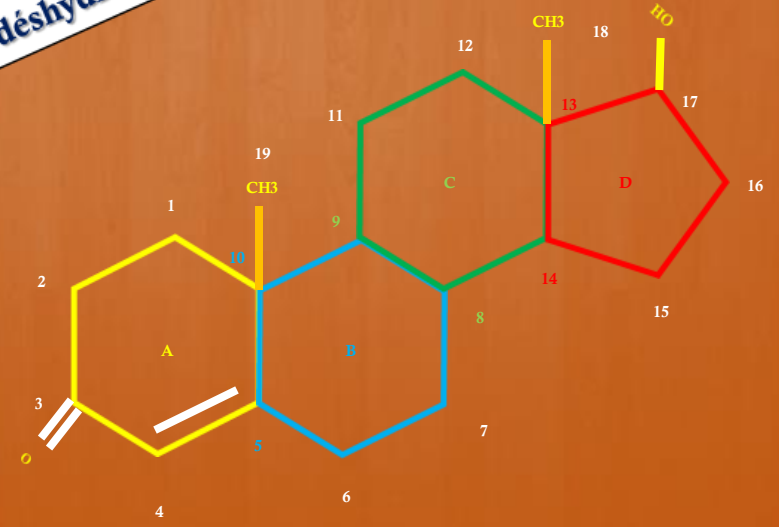
$\Delta^4$  Androstènedione

réticulum endoplasmique lisse

NADP<sup>+</sup>

17 $\beta$  HSD (hydroxy steroïde déshydrogénase)

Testostérone



NADPH, H<sup>+</sup>

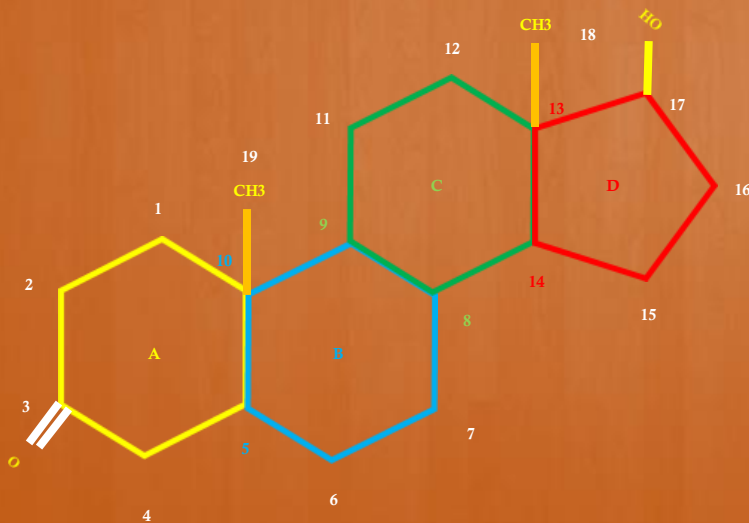


# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

## 7.1. Androgène surrénaliens

2

### Testostérone



**La testostérone** est une pro hormone convertie en un androgène plus puissant, **la Dihydrotestosterone** (catalysée par 5  $\alpha$  réductase)

**Testicule et foie**

# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroidogénèse)

## II Biosynthèse des hormones Stéroïdes

### 7. Biosynthèses des hormones sexuelles de nature stéroïde

#### 7.3. Oestrogènes

Les œstrogènes sont synthétisés

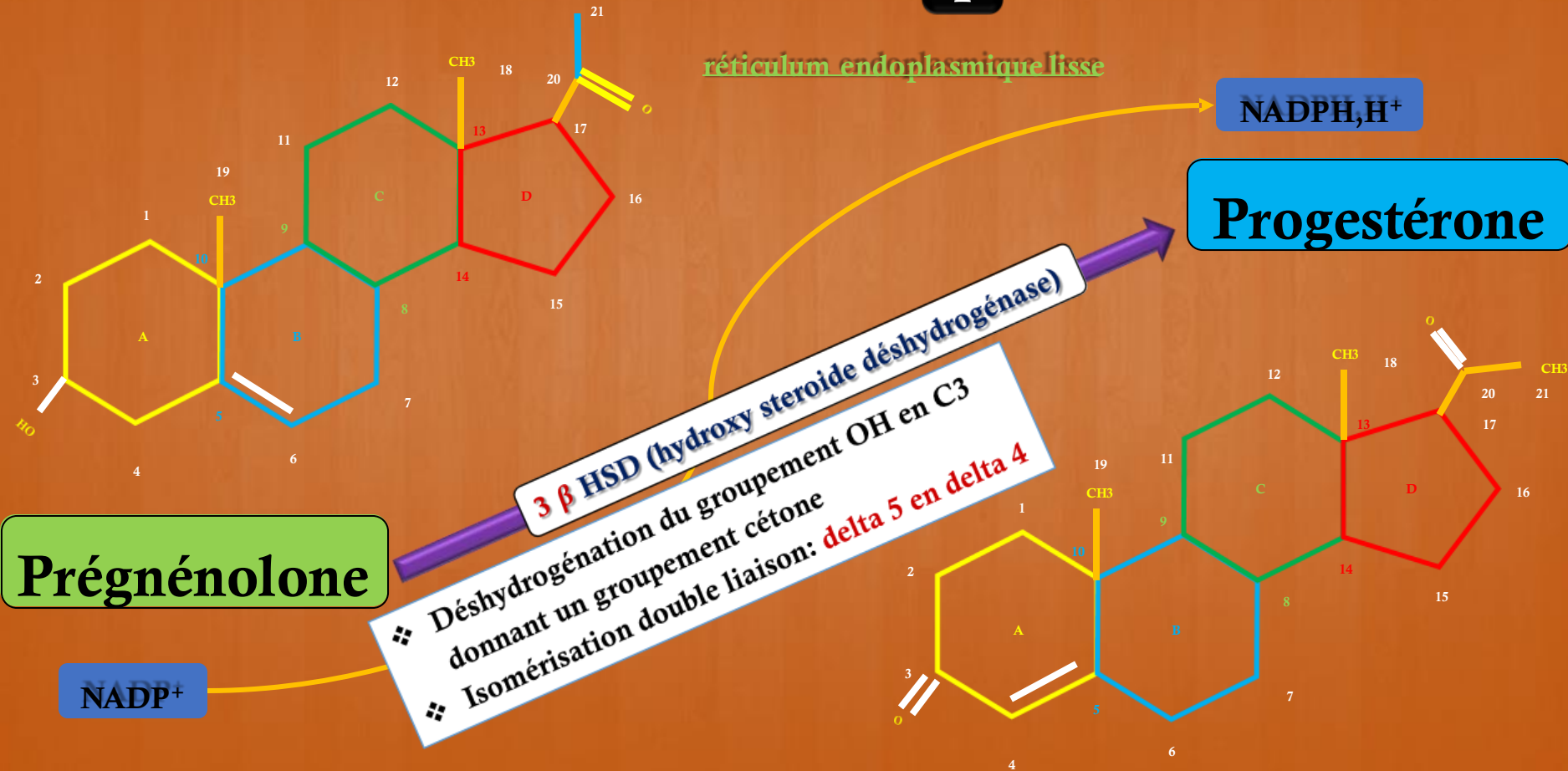
**Chez la femme** : dans les ovaires (cellules de la granulosa, corps jaune et le placenta après le 3eme mois).

**Chez l'homme**, dans les testicules (cellules de Leydig)

# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

## 6. Biosynthèse des Glucocorticoïdes

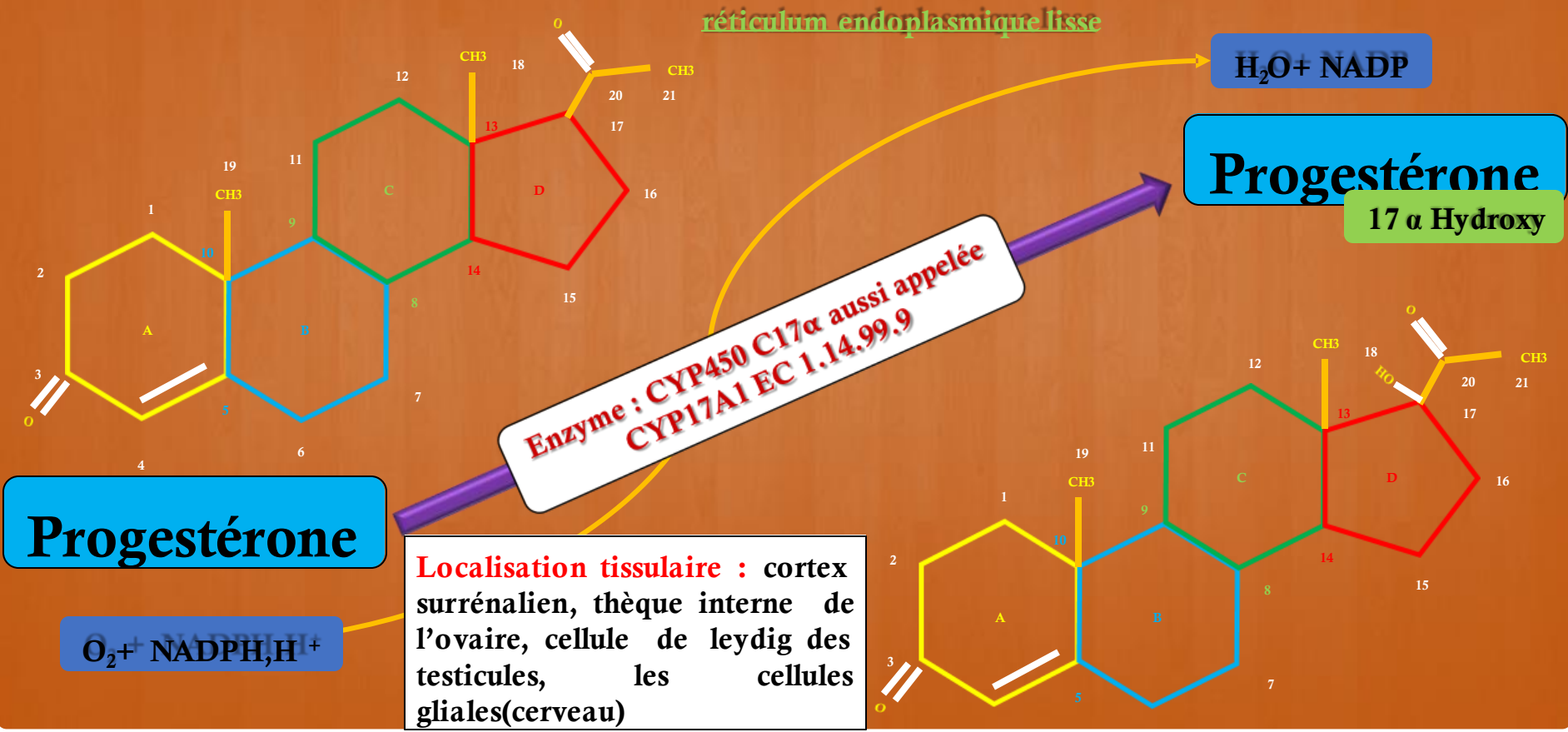
1



# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

## 6. Biosynthèse des Glucocorticoïdes

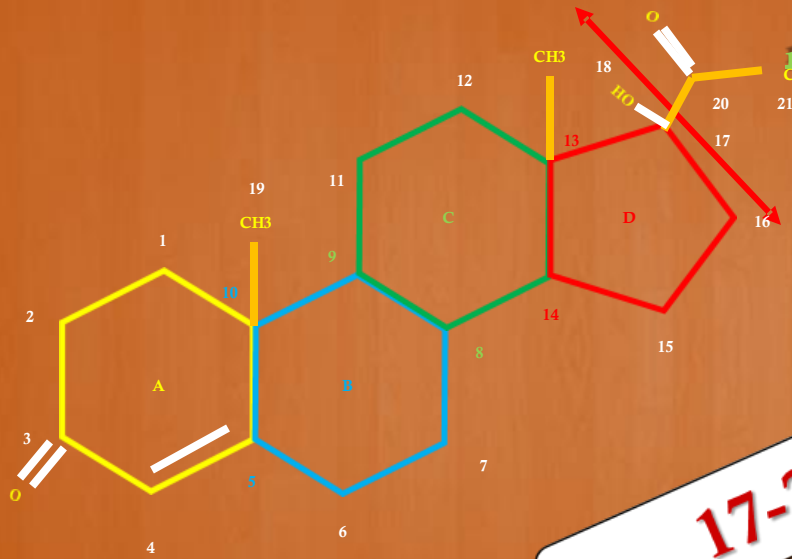
2



# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

## 7.1. Androgène surrénaliens

3



**Progesterone**

17 α Hydroxy

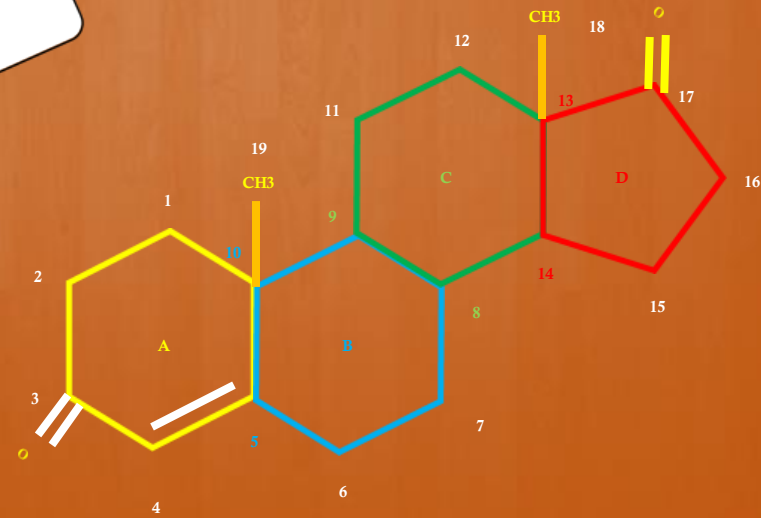
**Localisation tissulaire :** cortex surrénalien, thèque interne de l'ovaire, cellule de Leydig des testicules, les cellules gliales (cerveau)

**17-20 lyase**

réticulum endoplasmique lisse

Acétaldéhyde

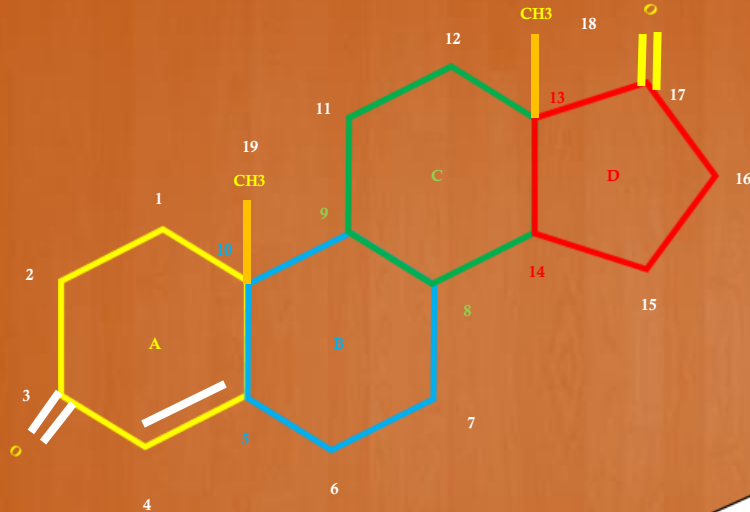
**Δ4 Androstènedione**



# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

## 7.1. Androgène surrénaliens

4



$\Delta^4$  Androstènedione

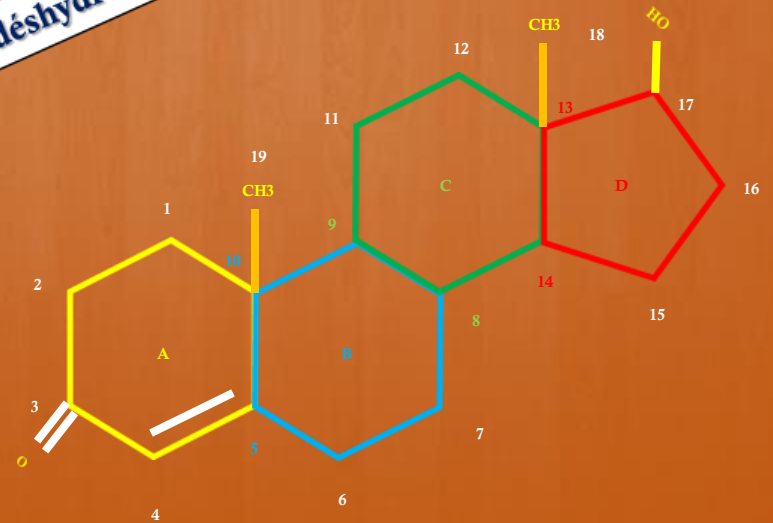
réticulum endoplasmique lisse

NADP<sup>+</sup>

17 $\beta$  HSD (hydroxy steroïde déshydrogénase)

Testostérone

NADPH, H<sup>+</sup>

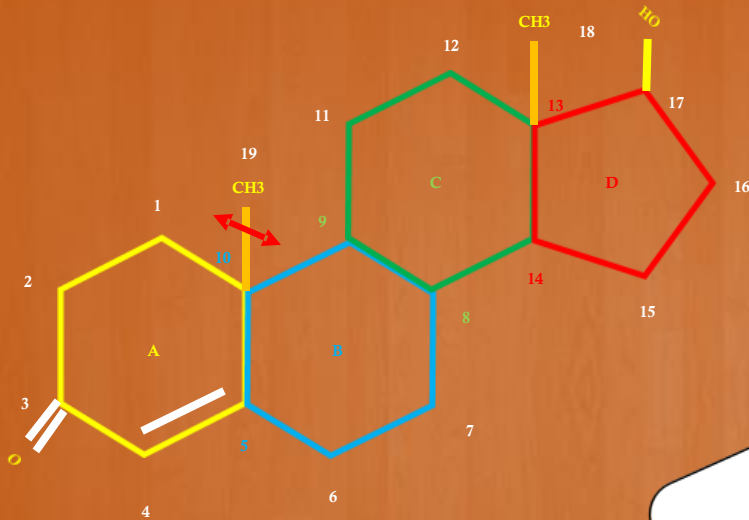


# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

## 7.1. Androgène surrénaliens

4

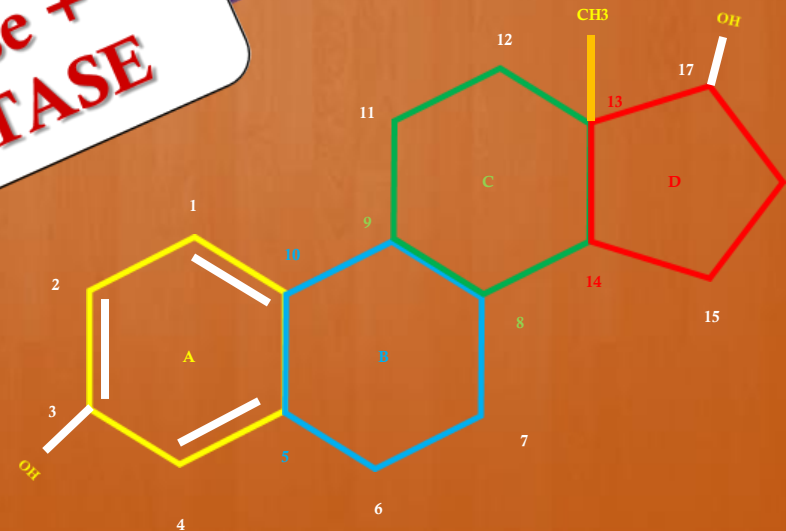
réticulum endoplasmique lisse



**Testostérone**

**10-19 lyase +  
AROMATASE**

**L'œstradiol(E2)**

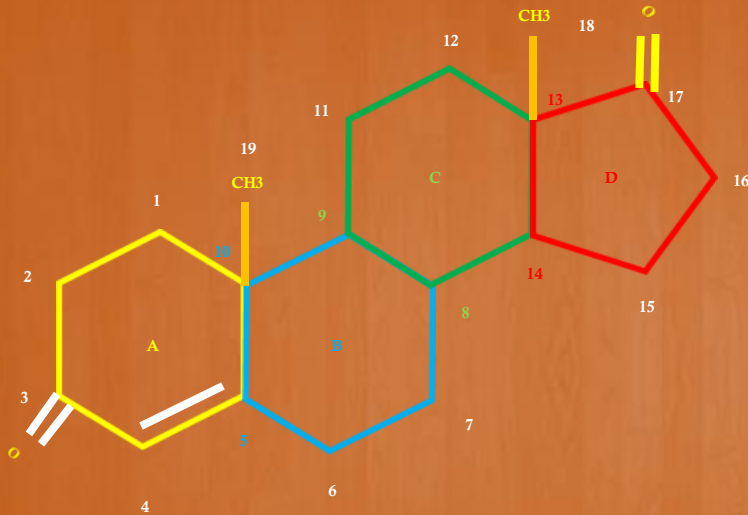


# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

## 7.1. Androgène surrénaliens

4

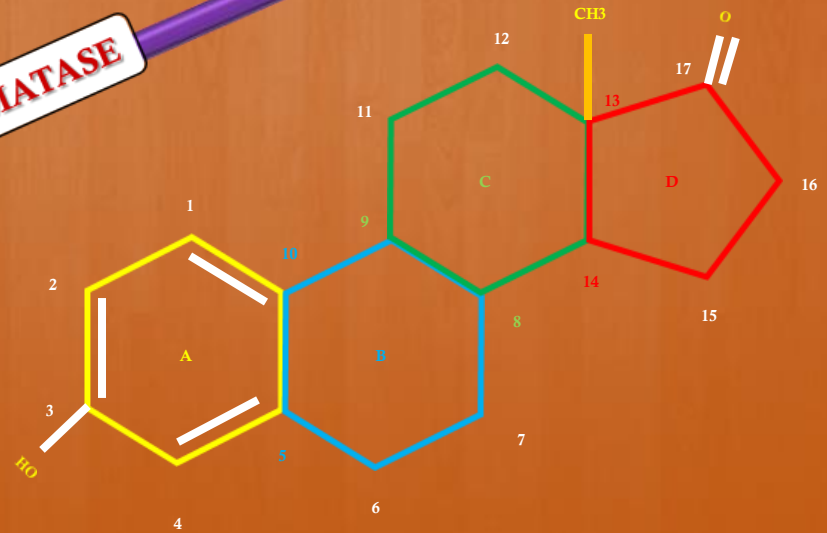
réticulum endoplasmique lisse



$\Delta^4$  Androstènedione

AROMATASE

L'œstrone (E1)



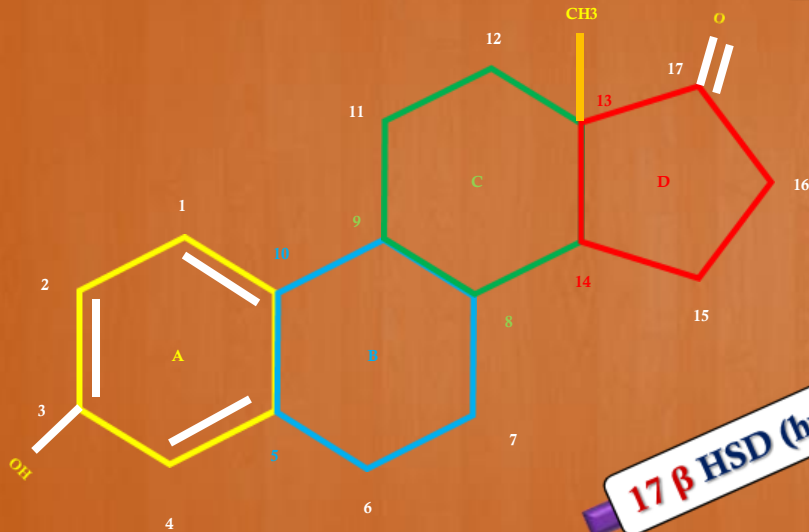


# II Biosynthèse des hormones Stéroïdes (Stéroïdogénèse)

## 7.1. Androgène surrénaliens

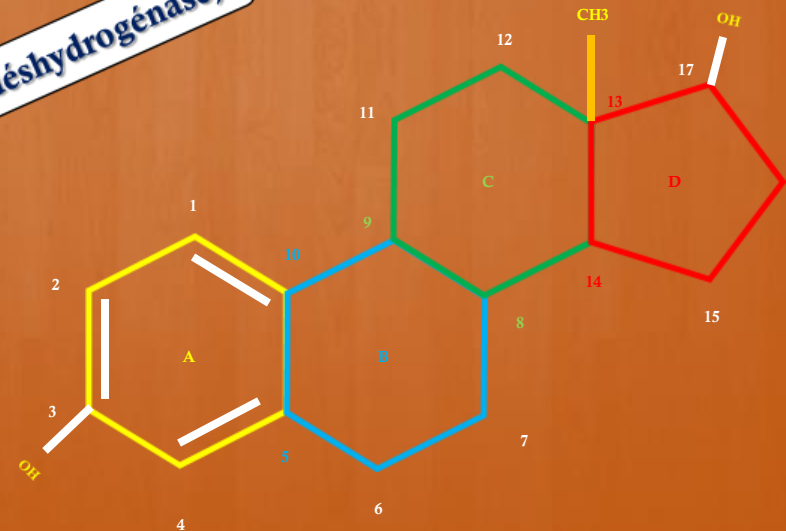
4

réticulum endoplasmique lisse



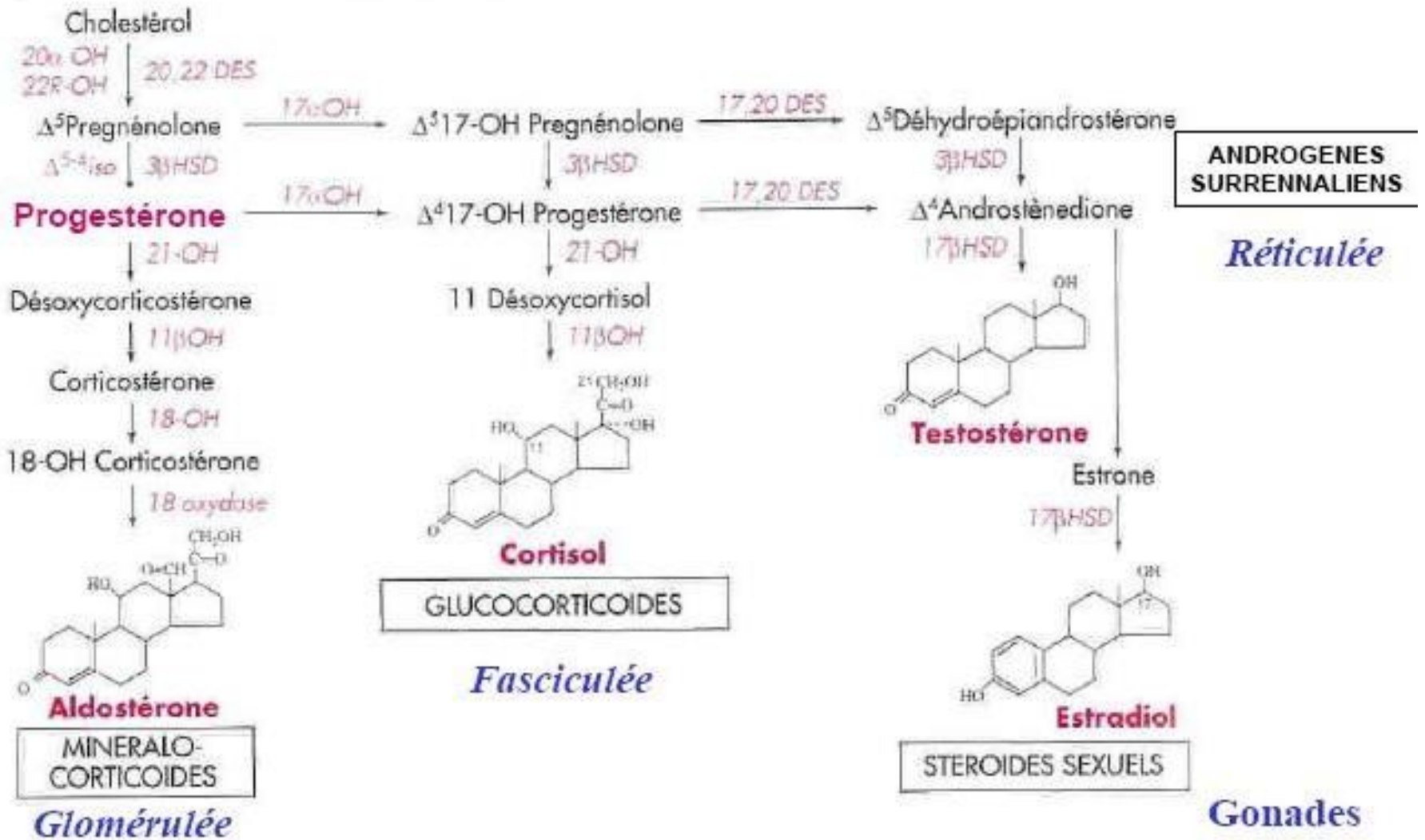
**L'œstrone (E1)**

**17 $\beta$  HSD (hydroxy steroïde déshydrogénase)**



**L'œstradiol(E2)**

# Schéma général de biosynthèse des hormones stéroïdes



(DES : Desmolase, HSD : Hydroxydeshydrogénase, -OH : Hydroxylase)

### III Transport des hormones stéroïdes

Les stéroïdes sont de nature non protéiques donc ils doivent être transportés par des transporteurs de nature protéiques afin de les rendre hydrosolubles.

## III Transport des hormones stéroïdes

### Stéroïdes

La Sex Hormone Binding Globulin (SHBG ou SBP) lie fortement ( par ordre décroissant d'affinité ) la DHT, la testostérone et E2 )

### III Catabolisme des hormones stéroïdes

Toutes les hormones stéroïdes subissent au niveau du foie un catabolisme important.

Il s'agit de réactions d'oxydo-réduction d'une part et de sulfo et/ou de glycuco-conjugaison d'autre part qui permettent à ces molécules, initialement insolubles dans l'eau, de devenir hydrophiles et par conséquent de pouvoir être éliminées dans les urines.

Les urines sont la voie d'excrétion principale de toutes les hormones stéroïdes:

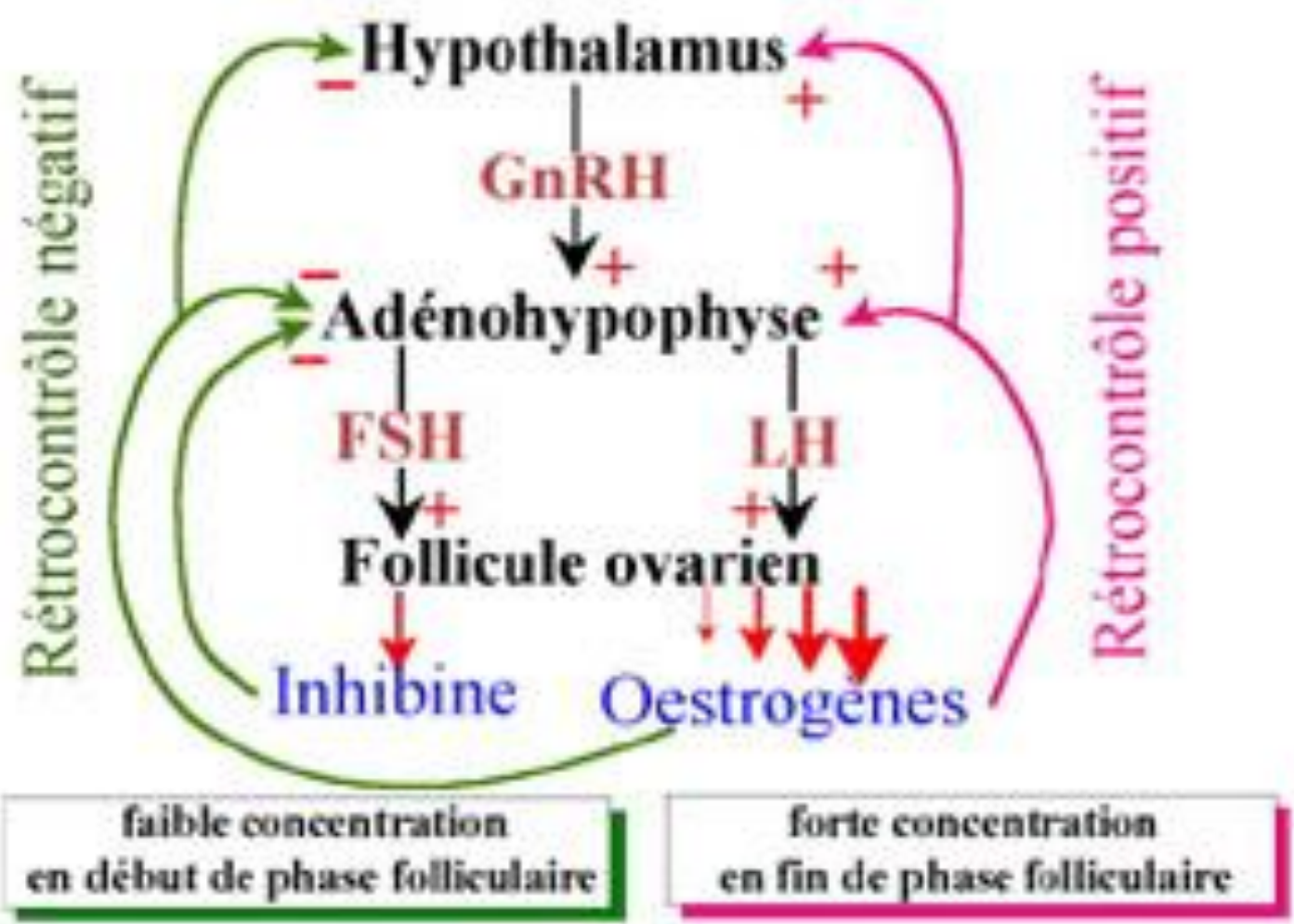
Le dosage d'une hormone dans les urines de 24h, présente l'avantage de mesurer la production de cette hormone au cours de l'ensemble du nyctémère.

# **Axe hypothalamo-hypophyso- gonadique**

# INTRODUCTION

## les gonades

- Endocrines et exocrines
- Cellules germinales et hormones sexuelles.
- Les ovaires produisent des ovules et des hormones stéroïdes :  
estrogène et progestérone
- Les testicules produisent les spermatozoïdes et la testostérone.
- Axe hypothalamo-hypophysaire







# GnRH (gonadotropin-rh) ou LHRH (luteinising hormone-rh)

- 10 aa
- Synthétisé et sécrété par l'hypothalamus
  - (nor)adrénaline
  - PRL, dopamine, sérotonine
- **Sécrétion pulsatile**: fr = 70 – 90 ‘
- Stimule la synthèse et la sécrétion de FSH et LH
- Mécanisme d'action : RCPG →  $Ca_i^{++}$  ↗ ↗ → PKC



# Les gonadotropines

- Synthétisées et sécrétées par les C. gonadotropes de l'hypophyse:
  - ✓ **FSH Follicule Stimulating Hormone**
  - ✓ **LH Luteinising Hormone**



# Les gonadotropines

- Stimulent la stéroïdogénèse ovarienne
- Effet trophique sur les c. de la granulosa
- Mécanisme d'action:  
RCPG → AC → AMPc → PKA

# A - L'Hormone Folliculostimulante, FSH



- Glycoprotéine, PM= 30 000 d.
- Hétérodimère: composée de 2 sous-unités :  $\alpha$  et  $\beta$ .
  - $\alpha$  (89 aa) commune ( FSH ,LH, hCG, TSH)
  - **$\beta$  (118 aa) 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

# A - L'Hormone Folliculostimulante, FSH



## Fonctions

- ✓ 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 - L'Hormone Lutéinisante « LH »



- Glycoprotéine, PM : 30 000 d .
- Hétérodimère , 2 sous-unités :  $\alpha$  et  $\beta$ .
  - $\alpha$  (89 aa) commune.
  - $\beta$  (115 aa) spécifique
- Synthèse et sécrétion de LH sous contrôle de régulateurs tels que:
  - La GnRH (gonadotropin releasing hormone d'origine hypothalamique)
  - Les œstrogènes ovariens.

# B - L'Hormone Lutéinisante « LH »



## Fonctions

- Promouvoir la synthèse des androgènes par les cellules thécales de l'ovaire
- Déclencher l'ovulation
- Maintient du corps jaune au cours du cycle menstruel.



# Le Cycle menstruel





# Cycle menstruel: définition

- Ensemble des phénomènes temporels qui se déroulent entre deux écoulements de sang des règles.
- Son apparition témoigne de l'entrée dans la **période reproductive**, qui s'achève à la ménopause.
- Cycle menstruel = témoin direct de **l'intégrité de l'axe** reproductif féminin.
- La menstruation = hémorragie utérine ( élimination de l'endomètre nécrosé) se produit à  $\leq 14$  jours après l'ovulation, en absence de fécondation et de nidation.



# Les divers temps de la vie génitale

- Les premières règles (ménarche)
- De la puberté à la ménopause
  - Variabilité de la durée des cycles au cours de la vie génitale
- Ménopause
  - Arrêt règles > 12 mois à l'âge normal 51 ans
- Ménopause précoce : 40 ans (1%)



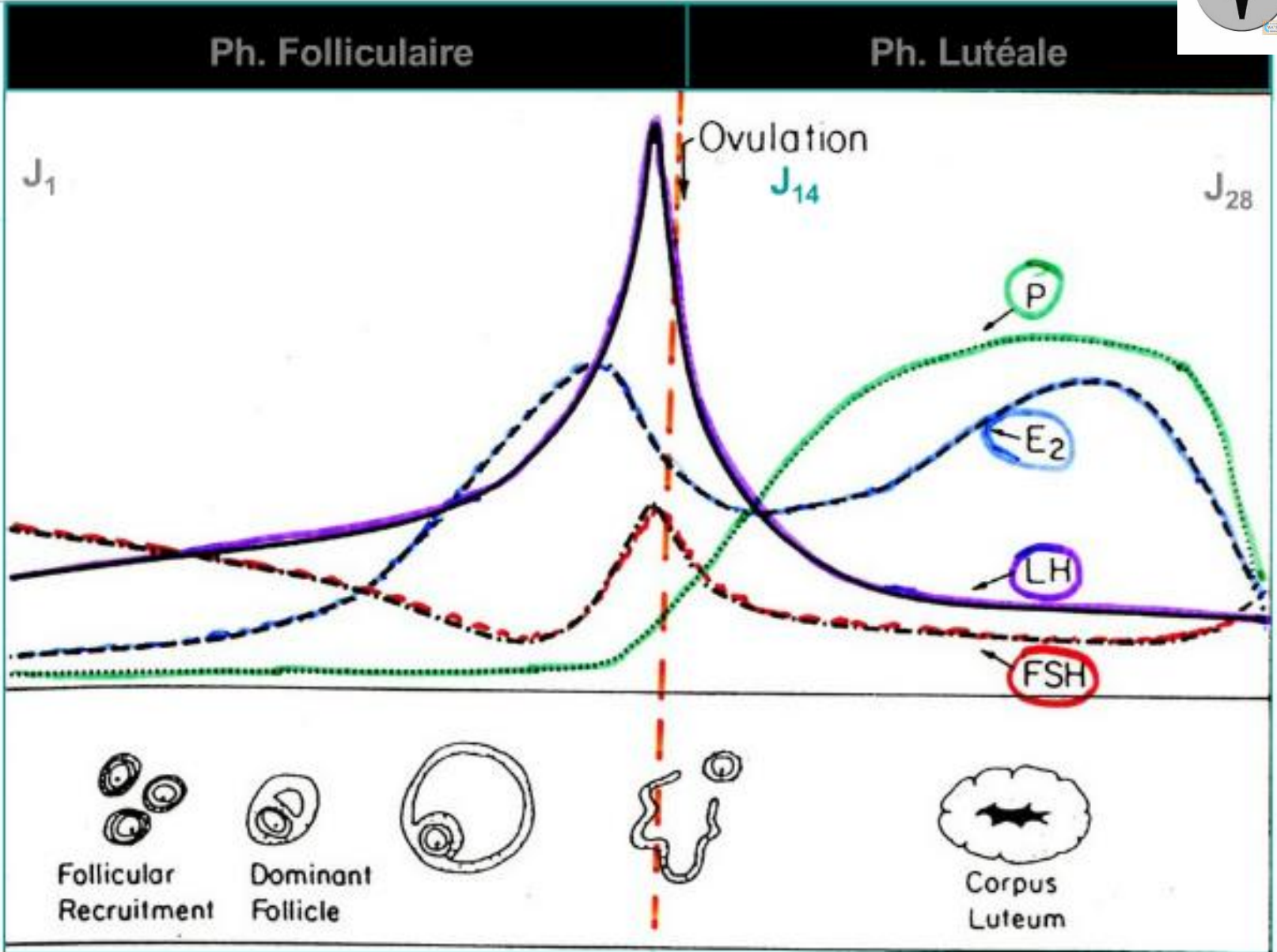
# Caractéristique du cycle menstruel

- Libération d'estradiol et progestérone:
  - Sous la dépendance des gonadotrophines hypophysaires, FSH et LH:
  - 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.
- Donc: La régulation endocrine de la reproduction fait intervenir un « dialogue hormonale » entre le complexe hypothalamus/adénohypophyse et les gonades.



2 mécanismes principaux conditionnent l'intégrité du cycle menstruel :

- I. Le pic préovulatoire d'estradiol à l'origine du pic ovulatoire de LH à mi-cycle
  - II. 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.



# LES ESTROGENES

# Caractéristiques des estrogènes

- Estradiol, E2 ou oestradiol
  - Principal estrogène.
  - Chez la femme en âge de reproduction:
  - Chez la femme post-ménopausée
    - Par conversion (ou aromatisation) périphérique (foie, tissus adipeux et muscles) des androgènes surrénaliens: taux bas.
  - Chez l'homme
    - 20 % cellules de Sertoli (testicule)
    - 80% conversion périphérique des androgènes.
- Estrone, E1 +++ placentaire,
  - Chez la femme ménopausée et chez l'homme:
    - E1 et son sulfate: principal œstrogène circulant.
- Estriol, E3 :
  - Au cours de la grossesse,
    - Quantité massive :
    - Synthétisé par l'unité foeto-placentaire.

Remarque :

D'autres hormones mais peptidiques sont synthétisés par la granulosa il s'agit de l'hormone anti-müllérienne (AMH), des activines et des inhibines



# CATABOLISME

- Excrétés dans l'urine sous forme de glucuronides ou de sulfates.

# ROLES DES ŒSTROGENES

l'E2 chez la femme:

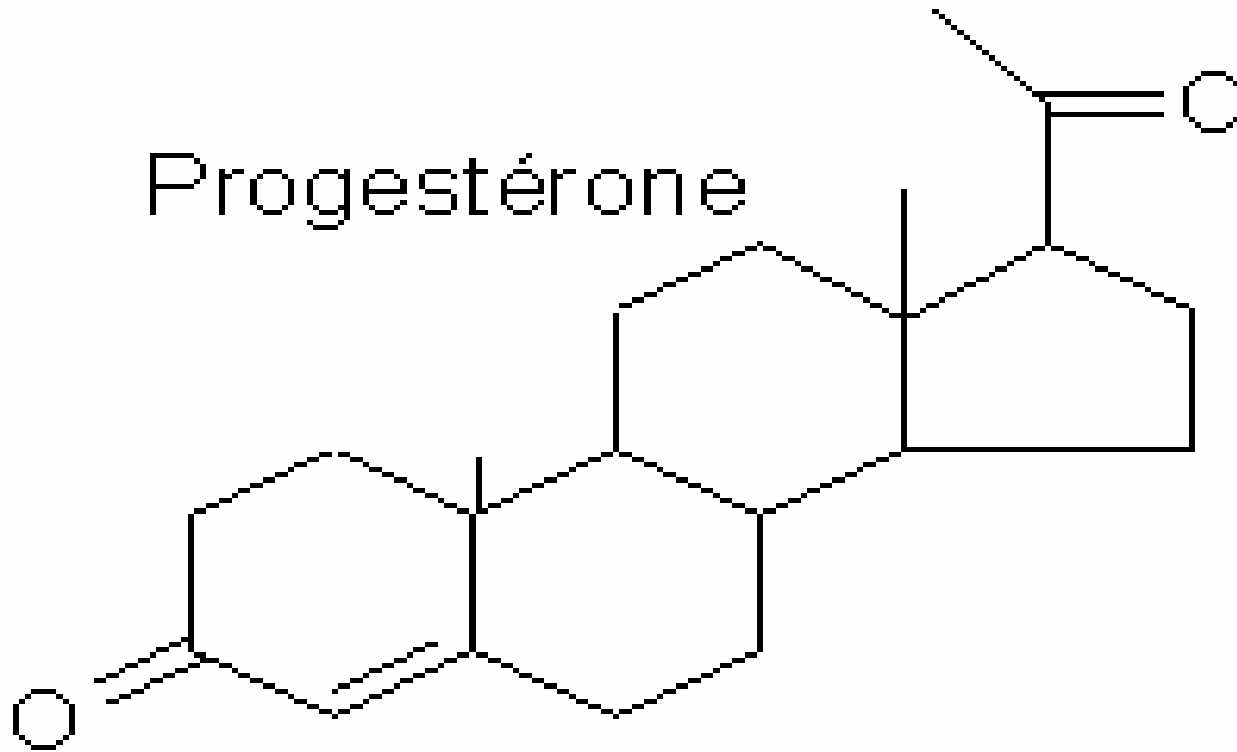
- Maturation des organes génitaux et apparition des caractères sexuels secondaires femelles avec effet mitotique sur la muqueuse utérine et le sein
- Induisent une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre
- Au niveau du myomètre, elles augmentent la puissance et la fréquence de la contraction
- Au niveau du col utérin, apparition de la glaire cervicale
- Agissent sur la croissance des canaux galactophores

# ROLES DES ŒSTROGENES

- Action métabolique générale :  
    Augmentation de la fixation du calcium  
    Minéralisation de l'os
- **Croissance et arrêt de la croissance = soudure des cartilages de conjugaison**
- E1: fonction biologique spéculative mais possible effet régulateur qu'exercerait la conversion de l'E1 en E2 pour ajuster le degré d'estrogénisation.
- E3 : rôle biologique inconnu.

# II – LA PROGESTERONE

## STRUCTURE

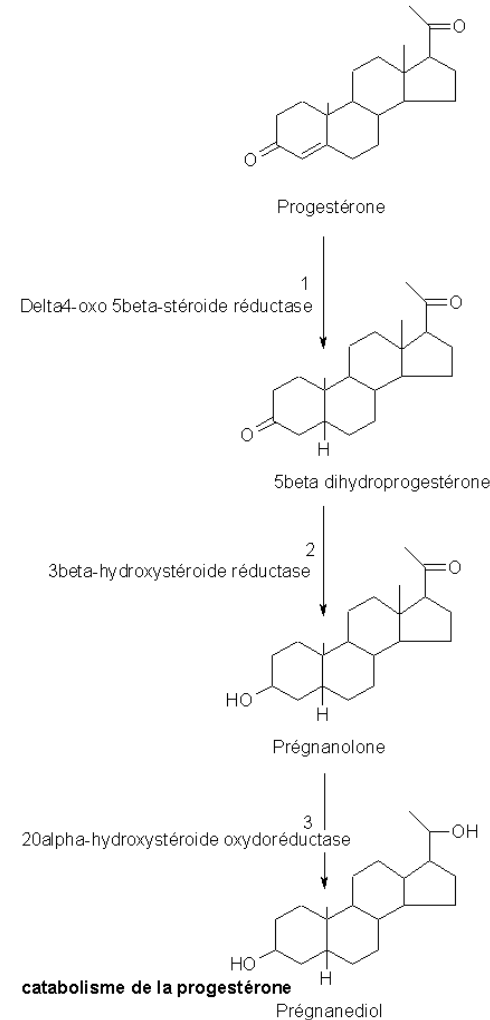


# BIOSYNTHESE

- Précurseur des hormones stéroïdes = P4.
- Arrêt à ce stade dans les cellules du corps jaune.
- Chez la femme en âge de reproduction non enceinte
  - ovaire
- 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,  
Surrénale

# CATABOLISME

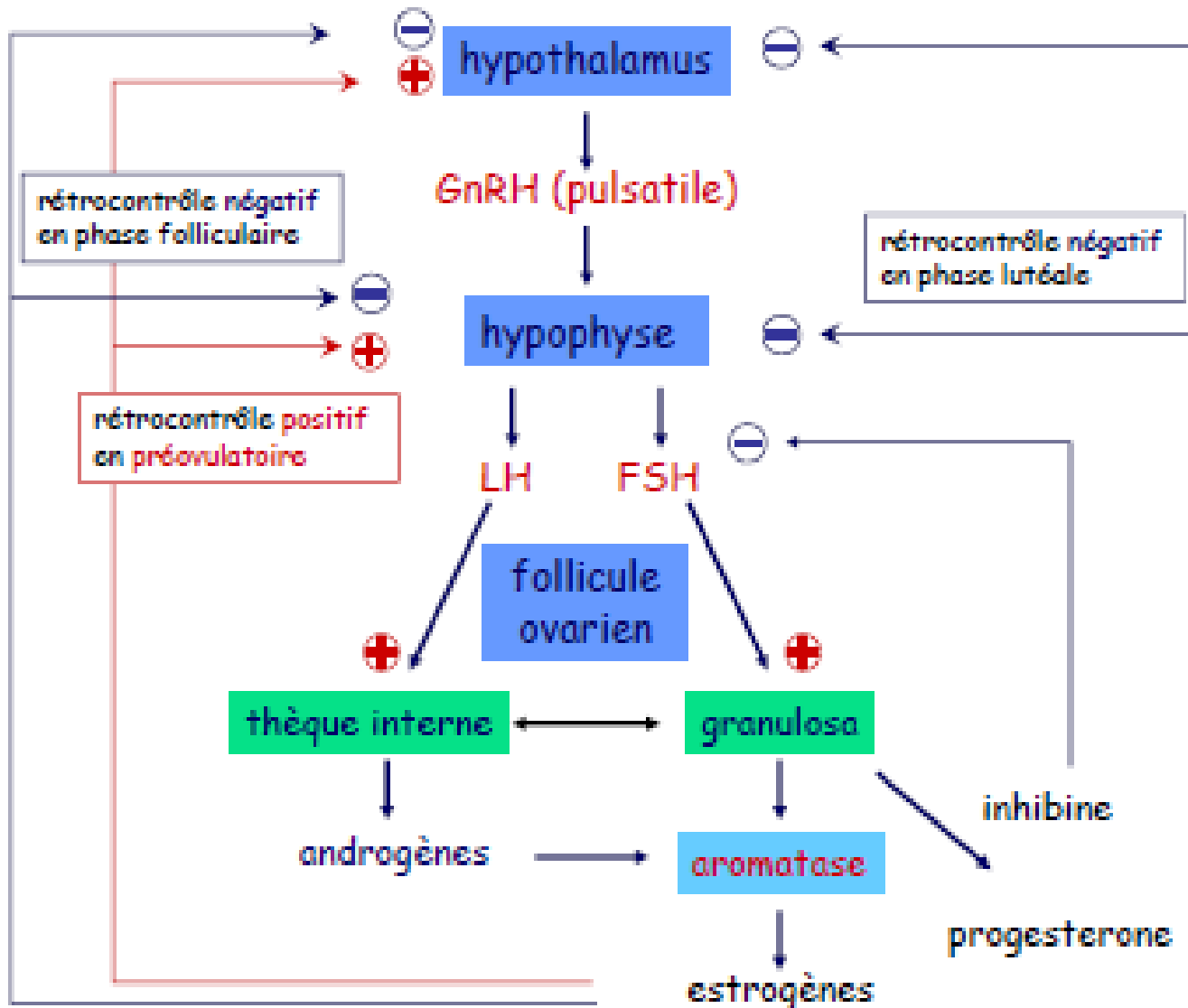
- P4 → Dihydrodérivé et tétrahydrodérivé:  
**PREGNANEDIOL**
- 17 OH P4 → Héxahydrodérivé:  
**PREGNANETRIOL**
- Dérivé présent dans les urines et servant au diagnostique.



# ROLES DE LA PROGESTERONE

- Agit sur l'utérus en transformant la muqueuse utérine préstimulée par l'E2 en une muqueuse sécrétoire capable d'accueillir un œuf fécondé (apte à la nidation).
- **Inhibe les contractions utérines.**
- Induit la croissance des acini des glandes mammaires,
- **Entraîne une remontée de la température et maintien en plateau au dessus de 37°C.**
- Cette élévation de la température est le témoin de l'ovulation.

# régulations endocrine fonctions ovariennes





# LES ANDROGENES

- Synthétisés chez l'homme et chez la femme.
- Lieux de synthèse :
  - La couche réticulée de la corticosurrénale
  - les ovaires
  - les testicules
- Les androgènes surrénaliens sont sécrétés sous l'influence de l'**ACTH** ( pas au rétrocontrôle hypophysaire) .
- Les gonadotrophines n'ont aucun effet sur la sécrétion des androgènes surrénaliens.
- le **S-DHA** est sécrété exclusivement par la corticosurrénale

# LES ANDROGÈNES

## Les androgènes surrénaliens

Sont par ordre décroissant d'abondance

- Le sulfate de déhydroépiandrosterone (DHEA-S)
- Le déhydroépiandrostérone (DHEA)
- L'androsténone
- La testostérone

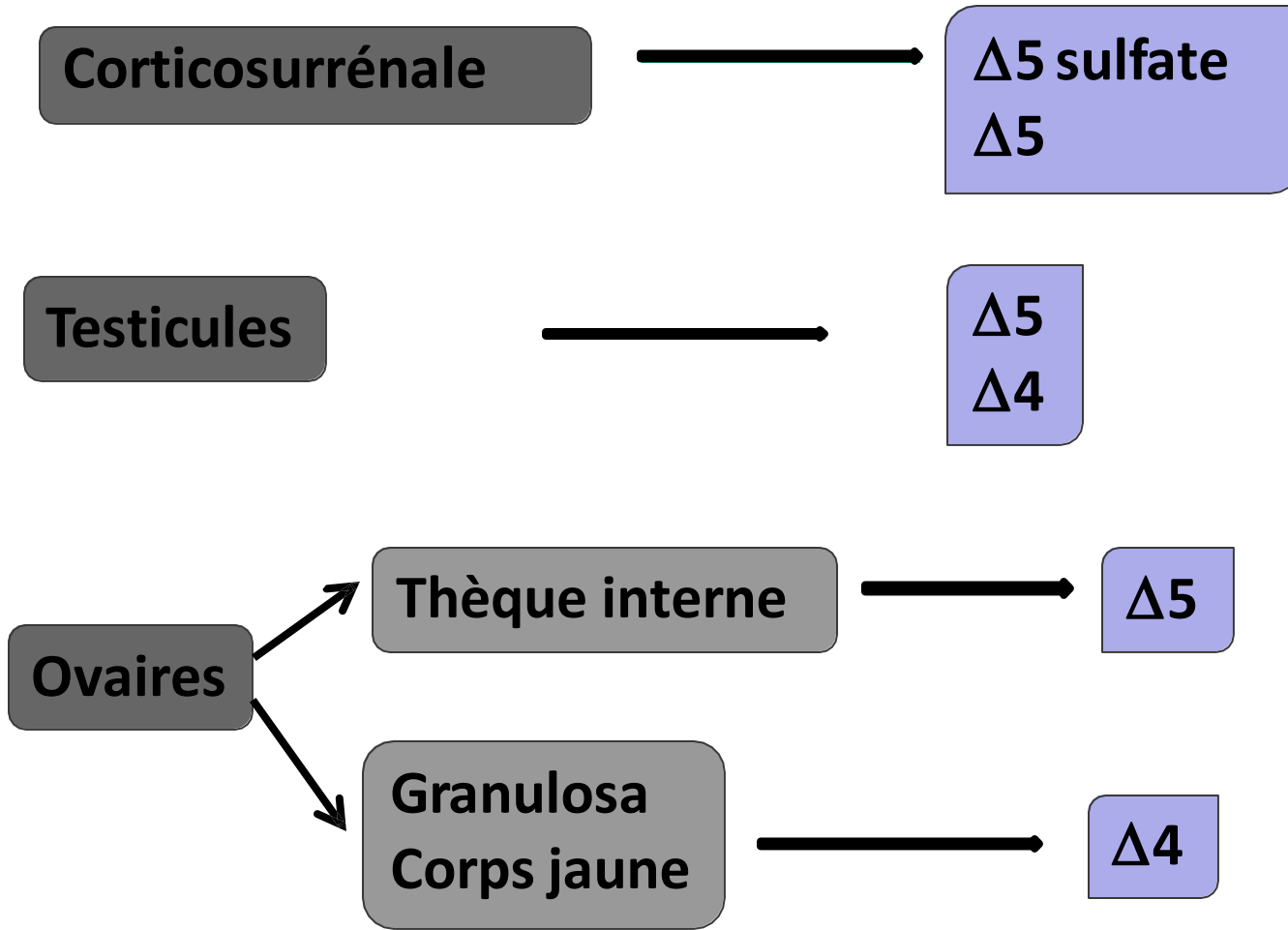
# Chez l'homme

- 2/3 des androgènes proviennent du cortex
- 1/3 sont produits par les testicules.
  
- L'androgène +++ = la testostérone
- Produite
  - à 95 % par les cellules de Leydig (dans les testicules)
  - et en quantité minime par la surrénale

# Chez la femme

- Presque la totalité est produite par le cortex
- L'androgène +++ = la  $\Delta 4A$ ,
- La testostérone est produite à des taux très bas:
  - à 15 % dans l'ovaire
  - à 85 % au niveau périphérique (transformation de l'androstènedione au niveau du foie, muscle et du tissu adipeux).
- La Testostérone des cellules thécales (entourant le follicule) = substrat à la synthèse d'E2.

# BIOSYNTHESE

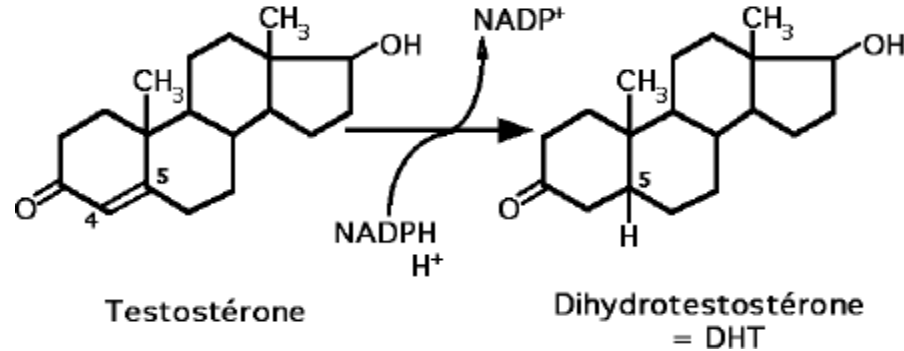


la testostérone et la 5 $\alpha$ DHT sont des androgènes majeures

La 5 $\alpha$ DHT est exclusivement synthétisée à partir de la testostérone cette conversion est périphérique.

La DHT est l'androgène le plus actif.

## *5 $\alpha$ -réductase*



La forme active de la testostérone dépend de sa transformation en dihydrotestostérone (DHT).

Le récepteur des androgènes a plus d'affinité pour la DHT que pour la testostérone.

Dans le muscle, c'est néanmoins la testostérone qui serait l'hormone active car la DHT est rapidement catabolisée.

- **La 5 $\alpha$ -réductase** est une enzyme des tissus-cibles des androgènes (prostate, appareil génital, peau et du foie).



# TRANSPORT

- Par la SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) ou TEBG (TestostéroneEstrogen Binding Globulin) ou SBG (SexBinding Globulin)
  - ✦ C'est une ( $\beta$  globuline)
  - ✦ Transporte 17  $\beta$  (OH) stéroïdes:
    - la testostérone ,
    - la 5  $\alpha$  DHT,
    - l'androstane diol et
    - les oestrogenes (l'oestradiol et l'oestrone ),
- Par l'albumine : la DHEA et l'AS

# Caractéristiques de la SBG

- Le taux de SBG et sa capacité de liaison sont hormonodépendants
- Augmentés par les estrogènes et les hormones thyroïdiennes
- Diminués par les androgènes et les corticoïdes
- Augmenté au cours de la grossesse.

# CATABOLISME :

- Lieux
  - Chez l'homme: foie et tissus cibles
  - Chez la femme: hépatique.
- Réduction sur C5 et C3 :
  - Etiocholanolone et Androstérone (+++)
- Conjugaison hépatique,
  - Glucuroconjugaison : glucuronyl transférase.
  - Sulfoconjugaison : faible.
- Catabolites = 17-cétostéroïdes

# ACTION DES ANDROGENES

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

# Fonction androgénique:

- Testostérone (T), (+++).
- Chez le male:
  - 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 :
  - Favoriser l'atrésie folliculaire

# REMARQUE:

- La contribution des androgènes surrénaliens peut être non négligeable dans certaines pathologies.
- Leurs effets virilisants sont en général peu visible chez l'homme adulte où la testostérone testiculaire prédomine largement.
- Ces effets sont non négligeables chez le jeune homme, avant la puberté.
- Ils seraient déterminants dans le développement de la libido et d'une masculinisation chez la femme.

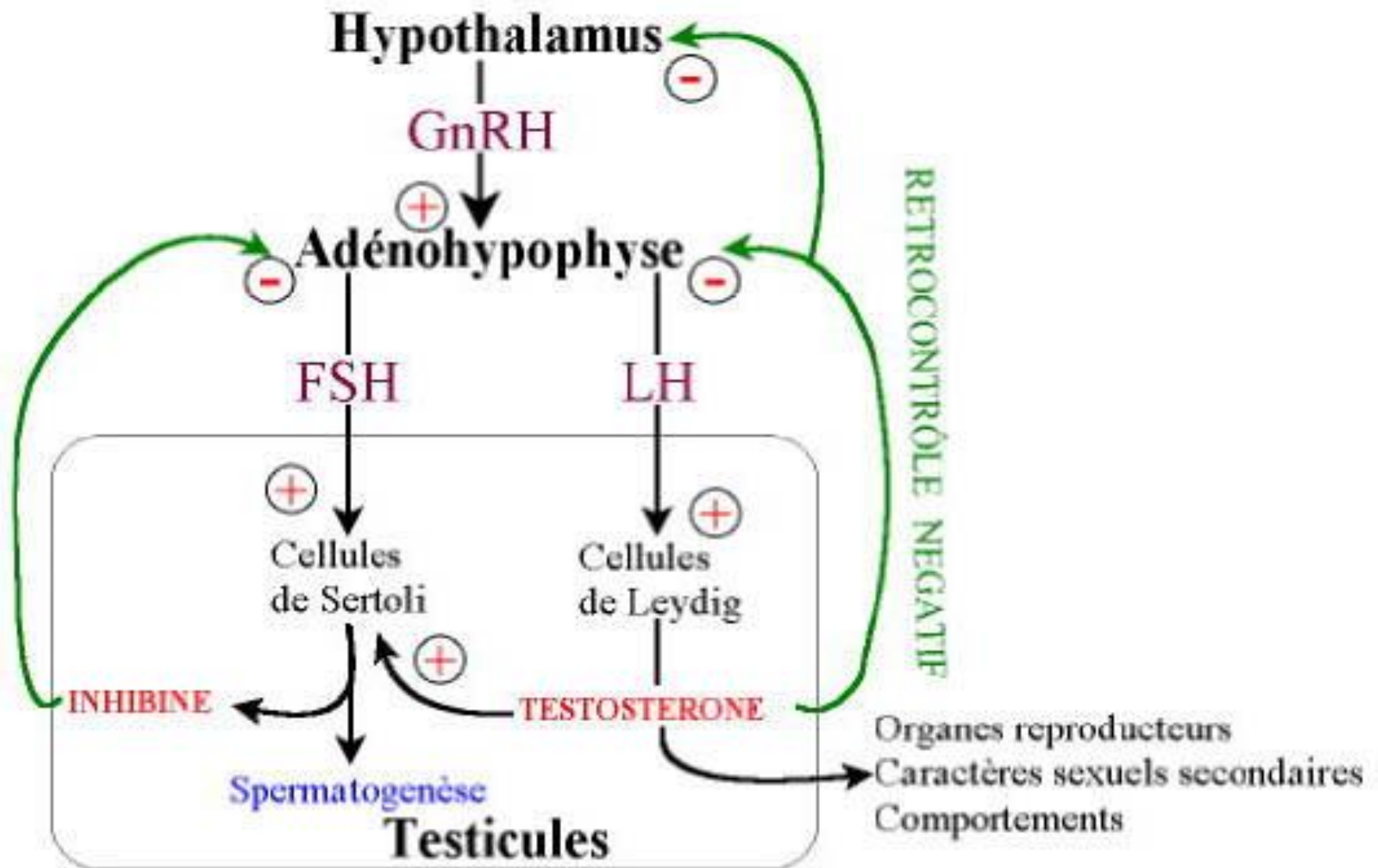
# REGULATION DES ANDROGENES

- Androgenes surrénaliens =
  - sous le contrôle de l'ACTH
  - mais pas de rétrocontrôle
- Androgenes gonadiques =
  - axe hypothalamo-hypophyso-gonadique :
- Chez l'homme la testostérone règle et contrôle la sécrétion des gonadotrophines.

# REGULATION DES ANDROGENES

- Les hormones gonadotrophines antéhypophysaires sont produites en réponse à une stimulation hypothalamique par le GnRH =
- *L'Hormone Folliculostimulante, FSH*
  - ✦ Agit sur les cellules de Sertoli
    - Stimule la spermatogenèse
  - ✦ Stimule l'inhibine
  - ✦ Inhibé par l'Inhibine des cellules de Sertoli
- *L'Hormone Lutéinisante, LH*
  - ✦ Stimule les cellules de Leydig (production de Testostérone).
- NOTER
  - Effet paracrine de la testostérone sur la spermatogénèse
  - « Collaboration entre testicule endocrine et exocrine »





1/ Biosynthèses particulières

2/ sexe détermination

3/ stéroïdes en situations physiologiques

4/ Exploration biologique des stéroïdes

5/ Stéroïdes et cancers hormonaux dépendants

6/ Pathologies

# 1. BIOSYNTHESES PARTICULIERES

**\*STEROIDES AU COURS DE LA GROSSESSE (placenta)**

**\*STEROIDES DU CERVEAU ( neurosteroides )**

# A/ placenta

**En cas de fecondation :**

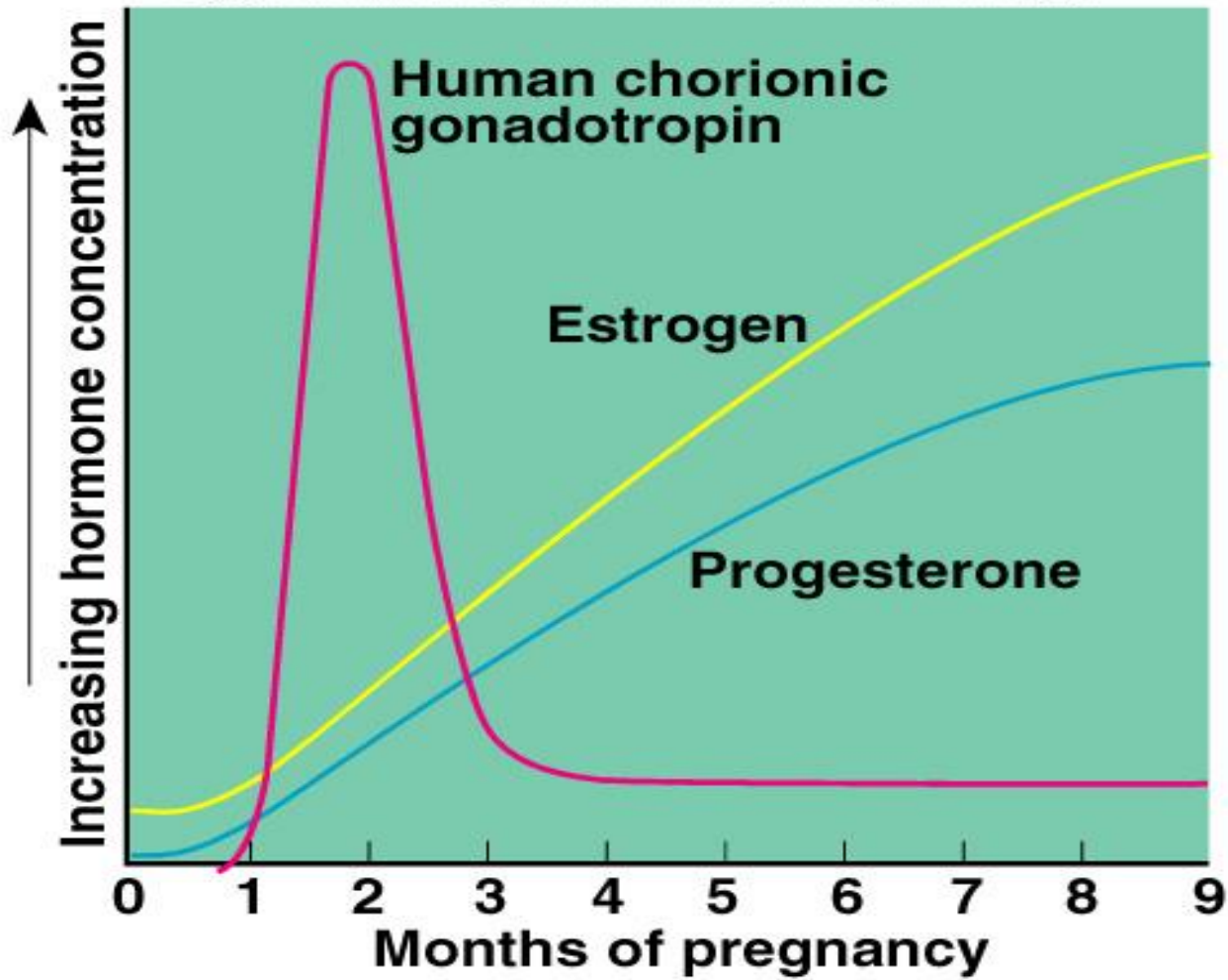
- **Pas de chute de l'oestradiol**
- **Pas de chute de la progestérone**

**⇒ Pas de règles**

# Rôle Hormonal du Placenta :

## 1/ HCG

- L'hormone gonado chorionique (HCG) est de structure peptidique elle Permet le maintien de la grossesse
- Son action est LH like , elle assure le maintien du Corps jaune et la sécrétion d'Oestrogenes et de progestérone
- Éliminée dans les urines , elle sert au Diagnostic de grossesse



## 2/ hormone lactogène placentaire (HCS)

- ✓ Proche de la GH
- ✓ De nature protéique non glycosylée
- ✓ Reflète bon fonctionnement placentaire
- ✓ Développement de la glande mammaire
- ✓ Effet biologique quadruple:
  - Effet lutéotrope
  - Effet lactogène
  - Effet somatotrope
  - Effet métabolique

# 3 / Œstrogènes

- Les œstrogènes sont secrétés par l'Unité foeto-placentaire après régression du Corps Jaune (à partir du 2ème mois de grossesse) le placenta prend le relai
- Chez le fœtus Rôle de croissance
- chez la mère: décharge de prolactine pour l'accouchement et , montée laiteuse
- L'Oestriol : E3 est Éliminé dans les urines de la mère Son dosage = bon reflet du développement fœtal et vitalité du Placenta



## 4/ Progestérone

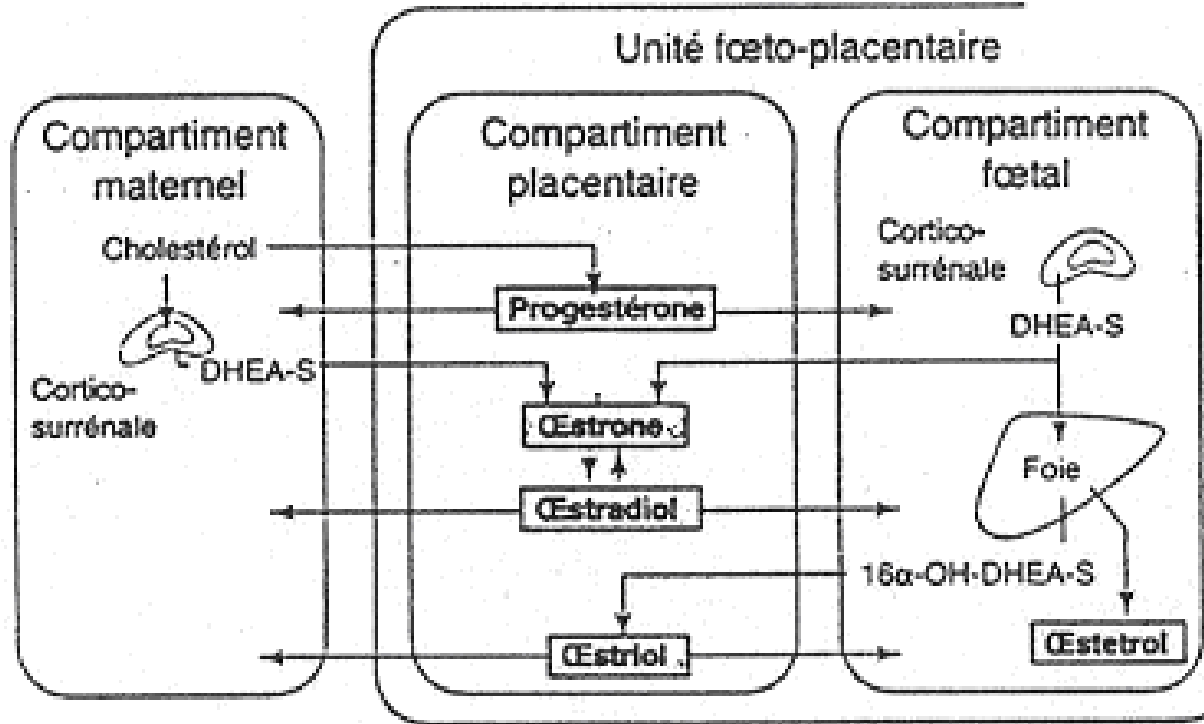
- Sa dégradation donne : pregnandiol =>urines  
= bon reflet de l'activité placentaire
- permet le maintien de la Grossesse
- Empêche les contractions du myomètre

## Unité foeto-materno-placentaire 10eme semaine

le **placenta** n'exprime pas de 17alpha hydroxylase

( ne produit pas d'androgenes) mais exprime une aromatase

le **foetus** possède une 17alpha hydroxylase mais pas d'aromatase



. La production des stéroïdes placentaires.

# B/Cerveau : Les neurostéroïdes

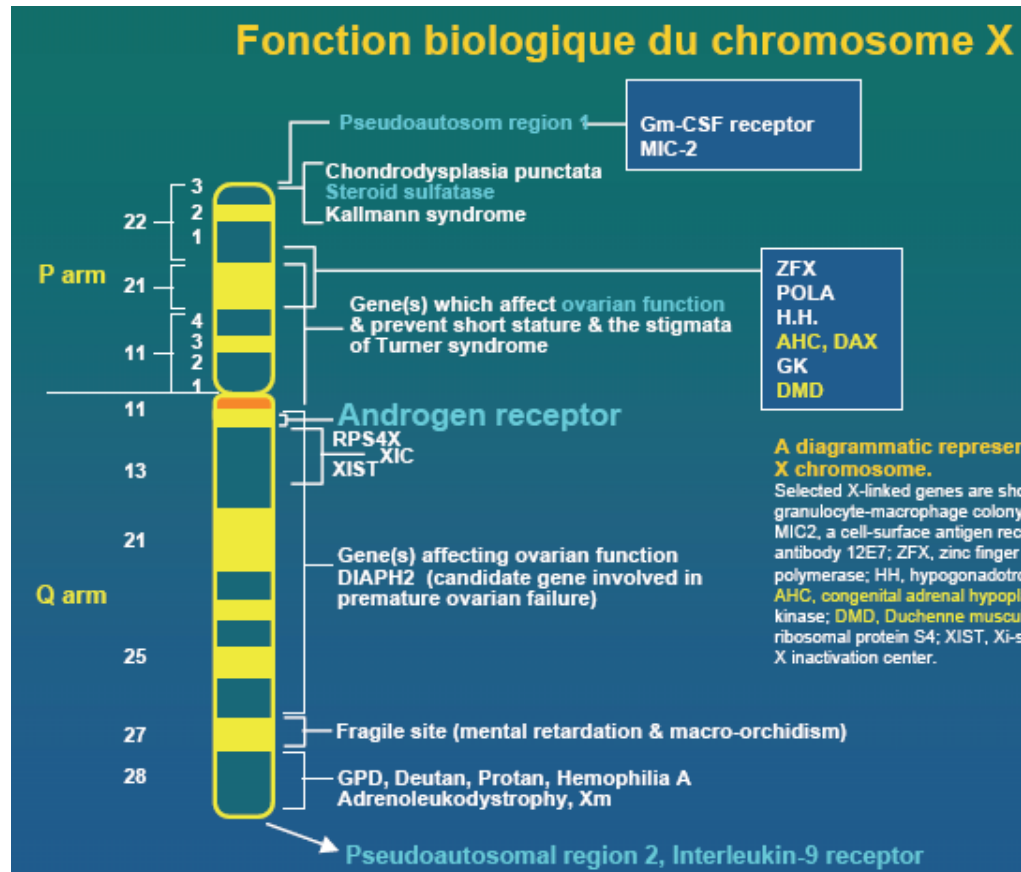
Les "neurostéroïdes" sont des stéroïdes synthétisés dans le **SNC et SNP**, indépendamment de l'activité des glandes

Les neurostéroïdes incluent principalement la **prégnénolone**, La (**DHEA**) libre ou sulfates, la **progestérone**

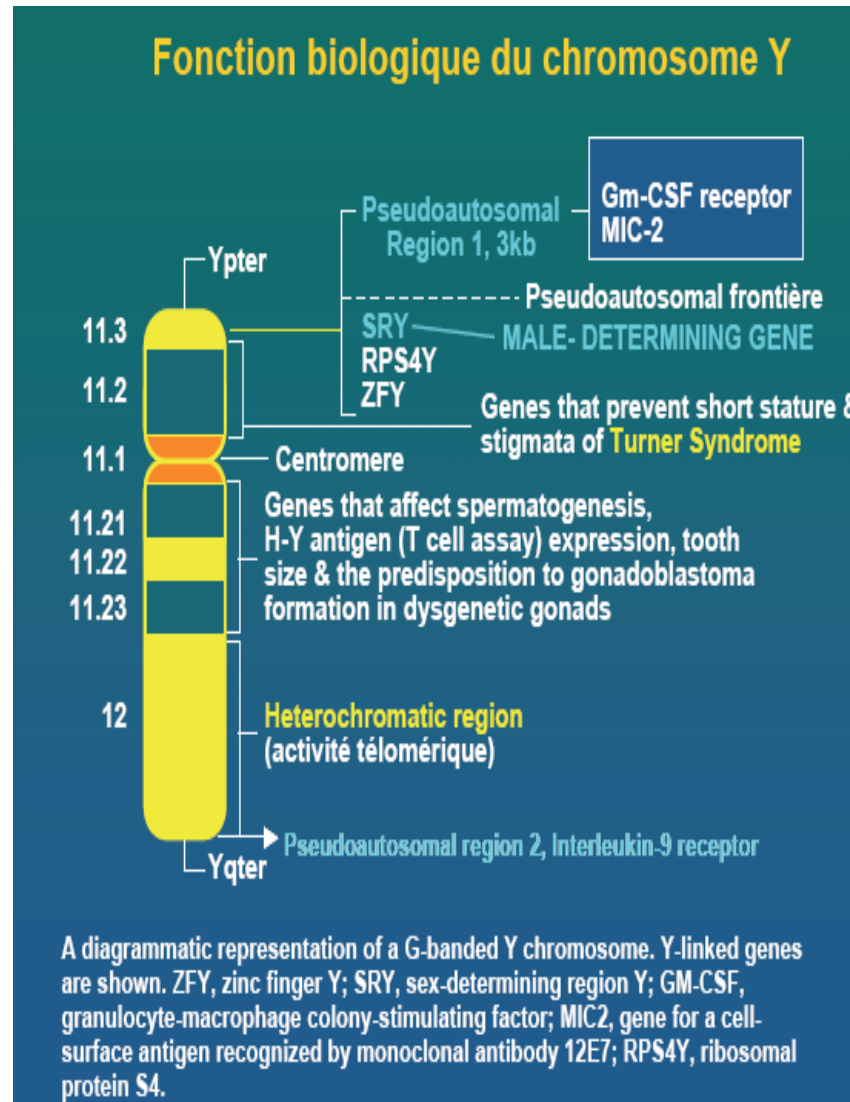
Le terme de "**neurostéroïdes**" se réfère donc à leur **lieu de synthèse (SNC ou SNP)**

## 2. Sexe détermination

Le chromosome X porte le gène du récepteur des androgènes

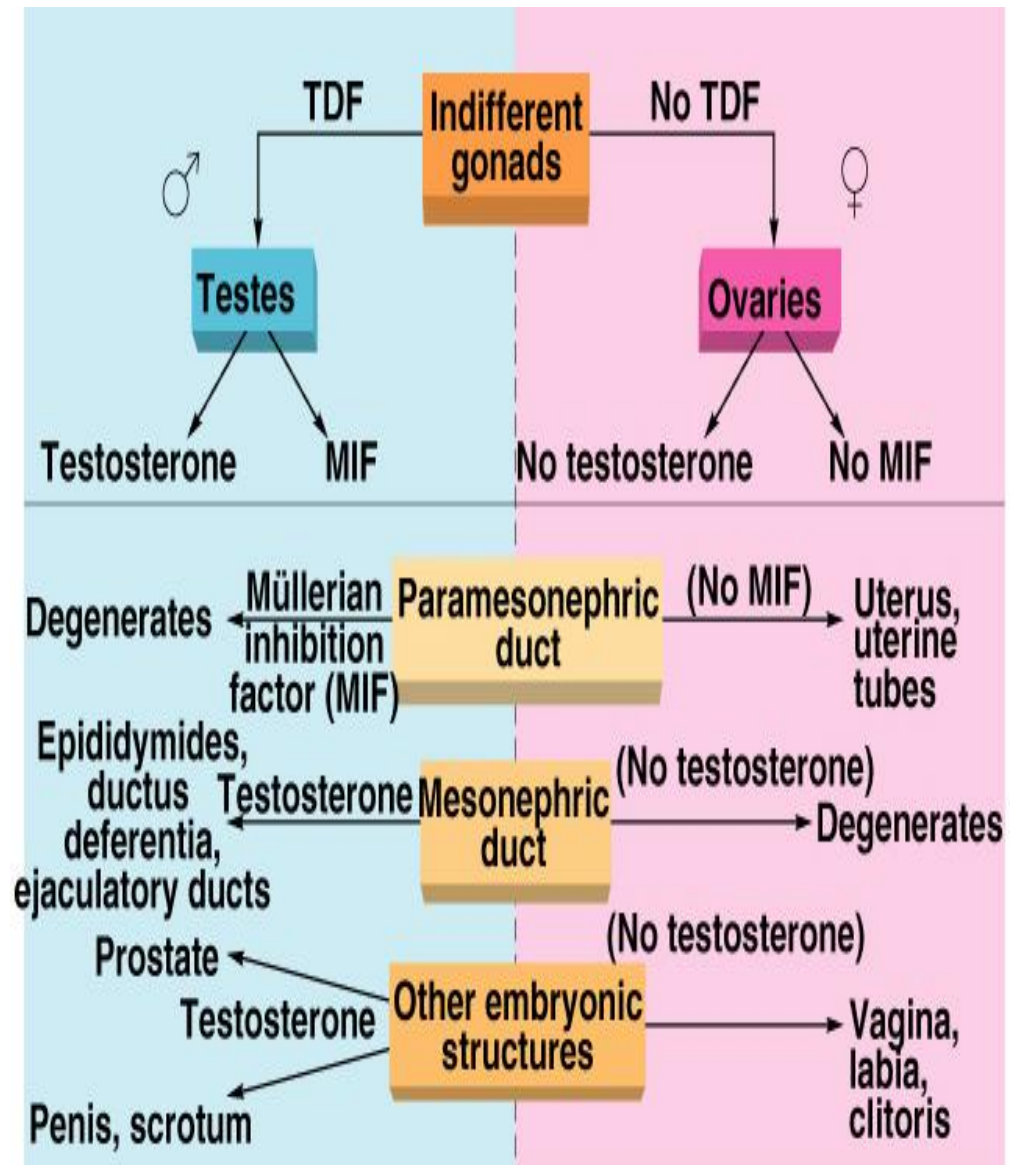


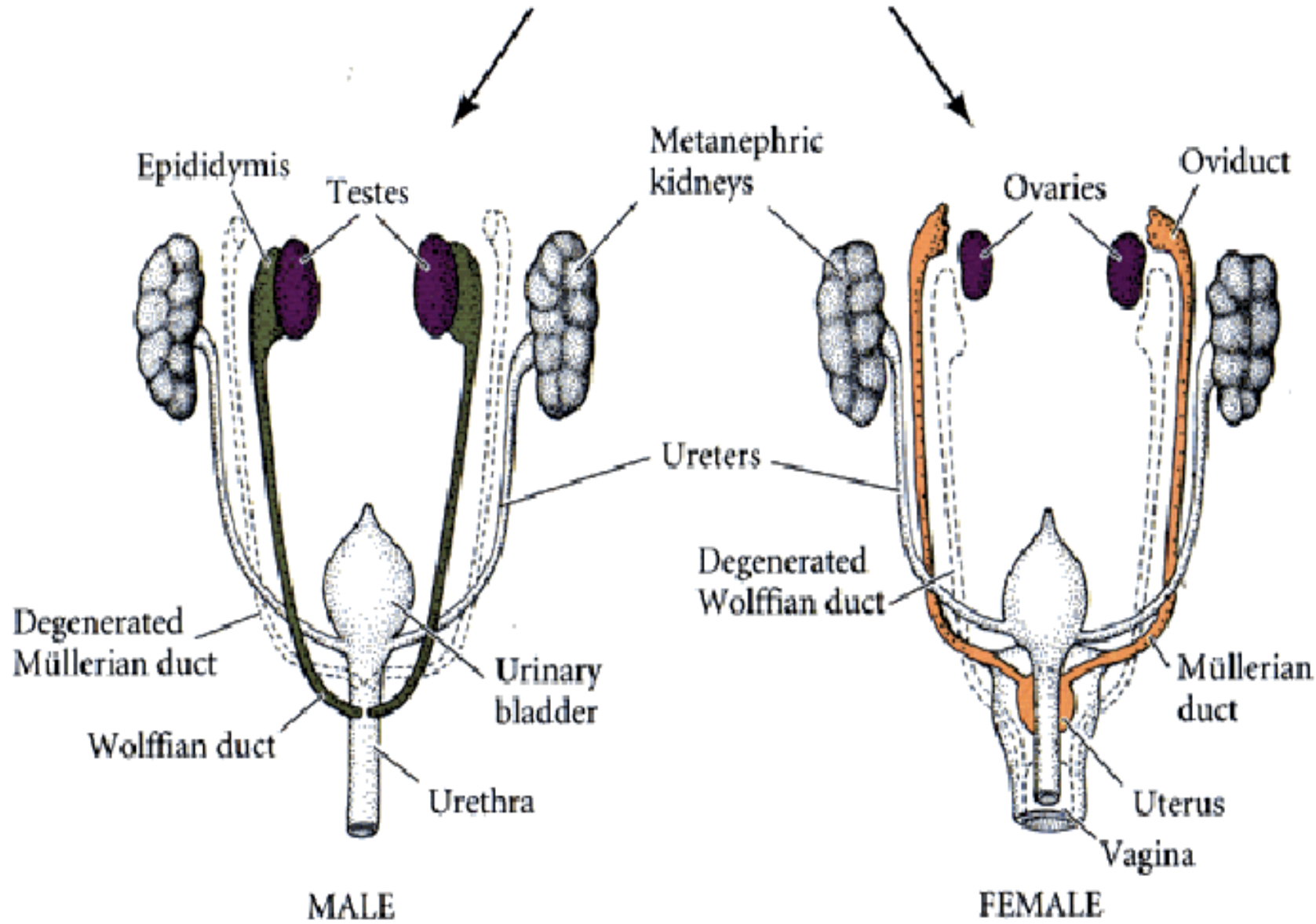
# gène SRY du chromosome Y code pour le TDF



# SEX DETERMINATION

- **Cellules Sertoli secretent un peptide : AMH (l'hormone anti mullerienne )**





# Rôle embryologique des androgènes

## Structures internes:

### - Testostérone :

Développement des Canaux de Wolff

- **Facteur antiMullérien (AMH)(peptidique) :**  
dégénérescence des canaux de Muller

## Structures externes: DHT

1- Allongement du Pénis; (clitoris chez la femme)

2- fermeture du sinus urogénital (vulve)

3- formation du scrotum et descente des testicules

**Cryptorchidie:** Défaut de migration des testicules de l'abdomen vers le scrotum .

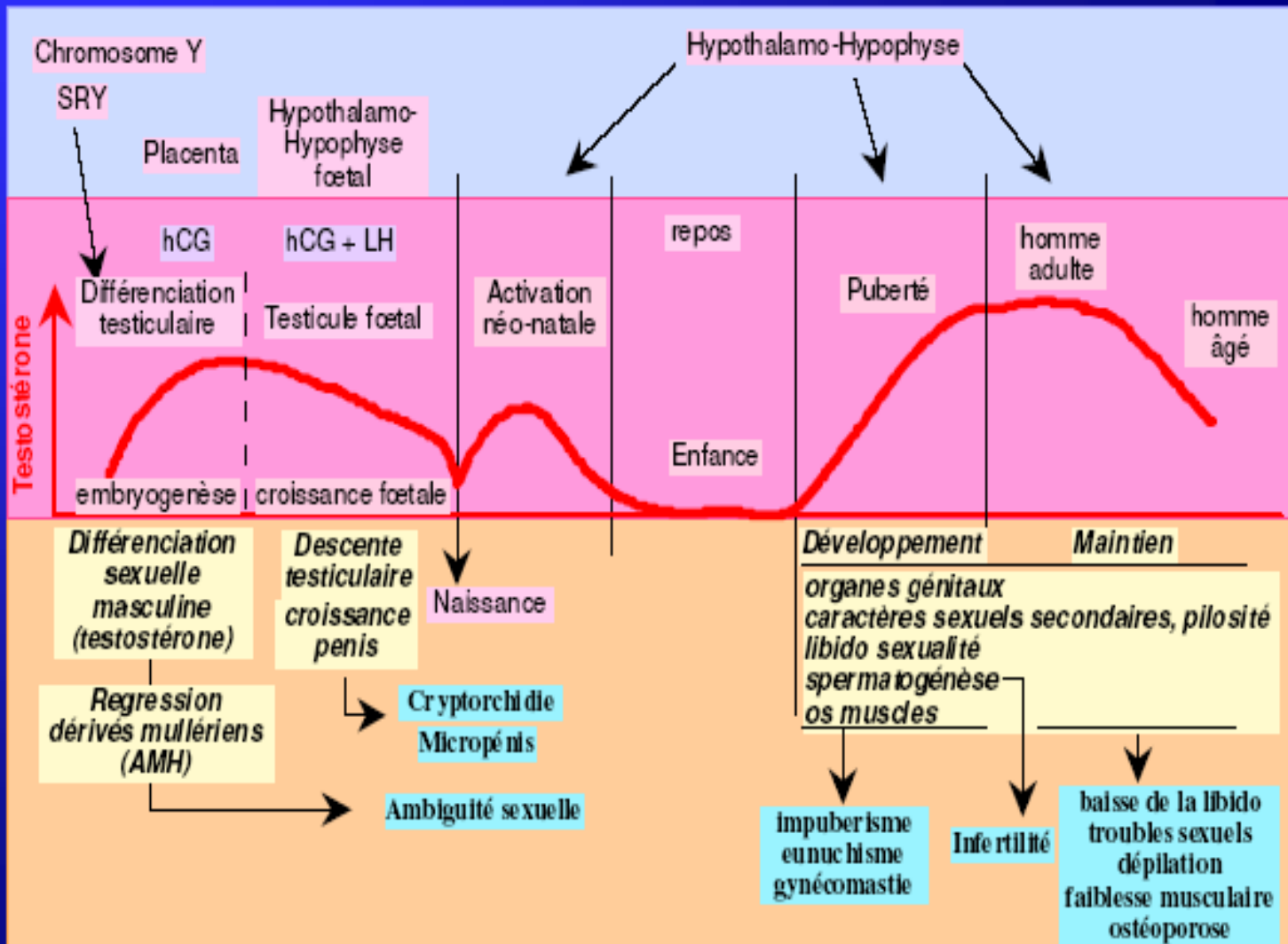
- 4- Prostate



# Autres fonctions de la testostérone embryologiques et post embryologiques

1. Stimulation de la spermatogenèse
2. Développement des caractères sex primaires (app genital), différenciation sex du cerveau et libido  
( homme et femme)
2. Croissance et arrêt de la croissance
4. caractères sex secondaires :
  - Pilosité , rocité de la voix, silhouette androïde
  - Taille et masse musculaire plus développée
5. Chez l'homme :  
Pendant les trois Premiers jours de la vie, destruction du centre hypothalamique antérieur responsable de l'activité LH cyclique chez la femme

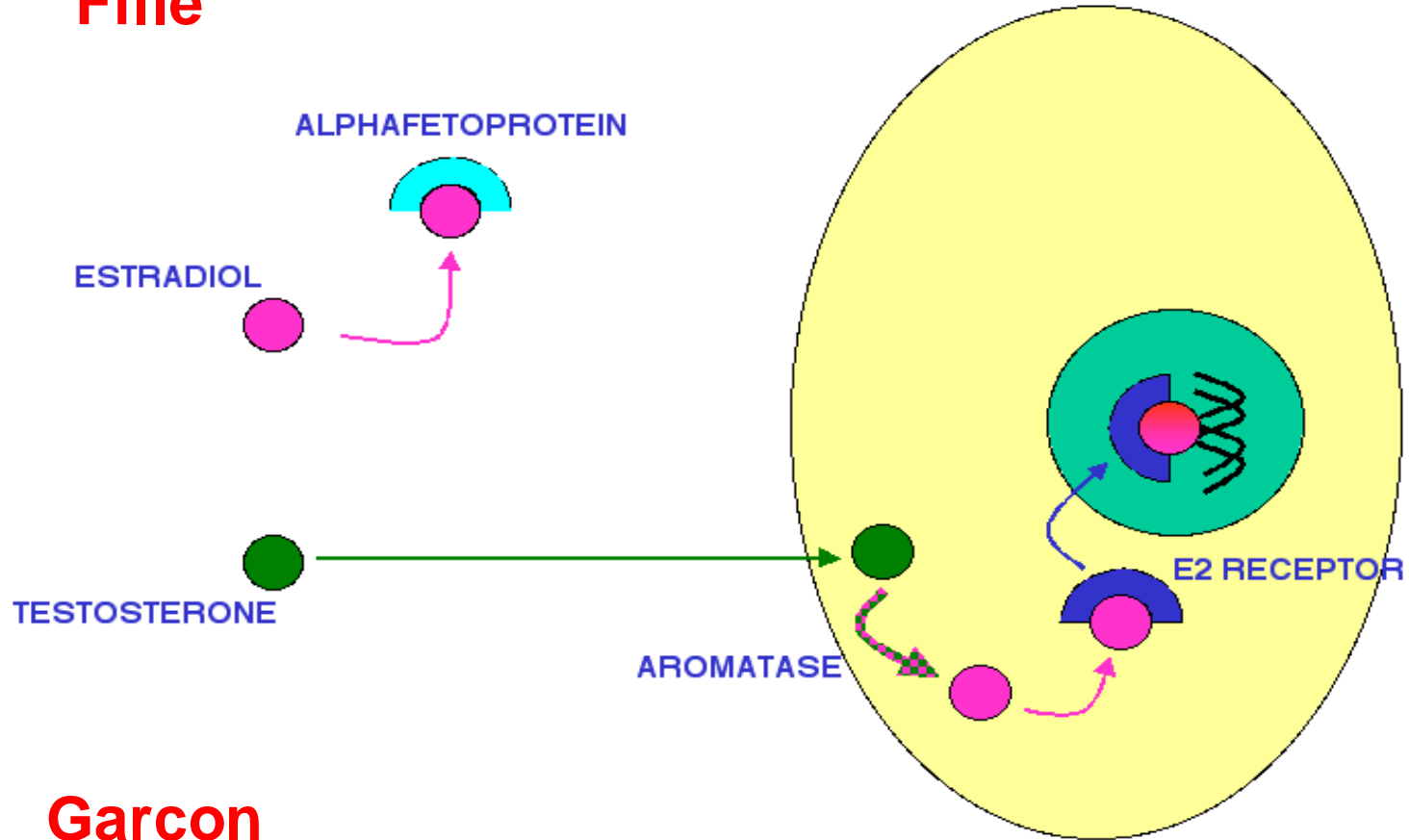
# Testostérone au cours de la vie\*\*\*



# Masculinisation du cerveau masculin

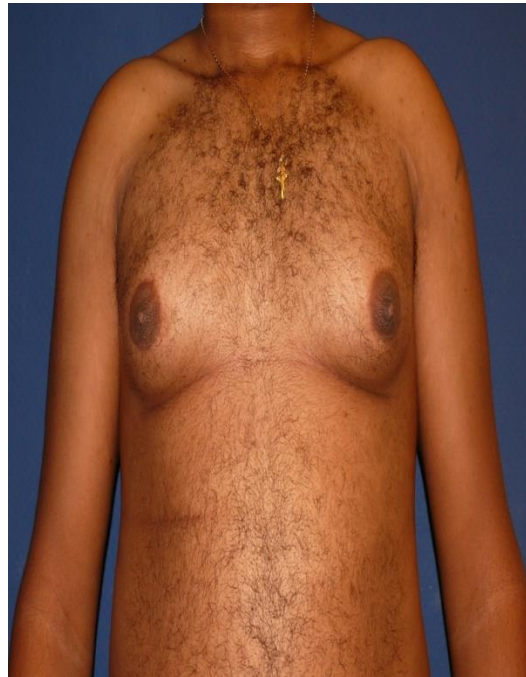
## differentiation sexuelle du cerveau

**Fille**



**Garçon**

les œstrogènes n'ont Pas d'action chez l'**homme** sauf si pathologie il y'aura **gynécomastie** (**excès d'oestrogenes**)



# 3. Stéroïdes en situations physiologiques

**Puberté**

**Grossesse**

**Parturition**

**Lactation**

**Contraception**

**Ménopause / Andropause**

# LA PUBERTE

## DÉFINITION

La puberté est l'étape de maturation physique dans laquelle un individu devient physiologiquement capable de procréer.

# La puberté :

(du latin pubescere, se couvrir de poils)

	FILLES	GARÇONS
Début de la puberté	10,9 ans (8,5-13,3)	11.2 ans (9,2-14,2 )
Pic de croissance	12,2 ans	13,9 ans
Durée de la puberté	2-3 ans	3-5 ans
Ménarche/ Changement de la voix	12,9 ans (10-15)	14,6 ans (12-17)

# Lactogenesis (Milk Synthesis)

**Progesterone** : inhibe la lactogenese

**cortisol** :

**Stimulate lactogenesis**

(si adrenalectomie pas de lactogenese)

**NB : l'allaitement est un contraceptif naturel**



# Contraception orale

principalement deux types :

1. Contraceptifs oraux combinés qui contiennent des oestro-progestatifs **synthétiques**
2. Contraceptifs oraux ne contenant qu'un progestatif

mode d'action :

- Ils suppriment l'ovulation
- Ils favorisent l'épaississement de la glaire cervicale augmentant la difficulté pour les spermatozoïdes de se rendre jusqu'à l'ovule.
- Ils modifient la paroi interne de l'utérus, ce qui rend l'implantation difficile.

Il s'agit d'une des méthodes contraceptives réversibles et efficaces

# CONTRAGESTION : Pillule abortive

## *Mifepristone :*

- **Inhibiteur compétitif de la progestérone et stimule les contractions utérines en provoquant des avortements**  
(contragestif)

# *La ménopause :*

Disparition définitive des menstruations (aménorrhée),  
secondaire à l'arrêt du fonctionnement ovarien.

= **épuisement folliculaire de l'ovaire**

C'est un phénomène physiologique qui se produit vers  
51ans dans la vie de toutes les femmes

# ATRESIE FOLLICULAIRE

## INVOLUTION DES FOLLICULES

De la vie foetale à la Ménopause

In utero	6 Millions
Naissance	900 000
Puberté	300 000
20 ans	100 000
45-50 ans	100

# Diagnostic de ménopause

- **Diagnostic clinique** : chez la femme de 51 ans en moyenne avec une aménorrhée >3 mois (confirmation 12 mois)
- **diagnostic biologique** : il existe 2 périodes
  - Préménopause** 5 a 6 ans avant la ménopause avec insuffisance lutéale (baisse de P4) et FSH élevée
  - Ménopause** confirmée baisse conjointe de E2 et P4 avec FSH et LH élevées

# Chronologie des troubles de la ménopause

Age (ans)	
45	Irrégularités menstruelles Troubles vasomoteurs
50	Troubles de l'humeur Atrophie uro-génitale
55	Atrophie cutanée
60	Ostéoporose
65	Maladies cardiovasculaires

# Le Concept de l'Andropause

- **L'andropause est l'ensemble des modifications physiologiques et psychologiques qui accompagnent la diminution naturelle et progressive de l'énergie mentale et physique associée a une baisse de l'activité sexuelle chez l'homme provoquée par la**
- **Biologiquement : diminution de la production des androgènes (testosterone diminue de 1% a partir de l'age de 40 ans) et la DHEA diminue**

# Exploration



# A - Les dosages statiques

## Par RIA ou Chimiluminescence

paramètre	unité	Phase folliculaire	Pic ovulatoire	Phase lutéale	ménopaus e	homme	enfant
FSH	mUI/ml	3,5- 12,5	1,70 - 7	4,7-21,5	25,6-134,8	1,5-12,4	0,2-3,80
LH	mUI/ml	2,4-12,60	14 - 95,60	1 - 11,40	7,7- 58,5	1,7 - 8,60	0,2 -1,40
Pg	ng/ml	<0,15-1,1	-	1,5- 22,6	-	0,15-0,52	-
E2	pg/ml	24,5 - 195	66,1- 411	40 - 261	24,5	11 - 42,9	< 10 – 36

## A - Les dosages statiques

### **Dosage de la testostérone :**

Le dosage de la testostérone permet d'évaluer la fonction androgène chez l'homme et la femme.

### **Dosage de la prolactine**

La prolactine existe sous formes d'au moins 5 isotypes ,Ce qui rend difficile le dosage.

Le dosage doit tenir compte des facteurs physiologiques comme le sommeil, le cycle menstruel, la grossesse, le stress et l'alimentation. Mais aussi pharmacologique tel les inhibiteurs de la dopamine qui risquent d'entraîner une hyperprolactinémie.

Il est conseillé de faire deux échantillons à intervalle de 30 minutes.

## A - Les dosages statiques

### Des inhibines

**Chez l'homme** : inhibine B est en corrélation positive avec la numération spermatique et le volume testiculaire. Une azoospermie obstructive se traduit par des taux normaux.

Des valeurs basses d'Inhibine est prédictive de l'azoospermie sécrétoire non obstructive.

**Chez la femme** : utilisée lors de cycles de stimulation de FIV  
Un taux >45 pg/ml au 3 ème jour du cycle est corrélé à une meilleure réponse ovarienne à la stimulation.

Inhibine A : des taux effondrés est prédictif de la fausse couche, pré éclampsie chez la femme enceinte.

# A - Les dosages statiques

## Hormone antimullerienne AMH

AMH est une glycoprotéine produite par les cellules de Sertoli testiculaires et de la granulosa ovarienne.

AMH est un marqueur de différenciation de cellule de sertoli immature et des cellules de granulosa.

AMH joue deux rôles dans l'ovaire postnatal : rôle inhibiteur de recrutement de follicule primordiaux et un rôle d'inhibition de la réponse des follicules préantraux et des petits follicules antraux à la FSH.

**Chez la femme**, dans le cadre de la FIV une mauvaise réponse ovarienne semble corrélée à des taux abaissés d'AMH à j3.

## A - Les dosages dynamiques

### Le test au Clomid®: Principe

- Explore l'axe gonadotrope.
- Nécessite que le rétro-contrôle hypothalamique soit fonctionnel et que l'hypophyse ait la capacité de répondre à la stimulation par la Gn-RH.
- Le citrate de Clomiphène (Clomid®) antagonise le rétrocontrôle négatif de l'estradiol au niveau hypothalamique mimant une déplétion en estrogènes,
- Dès le 3<sup>e</sup> jour de traitement, on a une élévation de la FSH et de la LH permettant une croissance folliculaire ovarienne avec production d'E2.

# Le test au Clomid®: Protocole

- Technique

- Administration de 100mg/24h per os pendant 5 jours à partir du 3<sup>e</sup> ou du 5<sup>e</sup> jour du cycle si la patiente est réglée.
- Le produit administré est le Clomid® , comprimés à 50mg délivré sur prescription médicale.
- Dosage de la FSH et de la LH plasmatiques au jour JO et J6 ou J10 du traitement.

- Mais le plus souvent : recherche de la survenue d'une ovulation par lecture de la courbe ménothermique.

.

- Sa principale complication est le développement multifolliculaire et le risque de grossesse multiple.

# Le test au Clomid®: Résultats

- 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.

# Le test à la LH-RH (ou à la GnRH)

## • Principe

- Explore la fonction gonadotrope hypophysaire.
- teste la capacité de réponse de l'hypophyse à un apport exogène et ponctuel de Gn-RH.

## • Protocole

- injection I.V. de 100 µg de Gn-RH (Stimu-LH® ou Gonadoréline).
- une ampoule contient 50 microgrammes/ 1 mL.
- Chez la femme cyclique, le test doit être pratiqué en phase folliculaire (entre J3 et J7).
- Dosage de la FSH et de la LH plasmatiques aux temps (-15'), 0', 30', 60' et 90' (120').

## • Résultats

- La LH atteint son maximum entre la 15ème et la 30ème minute,
- La FSH entre la 30ème et la 120ème minute.
- La FSH doit atteindre au moins 1,5 fois sa valeur de base et la LH 3 à 5 fois.



# Réponses au test à la LH-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 : 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 : LH : réponse +/- explosive	Hypogonadisme ovarien. Ménopause
FSH normale LH normale ou élevée	FSH : réponse normale LH : réponse Explosive	Syndrome des ovaires polykystiques

## Test de stimulation à l'hCG

Evaluer le fonctionnement des cellules Leydig.

hCG est utilisée pour son action LH like.

Une injection unique entraîne une augmentation de la testostérone.

Le test est utilisé dans les cryptorchidies, ambiguïtés sexuelles et retard pubertaire.

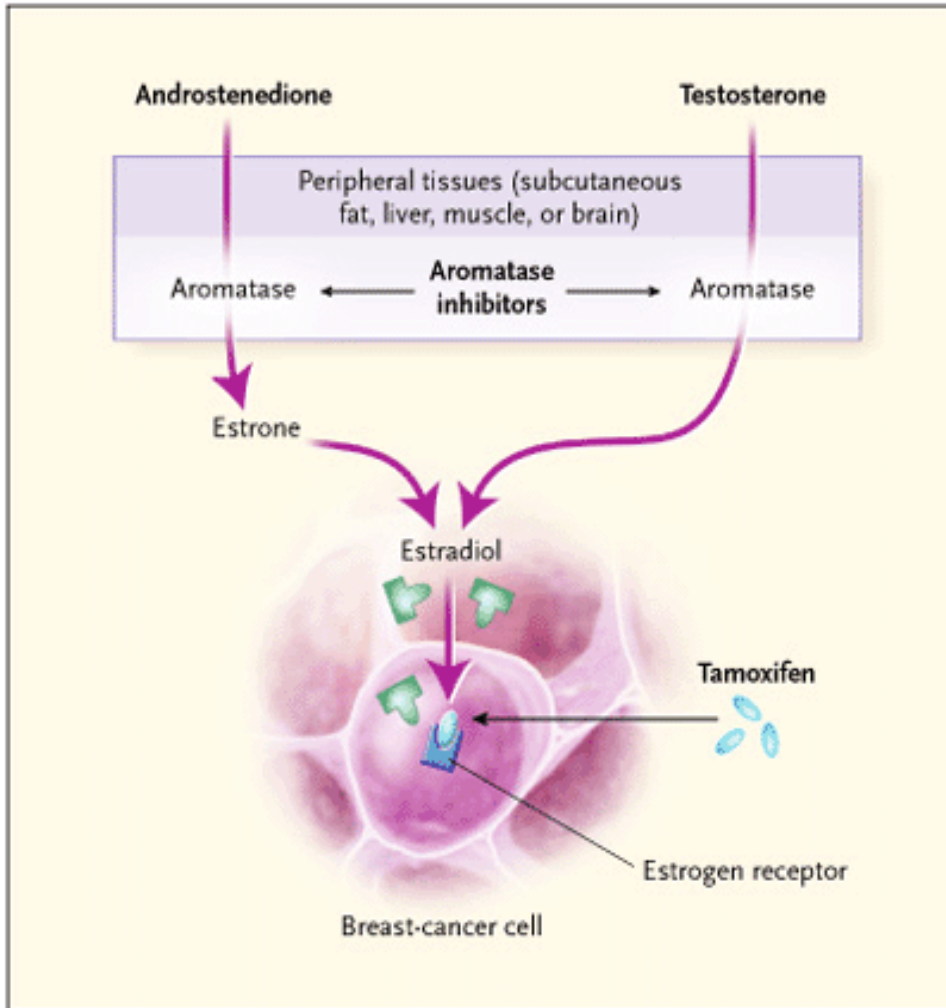
# Procréation médicalement assistée (P.M.A)

- Le dosage régulier de l'estradiol sérique et l'échographie sont les deux éléments de surveillance de la stimulation ovarienne :
  - L'ovulation est déclenchée par injection de gonadotrophine chorionique
  - La ponction ovarienne est réalisée lorsqu'un ou plusieurs follicules ont atteint un diamètre de 20 à 22 mm et quand l'estradiol est situé entre 500 et 1000 pg/ml (3).

## 5. Stéroïdes et cancers hormonaux dépendants

- **Seins** : E2
- **Prostate**: DHT
- **Endometre**: E2
- **Ovaires** : E2

# A/ Cancer du Sein : mecanismes thérapeutiques



- **Block receptor :**  
SERM (selective estrogen receptor modulators)
- **Decrease ligand :**  
Aromatase inhibitors

# **B/ Cancer de la Prostate**

Traitement hormonal du cancer de la prostate

**ANTIANDROGENES :**

- **1 / INHIBITEURS DE LA 5alpha REDUCTASE**
- **2 / INHIBITEURS DE LA DHT : Ce sont les SARM (selective androgen receptor modulator )**

# PATHOLOGIES

# SYNDROME ADRENO GENITAL

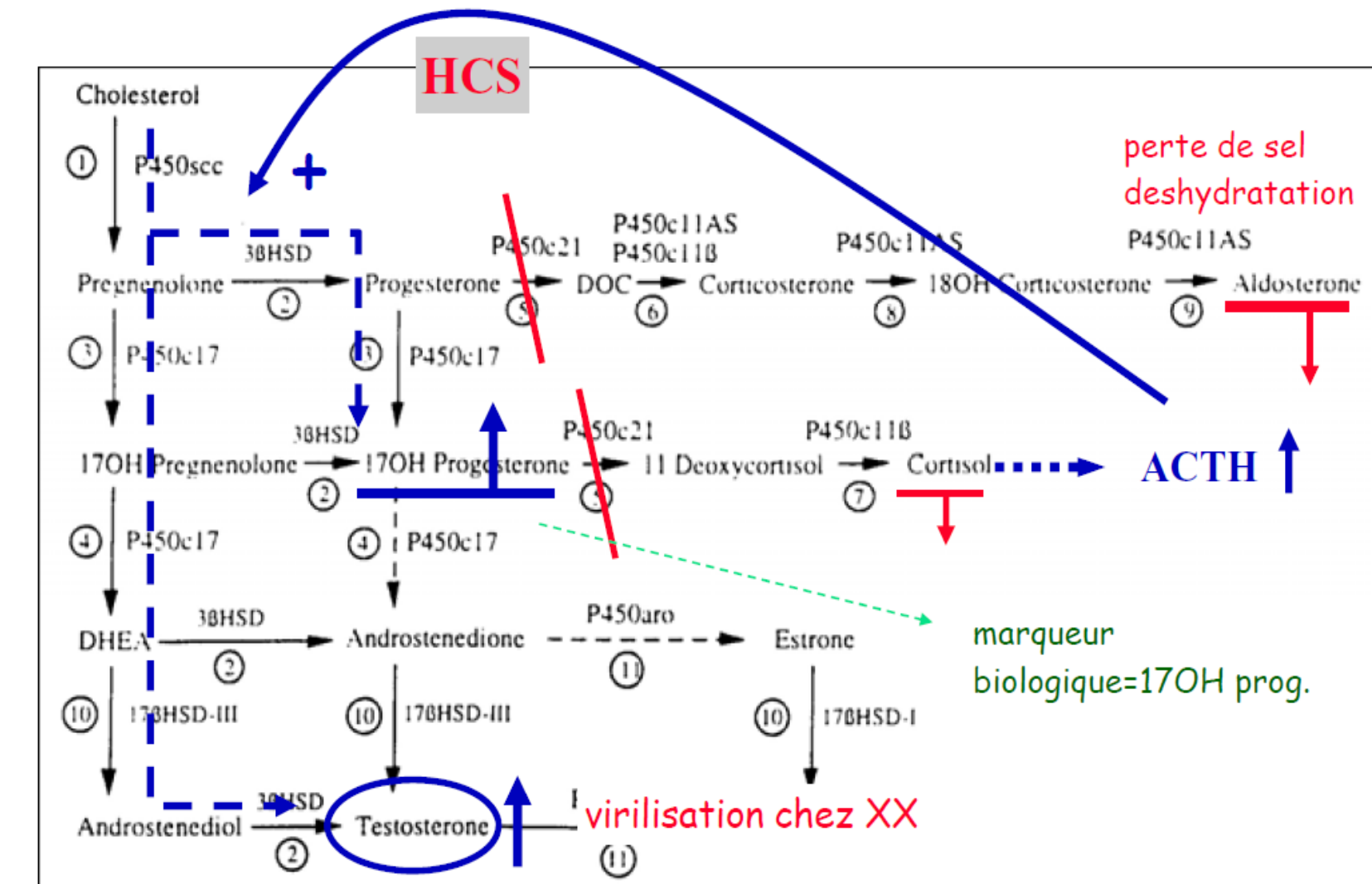
- Sécrétion excessive d' androgènes :
  - Virilisation (fille)
  - Puberté précoce ( garçon)

Causes fréquentes :

- tumeurs malignes, déficit en 21-hydroxylase++++  
(hyperplasie congénitale des surrénales )



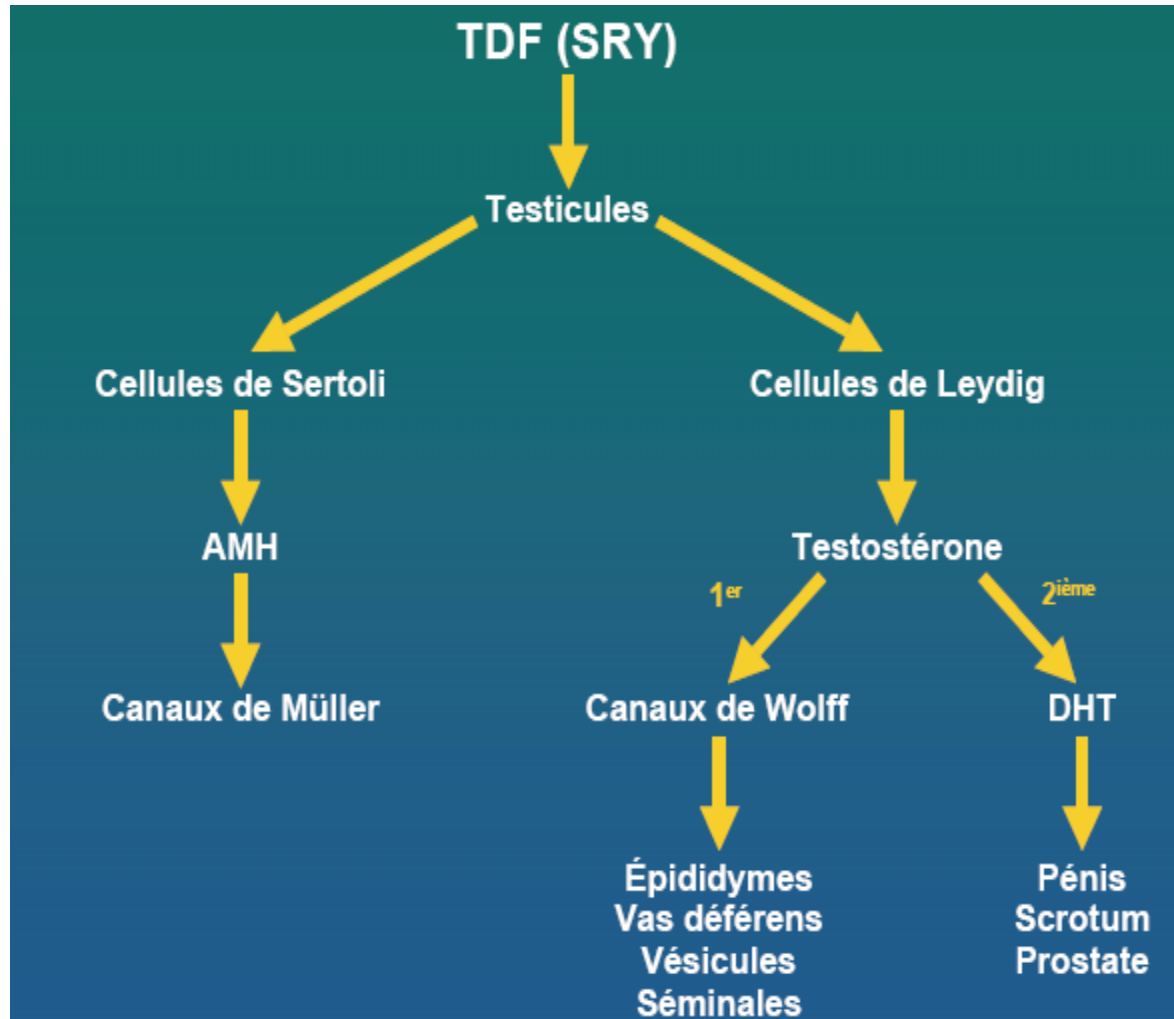
# Déficit en 21 hydroxylase



## Congenital adrenal hyperplasia (CAH) pseudo hermaphrodisme feminin

- The commonest cause of genital ambiguity at birth
- 21-Ohas deficiency is most common form
- Autosomal recessive
- Severe clitoral hypertrophy masculinization of the external genitalia 46,XX

# RAPPEL



# Pathologies de la différenciation sexuelle (génétique et hormonale)



## AMBIGUITE GENITALE

Si à un stade embryonnaire précoce l'évolution vers le phénotype masculin ou féminin se fait de manière incomplète, il en résulte un «état intersexué» ou hermaphrodisme dans lequel l'histologie des gonades et l'anatomie des organes génitaux externes sera ambiguë.

Un hermaphrodite a dans ses gonades à la fois des tubules séminifères et des follicules. et l'aspect extérieur de l'individu peut être normal.

On parle de discordance entre le sexe apparent de l'individu et celui de ses gonades. le diagnostic se fait grâce au caryotype.

un pseudo-hermaphrodisme : les gonades sont d'un sexe, les organes génitaux externes sont de l'autre sexe.

# Pseudo-hermaphrodisme chez la femme

- Le pseudo-hermaphrodite féminin a un caryotype 46, XX avec des organes génitaux externes ambigus.
- Les causes : hyperplasie congénitale bilatérale des surrénales, tumeur des surrénales ou des ovaires chez la mère, et prise d'androgènes chez la femme enceinte.
- Les organes génitaux internes sont normaux Il peut y avoir une virilisation complète des organes génitaux externes avec un aspect masculin normal à la naissance, et absence de testicules dans les bourses. Le clitoris est peniforme

Le cerveau est masculinisé

# Pseudo-hermaphrodisme chez l'homme

## Déficit des enzymes de biosynthèse en testostérone

des mutations affectent les enzymes de la biosynthèse de la testostérone (DHT),

les conséquences anomalies de différenciation de toutes les structures dépendantes des androgènes (DHT et testostérone):

Absence de différenciation des canaux de Wolff, les testicules ne descendent pas, les organes génitaux externes et comportement sont féminins.

Toutefois en raison de la production d'AMH par les testicules, les canaux de Müller dégénèrent.

# 1/Agenesie des cellules de Leydig

46-XY/SRY

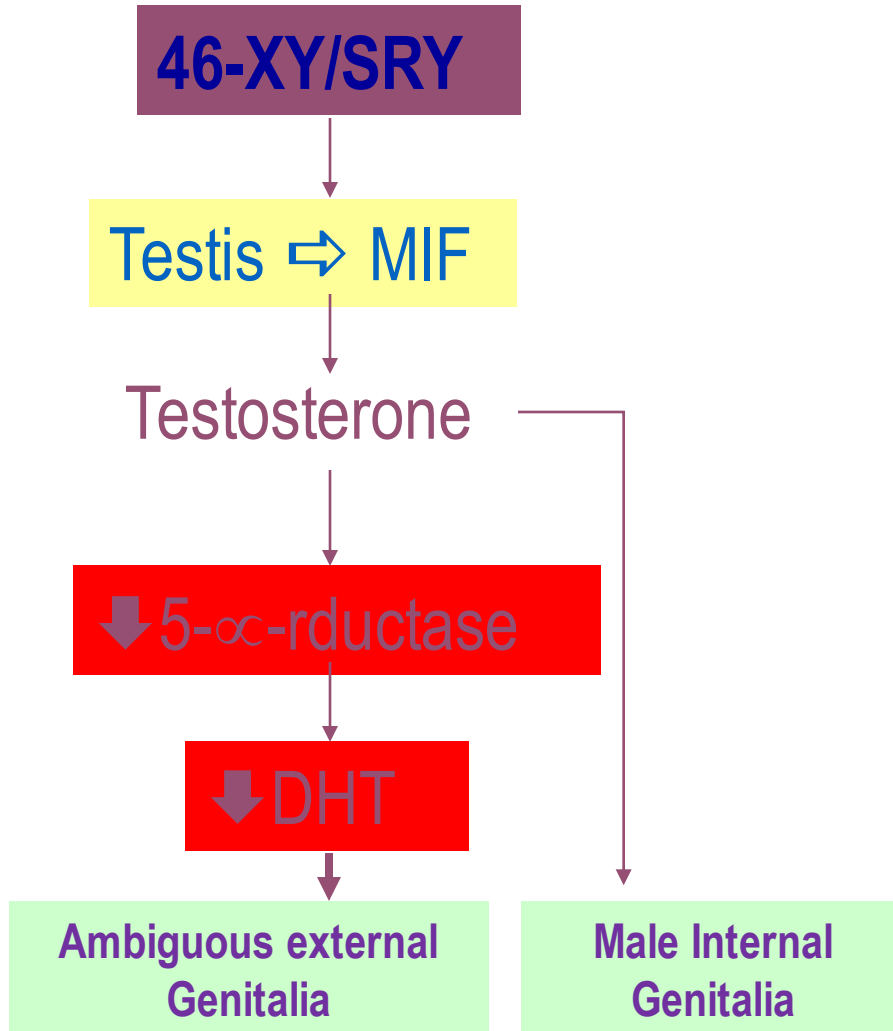
TESTIS  $\Rightarrow$  MIF  
( partial/ complete absence  
Of leydig-cells)

No or  $\downarrow$  testosterone  
No or  $\downarrow$  DHT

Female or  
ambiguous  
external  
Genitalia

$\pm$  Male  
Internal  
Genitalia

# 2/ 5-alpha-reductase deficiency



micropénis



**il y a absence de DHT mais Les testicules produisent de l'AMH  
Le développement psychique est masculin.**

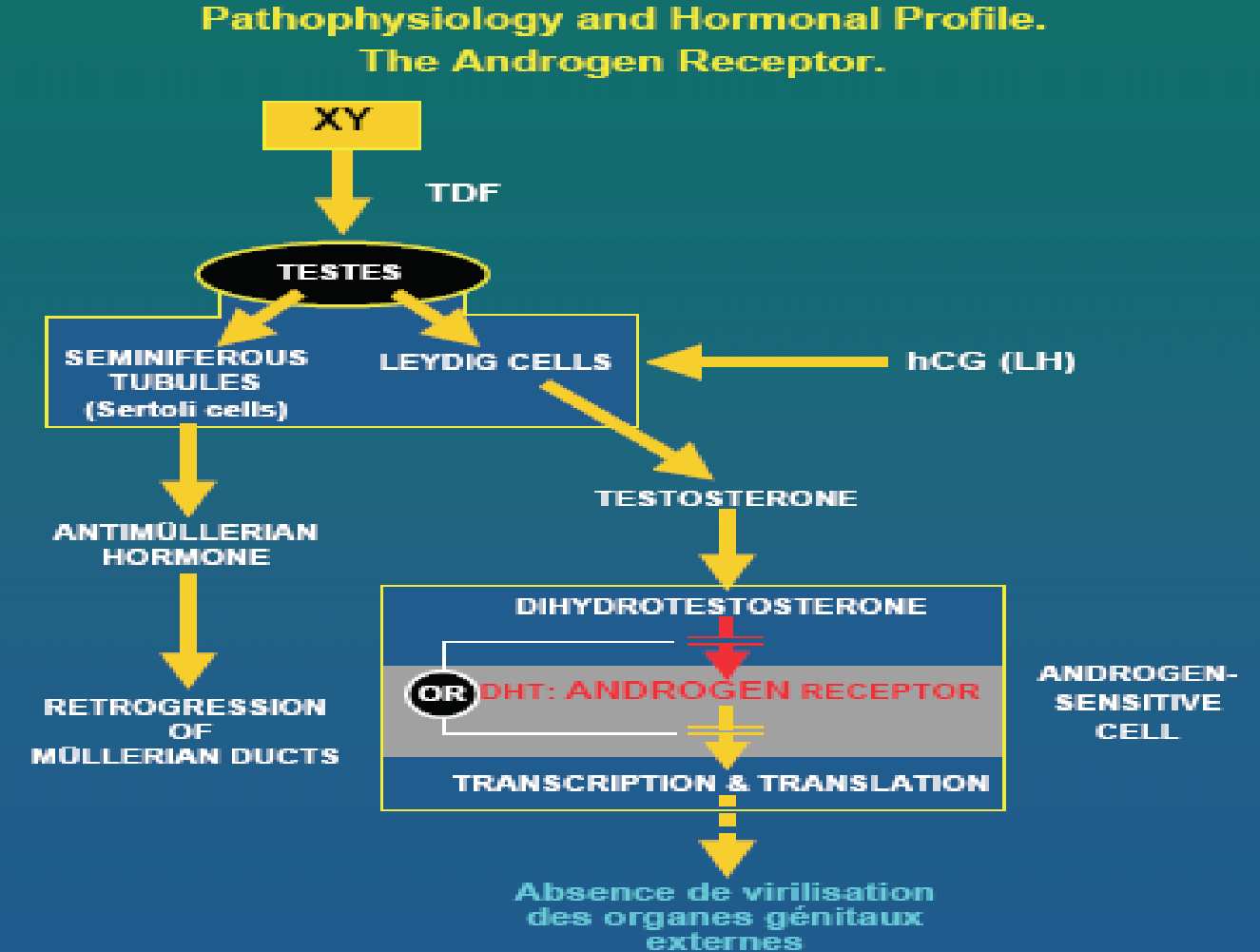
**Le déficit en 5-alpha réductase est une pathologie rare entraînant une ambiguïté sexuelle à la naissance (organes génitaux externes féminin ou aspect masculin avec micropénis).**

**Les organes génitaux interne sont bien développés, et les canaux Müllériens ont régressé normalement.**

**A la puberté, des signes de virilisation se développent, du fait de l'action périphérique de la testostérone.**

**Les tests hormonaux retrouvent un taux de testostérone normal ou augmenté associé à un taux bas de DHT, conduisant à une élévation du rapport T/DHT.**

# 3/Déficit en récepteur des androgènes : (testicule féminisant)



### **3/Récepteurs aux androgènes anormaux (insensibilité aux androgènes)**

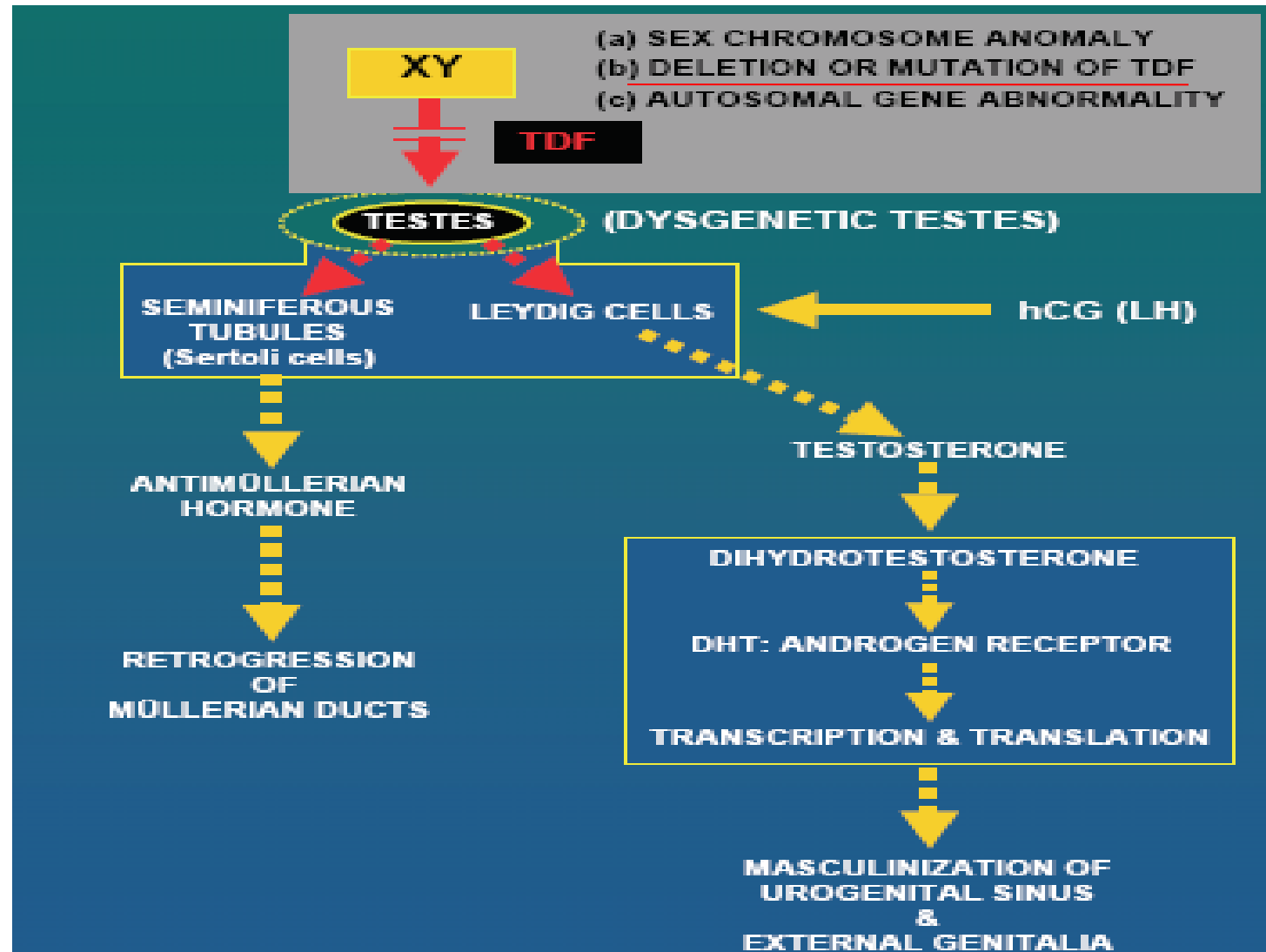
**forme la plus fréquente de pseudohermaphrodisme masculin ,Maladie récessive liée au chromosome X.**

**le taux des androgènes est normal, mais les cellules cibles sont résistantes**

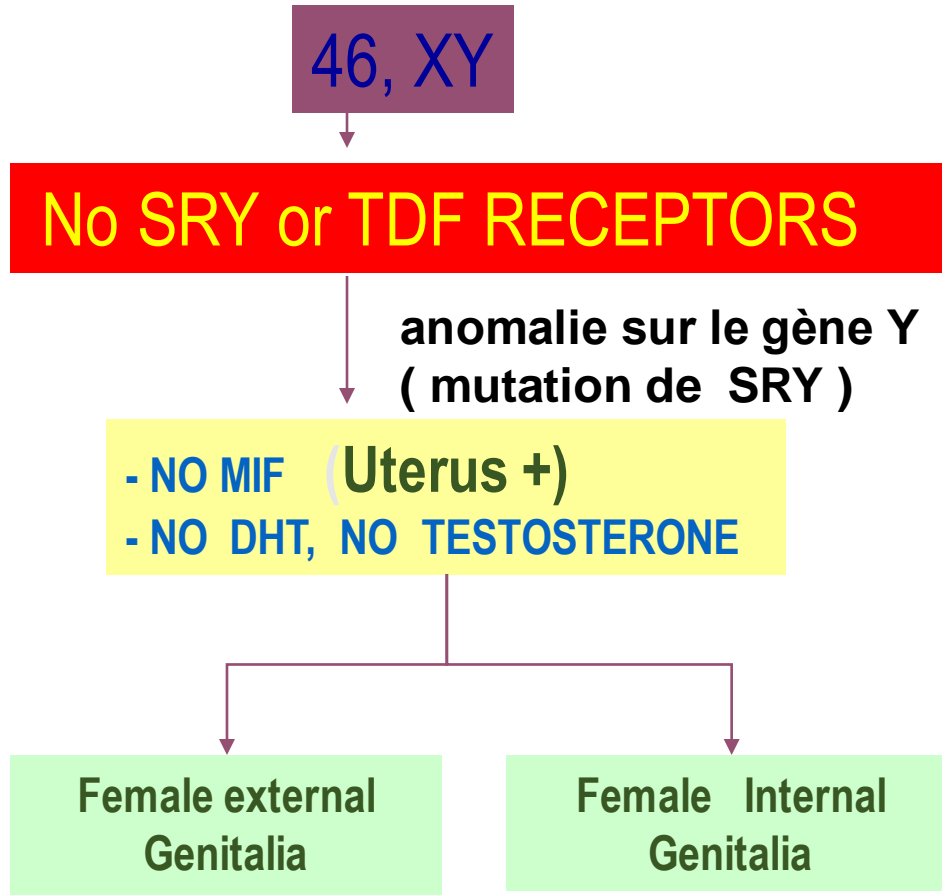
**Les testicules sécrètent de l'AMH, ainsi les canaux de Müller régressent. En l'absence de sensibilité des tissus cibles à la testostérone les canaux de Wolff dégénèrent( OGI) , Les OGE sont féminins ainsi que le développement psychique.**

**Les testicules ectopiques sécrètent des œstrogènes qui provoquent une gynécomastie.**

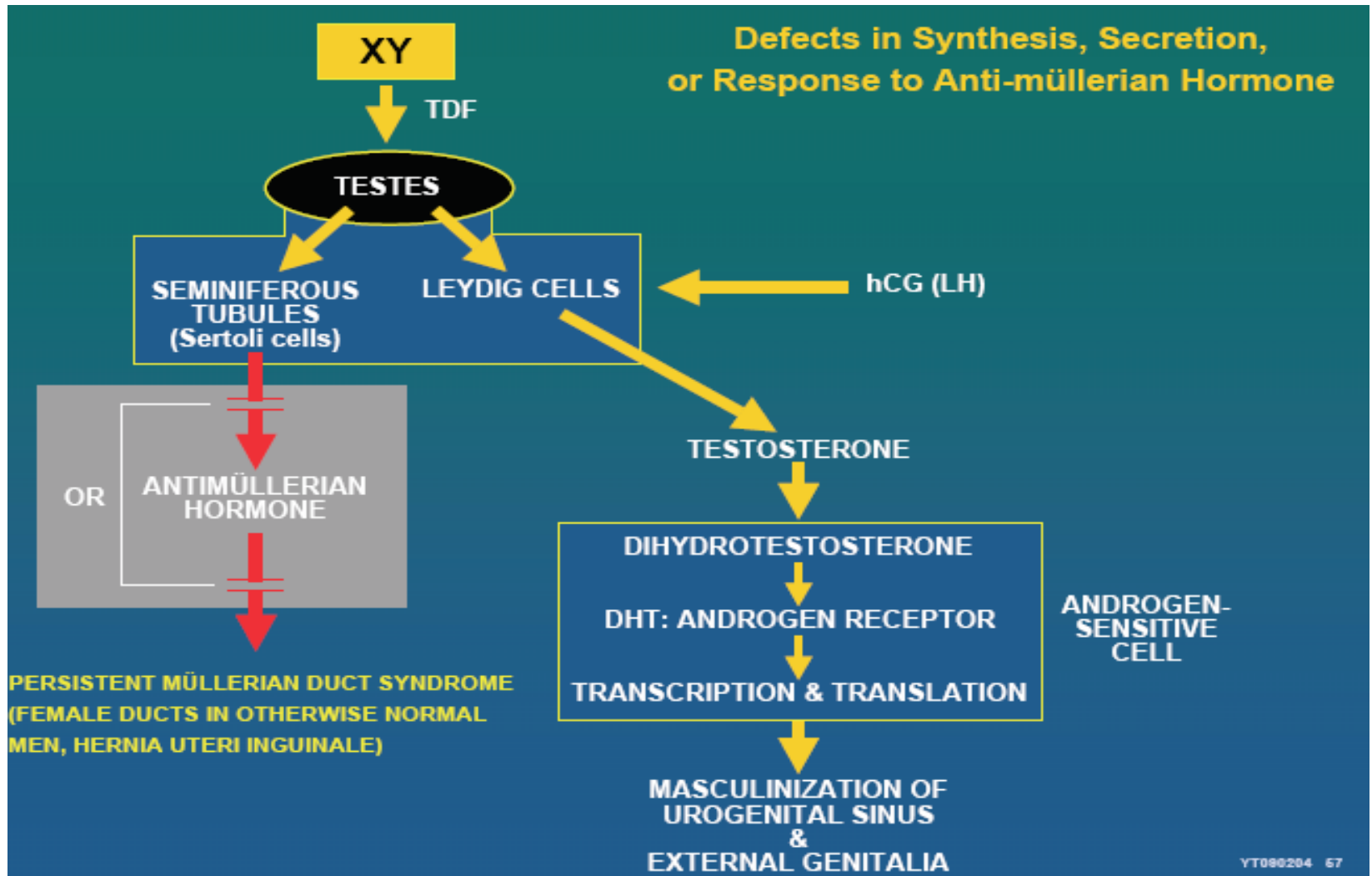
# 4/ Anomalies du TDF



# 4/ syndrome de Swyer : deficit en SRY ou deficit en recepteur du TDF



# 5/Anomalies de l'AMH



## **5/Persistent Müllerian duct syndrome:**

- **A condition caused by a congenital lack of anti-Müllerian hormone or its receptors.**
- **this causes development of both male and female internal sex organs.**
  
- **Organes genitaux internes mixtes et organes genitaux externes masculins**

# pathologies des androgènes

## chez l'homme

**défaut** de synthèse ou d'action des androgènes

pendant la vie fœtale : défaut de virilisation/ambiguïté  
génitale

puberté/adulte : hypogonadisme masculin/ infertilité

## chez la femme

**excès** de synthèse des androgènes

pendant la vie fœtale : virilisation/ambiguïté génitale

puberté/adulte : hirsutisme /hypogonadisme et infertilité



# Chez l'homme adulte



# Désordres pubertaires chez les garçons

## **Puberté précoce**

Elle est dite vraie ou complète :réveil prématuré de l'axe hypothalamo- hypophysaire.

Elle est dite fausse ou incomplète: sécrétion autonome d'androgène ou d'hCG.

Dans les deux cas, le sujet est plus grand que son âge (fusion prématurée des epiphyses)

**Vraie** : constitutionnelle, lésion du système nerveux central (tumeur, traumatisme, hypothyroïdie sévère)

**Fausse** : tumeur surrénalienne ou testiculaire, hyperplasie surrénalienne congénitale, tumeurs à sécrétion d'hCG.

# Désordres pubertaires chez les garçons

## Puberté retardée

Un garçon ayant un retard pubertaire si les premiers caractères sexuels secondaires ne sont pas apparus à l'âge de 14 ans ou si le début est normal, la puberté cesse de progresser.

-Constitutionnelle

-centrale : déficience en GnRH, syndrome de Kallman, hypopituitarisme, lésions hypothalamo hypophysaires.

- périphérique: Syndrome de Klinefelter (XXY)(**caractérisé par un infantilisme, grande taille, petite taille des testicules et gynécomastie**), tumeurs testiculaires, radiation et chimiothérapie, oreillons..

## **Infertilité masculine :**

Infertilité est définie par l'absence de grossesse après 24 mois,

Causes :

aberrations chromosomiques

malformation congénitales

trouble de la spermatogenèse contractés par les médicaments,  
les infections, des maladies systémiques ou endocrinologique.

éjaculation rétrograde

obstruction des voies spermatiques

troubles des glandes annexes

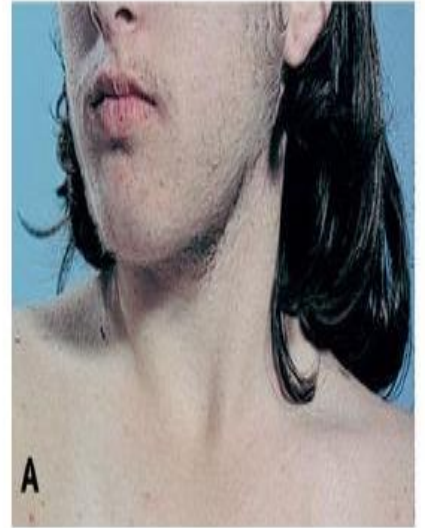
présence d'anticorps anti- spermatozoïdes

# HYPERANDROGENIE (femme)

Acné, hirsutisme,  
troubles du cycle (de la simple aménorrhée j'usqua  
l'infétilité)

Causes cortico-surrnaliennes (SDHEA élevée) exps, blocs  
enzymatiques, tumeur de la cortico-surrenale

Causes ovariennes (SDHEA normale) exp SOPK: syndrome  
des ovaires poly kystiques (excès de E2 et des androgènes)



**hirsutisme**

# LES AMENORRHEES

- **Points importants**

- 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)



# LES AMENORRHEES

- Dues à une perturbation d'un maillon de la chaîne hypothalamo-hypophyso-gonadique.
- **Interrogatoire + examen clinique + examens complémentaires =** diagnostic étiologique

Estradiol et de FSH + de la prolactine Important.

Estradiol + FSH bas = hypothalamo-hypophysaire

Taux élevé de FSH = insuffisance ovarienne.

# Aménorrhées hypergonadotrophiques

- Aménorrhées primaires:  
Agénésies; absence d'ovaires  
dysgénésies; syndrome de turner
- Aménorrhées secondaires:  
ménopause précoce; castration

# Aménorrhées hypogonadotrophiques

## ✓ Causes centrales hypophysaires

- Insuffisance hypophysaire gonadotrope isolée
- Panhypopituitarisme: syndrome de SHEEHAN
- Syndrome tumoraux d'origine hypophysaire.

## ✓ Causes centrales hypothalamiques:

- Anorexie mentale
- Dysplasie olfacto-génitale:  
    Syndrome de DE MORSIER-KALLMAN
- Syndrome tumoral d'origine hypothalamique

# 1. Aménorrhée primaire avec impubérisme

# ***1.1. retard staturo-pondéral et pubertaire*** **+ déficit global des fonctions hypophysaires :**

- Tumeur hypothalamo-hypophysaire.
  - Crâniopharyngiome,
  - Adénomes hypophysaires:
    - Adénome à prolactine ou
    - Adénome non sécrétant (GH, ACTH)

Faire bilan de retentissement sur les fonctions hypophysaires ( thyroïdien, somatotrope, cortico-surrénalien et ADH).
- Traumatisme crânien, arachnoïdite, méningite.

## 1.2. Le déficit gonadotrope isolé.

- Hypogonadisme hypogonadotrophique.
  - Adénome hypophysaire
  - Syndrome de De Morsier-Kallman,
    - rare
    - = hypogonadisme
    - + anosmie
    - + grande taille chez les jeunes filles (pas soudure des cartilages de conjugaison).

# 1.3. Dysgénésie gonadique

- Clinique:
  - Impubérisme + anomalies du morphotype
  - Diagnostic : Syndrome de Turner:
    - Petite taille,
    - Impubérisme,
    - Dysmorphies
    - Caryotype XO
- Bilan: Hypogonadisme hypergonadotrophique
  - Estradiol effondré
  - Gonadotrophines élevées (> 50 mUI/l).

# 1.4.Le retard pubertaire simple

- Plus fréquente et retenue une fois éliminées les autres causes.



## **2. Aménorrhée primaire sans impubérisme**

Puberté normale + aménorrhée  
primaire.

## 2.1. Anomalies des organes génitaux

- Morphotype normal
- Causes:
  - Absence congénitale de vagin.
  - Syndrome de Rokitansky- Kuster = Absence d'utérus + de vagin.
- Bilan :
  - Hormones hypophysaires et estradiol normaux.

## 2.2. Syndrome de féminisation testiculaire

- Rare, apparition à la puberté de caractères sexuels secondaires + absence de pilosité pubienne ou axillaire.
- Causes: mutations du gène codant pour le récepteur des androgènes sont à l'origine d'une insensibilité complète aux hormones mâles, chez des sujets aux sexes génétique et gonadique masculins.
- Bilan:
  - Testostérone haute, 2 à 3 X taux masculins;
  - Estradiol hauts, entre 100 et 200 pg/ml, .
  - LH haute,
  - FSH normal ou peu élevé.
  - Caryotype = 46 XY.

## 2.3. Syndrome des ovaires polykystiques

- Clinique:
  - Si aménorrhée primaire = syndrome des ovaires polykystiques de type I (trouble est primitif):
  - spanioménorrhée intense, anovulatoire,
  - hyperandrogénie clinique (hirsutisme, acné),
  - Gros ovaires lisses à l'examen clinique
  - Micropolykystiques en échographie.
- Bilan:
  - Androgènes élevés, ( $\Delta 4$ -A +++)
  - Les taux de gonadotrophines sont dissociés :
    - haut pour la LH,
    - normal ou bas pour la FSH.
  - Le test à la GnRH : réponse explosive de la LH.

## 2.4. L'hyperplasie congénitale des surrénales

- **Si déficit partiel: forme à révélation tardive pré ou post pubertaire + hirsutisme + signes d'hyperandrogénie + troubles des règles : aménorrhée primaire, spanioménorrhée .**