

EXPLORATION DE L'AXE GONADOTROPE

1. DIFFÉRENCIATION SEXUELLE NORMALE

- Chez le garçon

Seuls les canaux de Wolff doivent persister. Il y a sécrétion d'AMH (H. anti Mullérienne).

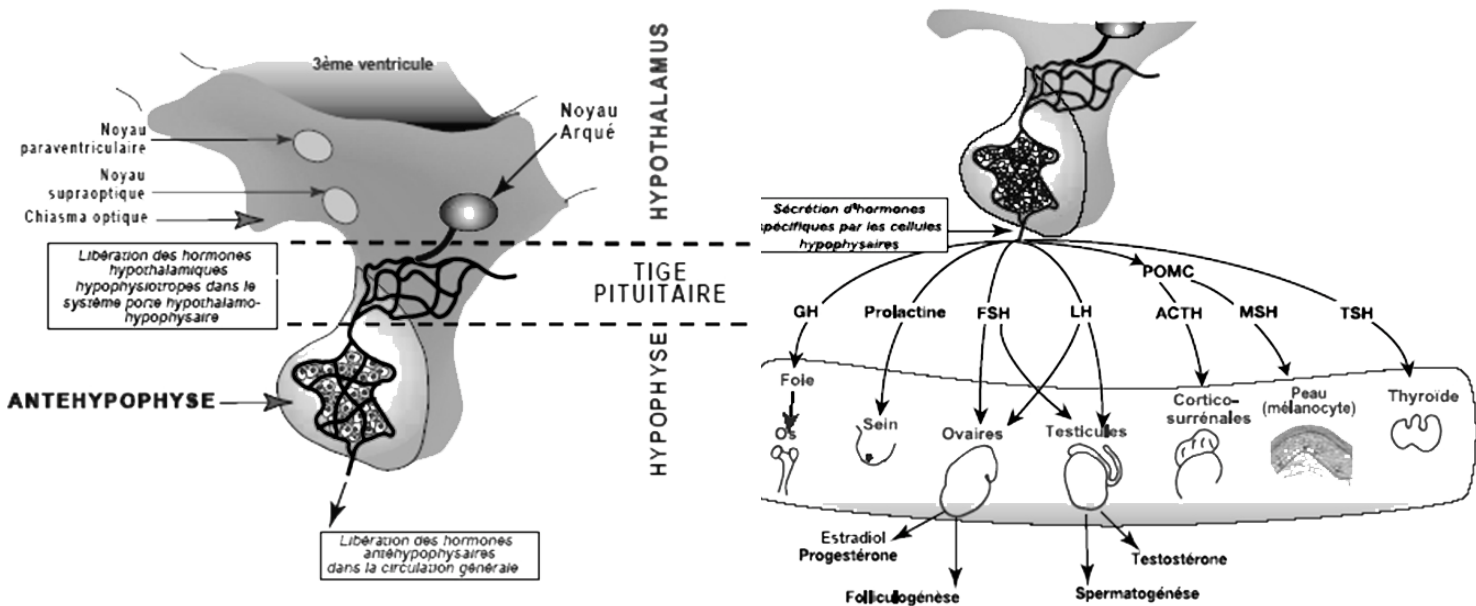
Précurseurs : de l'épididyme ; des canaux déférents ; des vésicules séminales.

- Chez la fille

Seuls les canaux de Müller doivent persister. Il n'y a pas sécrétion d'AMH.

Précurseurs : de l'utérus ; des trompes ; de la partie sup du vagin.

2. RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES



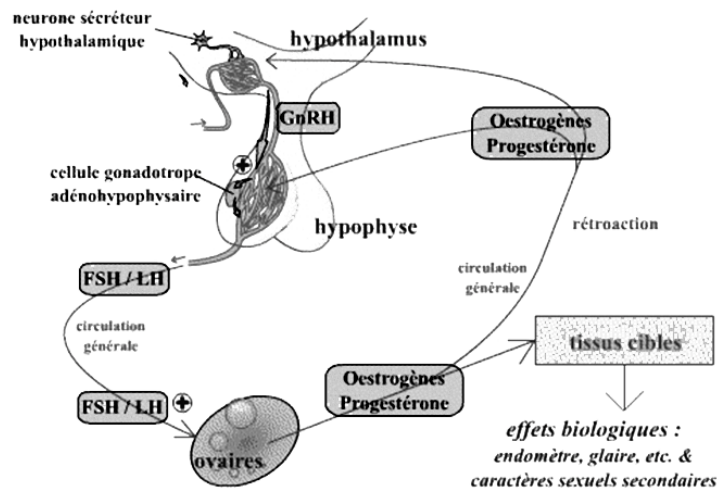
L'hypothalamus (HT) et l'hypophyse (HP) sont reliés par la tige pituitaire. S'il y a une anomalie à son niveau (ex : adénome compressif), on aura une compression haute de l'axe HH.

On classe les anomalies suivant 3 zones :

- « très haute » pour l'HT
- « haute » pour l'HP
- « basse » pour les gonades

3. L'AXE GONADOTROPE CHEZ LA FEMME

Le GnRH active l'hypophyse -> sécrétion de FSH/LH qui stimulent de façon positive les ovaires -> sécrétion d'oestradiol et progestérone qui agissent sur les tissus cibles d'une part, et exercent un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse pour stopper la sécrétion de FSH/LH d'autre part.



A. Physiologie de l'axe gonadotrope

1. Au niveau hypothalamique

Nécessite la présence de neurones à GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) fonctionnels . La GnRH, formée de 10 A.A, est libérée dans le sang porte hypothalamo-hypophysaire

GnRH = LHRH = gonadoliberine = gonadoreline ; $\frac{1}{2}$ vie = 4 - 7mn ;

Sécrétion pulsatile variable en fréquence et en amplitude au cours du cycle

- début de phase folliculaire : 1 à 2 pulses / heure
- fréquence augmentée en fin de phase folliculaire et en période pré-ovulatoire
- ralentissement en phase lutéale (action de la progestérone) 1 pulse/4h.

Pour doser la GnRH on réalise une exploration fonctionnelle urinaire (24h), et on voit la totalité de ce qui a été sécrété. En raison de sa sécrétion pulsatile la GnRH est difficile à doser

Si modifications (physiologiques ou pathologiques) de la fréquence des pulses de GnRH, alors :

- Variations de FSH et LH ;
- Répercussions sur le fonctionnement ovarien et tissus cibles.

Ex : l'anorexie. Les apports nutritionnels n'étant plus suffisants, on a une mise au repos de l'axe HH, et donc une aménorrhée.

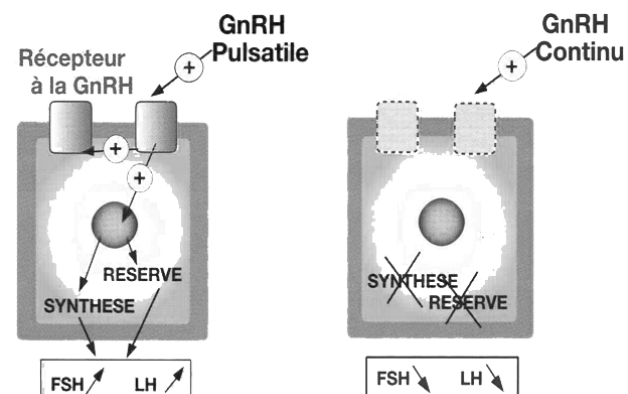
2. Au niveau hypophysaire

La GnRH se lie sur les récepteurs membranaires des cellules gonadotropes. La présence de GnRH est nécessaire à la sécrétion et à la biosynthèse de la sous-unité α et des sous-unités β des gonadotrophines, qui forment la **LH** (Luteinizing hormone) et la **FSH** (Follicle Stimulating Hormone).

Les pulses de GnRH activent la synthèse de FSH/LH : les s/u α et β sont d'abord mises en réserves et sont ensuite libérées sous l'action des pulses.

Si on réalise une perfusion en continue de GnRH, alors on met tout l'axe HH au repos, car il est nécessaire qu'il y ait des phases de repos entre les phases de synthèse et celles de libérations des s/u.

Si on modifie le système par l'action d'agonistes (amplifie) ou d'antagonistes (bloque), on va avoir une augmentation ou une diminution de la synthèse de FSH et de LH. Ceci a un intérêt lors des Procréations Médicalement Assistées (PMA) afin de moduler la sécrétion de progestérone . D'autre part, une sécrétion trop rapides de LH va libérer des ovocytes immatures.



B. Régulation de la GnRH

La GnRH stimule la synthèse des chaînes α et β de la LH et FSH, leur glycosylation et leur sécrétion ;

La GnRH aussi régule ses propres récepteurs :

-> la sécrétion continue de GnRH diminue le nbr de récepteurs = **Effet down-regulation**

-> la sécrétion pulsatile de la GnRH induit la synthèse de ses propres récepteurs = **Effet up-regulation.**

C. L'hypophyse

1. Les gonadotrophines (FSH; LH)

FSH = follicle stimulating hormone ; LH = Luteinizing hormone ;

Glycoprotéines ; Hétérodimères 2 chaînes peptidiques α et β

- Sous-unité α identique pour FSH, LH, TSH et HCG ;

- Sous-unité β spécifique ;

- Hétérogénéité des formes circulantes selon le % de glucides et $\frac{1}{2}$ vie différente.

Si dissociation des 2 ss-unités = perte de l'activité biologique ;

Chaîne β = spécificité immuno et biologique de l'hormone ;

Gène des 3 ss-u sont sur 3 K différents ;

Si excès de ss-u α : -> $\frac{1}{2}$ vie FSH = 2-3 h jusqu'à 10h ; -> $\frac{1}{2}$ vie LH = 20-30 mn.

On observe une hétérogénéité interindividuelle des formes des s/u, donc certains individus présentent des formes particulières qui ne sont pas reconnues par les techniques de dosage standards.

Avant de dire qu'il y a un problème pour le gène qui code pour cette s/u, il faut essayer de doser les H par d'autres techniques.

La GnRH stimule leur synthèse :

- une modification de la pulsativité de la GnRH modifie le niveau d'expression de la β FSH et β LH.

Il existe un RETROCONTROLE par les hormones stéroïdes :

Inhibent la transcription des gènes des ss-u α et β

Si taux bas d'E2 (= Oestradiol) : augmentation de FSH et LH ;

Si taux élevé d'E2 : baisse de FSH et LH.

Inhibition de la FSH par les inhibines (peptides ovariens). Si inhibine chute -> FSH \uparrow déclenche ménopause, d'où dosage inhibine = un des meilleurs marqueurs de la ménopause (à J2 ou J3 du cycle).

La pulsativité de la LH est variable au cours du cycle.

FSH et LH contrôlent au niveau ovarien :

la maturation folliculaire ;

- le déclenchement de l'ovulation ;
- la régulation de la synthèse et de la sécrétion des hormones stéroïdes ou peptidiques.

2. La prolactine : Ce n'est pas une gonadotrophine !!!!

Hormone peptidique, une seule chaîne de 198 A.A en 3 boucles
 ½ vie : 30 min pour la PRL (plus longue pour la bbPRL).

Plusieurs formes circulantes :
 la PRL monomérique ;
 la big PRL (forme di ou trimérique) ;
 la big-big PRL (PRL + IgG) => aussi appelé macro-PLR = une PRL + une IgG.

Hormone	Chez la femme	Chez l'homme
FSH Hormone folliculo-stimulante	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Hormone clé impliquée dans le développement et la maturation du follicule ovarien jusqu'au moment de l'ovulation. ♦ Stimule la sécrétion d'œstrogènes par les cellules folliculaires. 	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Stimule le développement des tubes séminifères et poursuit le développement des spermatozoïdes.
LH Hormone lutéinisante	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Essentielle pour l'obtention de l'ovulation et la formation du corps jaune, qui sécrète les hormones nécessaires au déroulement de la phase initiale de la grossesse. ♦ Les taux circulants semblent jouer un rôle, conjointement à la FSH dans le développement du follicule. 	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Stimule le développement des cellules de Leydig des testicules et la sécrétion de testostérone ♦ Parfois appelé ICSH chez l'homme (interstitial cell stimulating hormone)

Sécrété par les **cellules lactotropes** de l'hypothalamus.

- contrôle inhibiteur de l'hypothalamus grâce à la dopamine;
- si pas de dopamine (stress, medoc) vont alors levée l'inhibition !!!

Ainsi, il y a une liste de médicaments à connaître afin d'éviter les effets secondaires dérangeants comme une gynécomastie chez l'homme.

- stimulée par : TRH et l'oestradiol à forte dose(=prépare à l'allaitement)

Hormone lactotrope : augmente tout le long de la grossesse, et si allaitement.

Sécrétion pulsatile, rythme nyctéméral (maximale le matin) et faibles variations au cours du cycle menstruel.

2 médicament à connaître !!!

-Le Parlodel : c'est une molécule qui empêche les montées de lait chez les femmes qui ne veulent pas allaiter (après recherche sur internet, il semblerait que ce médicament soit utilisé pour traiter l'hyperprolactinémie et ses effets secondaires)

-Le Primpéran: c'est une molécule qui a la même action que la TRH et qui va donc être utilisée dans les tests de stimulation

Activités biologiques de la Prolactine :

- prolifération mammaire ;
- grossesse ;
- montée laiteuse après accouchement
- diminue la pulsativité de la GnRH (dysovulation) = hypofertilité = aménorrhée !

Ainsi lors d'un adénome (hyperproduction de PRL), on va avoir une hypofertilité par dysovulation. Dans un tableau d'aménorrhée secondaire, on doit d'abord éliminer une grossesse puis doser la PRL surtout en présence de céphalées.

D. L'ovaire

1. Généralités

Glande de 4 cm.

Dans la région corticale on trouve : épithélium ovarien ; stroma cortical (follicules, C)

Dans la région médullaire on trouve : artères et veines ovariennes.

Fonction exocrine : sécrétion des ovocytes

Fonction endocrine : synthèse des hormones à partir du cholestérol (idem testicules et surrénales) :

- Variable au cours du cycle : Avant ovulation sécrétion par les cellules de la granulosa du follicule : E2 et inhibine B

Après l'ovulation sécrétion par le corps jaune fonctionnel : E2, inhibine B , progestérone.

Autre sécrétion plus constante : Sécrétion des androgènes par le stroma ovarien.

N.B : E1 = oestrone ; E2 = oestradiol ; E3 = oestriol.

Tableau : connaître dans ses grandes lignes

Glande Endocrine	Cortico-surrénales	Ovaires	Conversion périphérique
Régulation	ACTH	FSH-LH	
HORMONES	Cortico-surrénales	Ovaires	Conversion périphérique
Di-hydrotestostérone	0	0	100%
Androétane-diol	0	0	100%
Testostérone	5 à 25%	5 à 25%	50 à 70%
17 OH-Progestérone	5 à 20%	70 à 90%	5 à 10%
$\Delta 4$ Androstènedione	30 à 45%	45 à 60 %	10%
DHEA	80%	20%	0%
SDHEA	sup à 95* (*)	inf à 5%	0% (*)
Cortisol	100%	0	0

Certaines hormones sont aussi bien sécrétées par les ovaires que par les corticosurrénales ou encore produites par la conversion périphérique

Pas de synthèse directe de DHT (= H. active) , \$ à partir d'un précurseur : la testostérone Pas de synthèse directe de l'endrostène-diol ; DHEA : principalement

synthétisée au niv surrénale de même que la SDHEA

-la dihydrotestostérone (DHT) = hormone active produite au niveau de la peau (poil...

-En cas d'hirsutisme, on va doser la $\Delta 4$ androstènedione (car la production est assurée à 100% par la conversion périphérique)

Patho. : hyper hirsutisme => testostérone élevée, qui peut

être due soit à une hypersécrétion ovarienne, sont

surrénalienne, auquel cas on a associé un taux de cortisol

élevé.

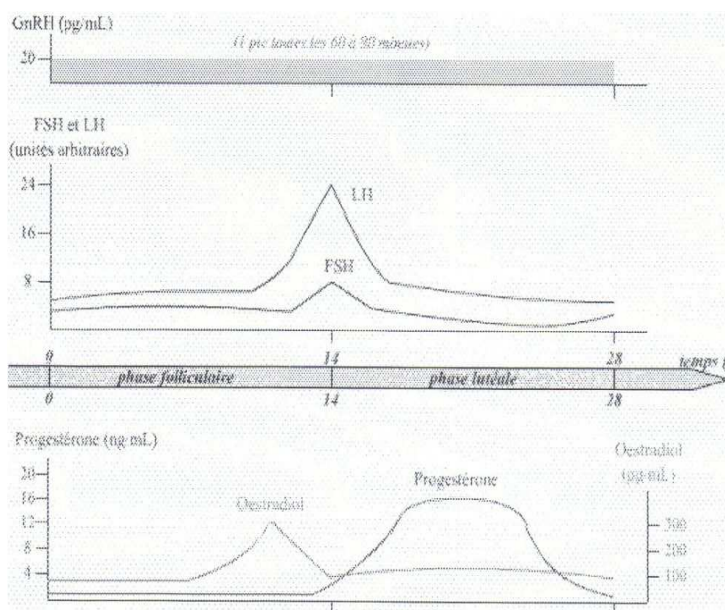
Au niveau ovarien :

Le stock de follicules est présent dès la vie embryonnaire. Le follicule ovarien est formé de plusieurs couches:

- une couche externe = la thèque ;
- une couche interne formée par les cellules de la granulosa qui entourent l'ovocyte.

Lors du cycle, la **LH** se lie à son récepteur situé sur la membrane des cellules de la **thèque**, la **FSH** se lie à son récepteur situé sur les cellules de la **granulosa**.

L'ovulation est la conséquence du pic de LH.



Les androgènes :

$\Delta 4$, T(=Testostérone)

synthétisées par le stroma ovarien et la thèque interne du follicule; **DHT** synthétisée à partir de la T au niveau de la peau.

Les oestrogènes :

Estrone (E1) et **oestradiol (E2)**

secrétées à partir des androgènes sous l'action d'une aromatasé ;

Sécrétées à chaque étape du cycle par l'ovaire ;

Peuvent être secrétées par le tissu adipeux.

Les hormones progestatives : **Prog et 17OHP**.

La sécrétion des androgènes se fait par l'ovaire lui même mais on a aussi une toute petite sécrétion par le follicule.

L'aromatase est aussi présente dans les surrénales masculines, donc chez un homme, on va avoir de la testostérone et de la Delta4-androstènedione (D4).

La D4 va se transformer en E1 et la testostérone en E2 grâce à cette dernière.

On va avoir une petite sécrétion au niveau du tissu adipeux ce qui peut entraîner des modifications de cycle chez une personne obèse.

2. La fonction endocrine de l'ovaire

La synthèse et la sécrétion de Prog et d'E2 varient en permanence au cours du cycle La synthèse des androgènes par le stroma ovarien est cste tt au long du cycle.

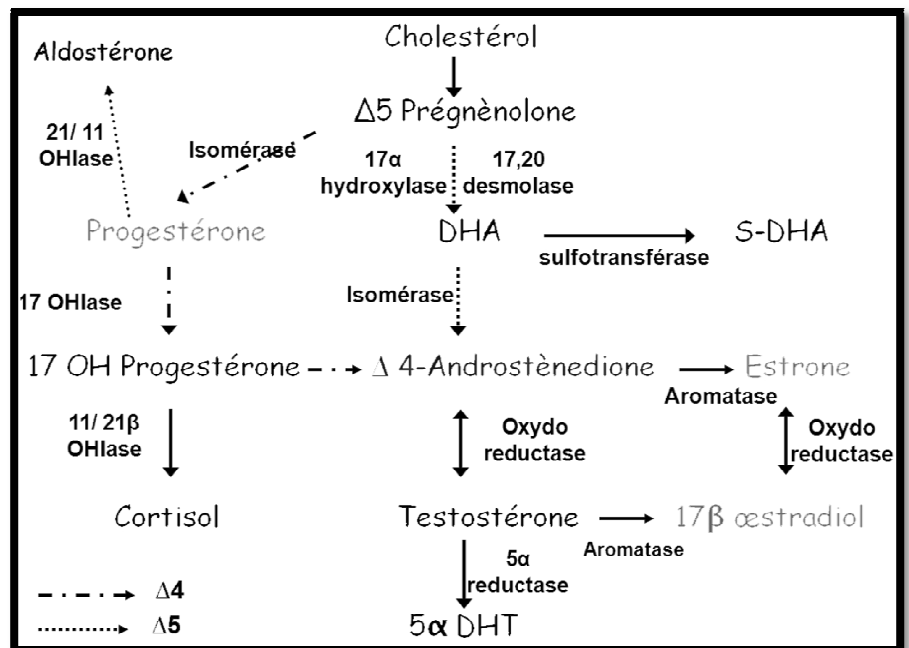
On a 2 voies (à connaître !!!)

$\Delta 4$ -> donne la progestérone ;

$\Delta 5$ -> avec 2 enzymes clés :

- **l'aromatase** qui à partir de $\Delta 4$ donne E1 puis E2 grâce à une oxdoréductase.

- **l'oxydoréductase** qui donne à partir de $\Delta 4$ donne la testostérone qui elle-même peut se transformer en DHT (par une 5α réductase de la peau) ou en E2 (par une aromatase).



Si on a un blocage au niveau d'une étape enzymatique, on va avoir une surexpression de la molécule en amont et pas du tout d'expression en aval. Les blocs les plus fréquents sont ceux de la 21 Bêta Hydrolase, ce qui entraîne une hypersécrétion de 17OH Progestérone mais une hyposécrétion de cortisol !

3. Autres sécrétions ovariennes

Les inhibines A et B :

Inhibine B (plus souvent dosée que l'inhibine A) : synthétisée au cours de la phase folliculaire précoce par les cellules de la granulosa, elle sert d'indicateur de la maturation du follicule et permet de voir le nombre de follicules ovariens qui restent fonctionnels et sécrétants ainsi que le nombre de petits follicules en trop. C'est donc une mesure de la réserve ovarienne.

Chez femme en bilan FIV (fécondation in vitro), écho + taux inhibine B = très bon marqueur de la réserve ovarienne.

L'AMH (hormone anti-mullérienne) :

Chez la femme :

- mesure de la réserve ovarienne
- marqueur de tumeur de la granulosa ;

Chez l'homme sécrétée par les cellules de Sertoli testiculaires -> permet bilan de la fonction gonadique chez le jeune garçon ;

4. Rappel sur la physiologie des androgènes chez la femme

Il existe 2 hormones à activité androgénique :

Testostérone et Dihydrotestostérone (DHT). Elles ont la capacité à se lier aux récepteurs nucléaires des androgènes.

Ces Rcp sont les intermédiaires obligatoires dans les tissus cibles des androgènes entre ces deux hormones et entre leurs effets biologiques faisant intervenir la transcription de gènes spécifiques.

L'ovaire et les surrénales ne sécrètent que très peu de T et pas de DHT mais synthétisent et sécrètent un précurseur hormonal la delta 4 Androstènedione ($\Delta 4$).

La Delta 4 androsténédione :

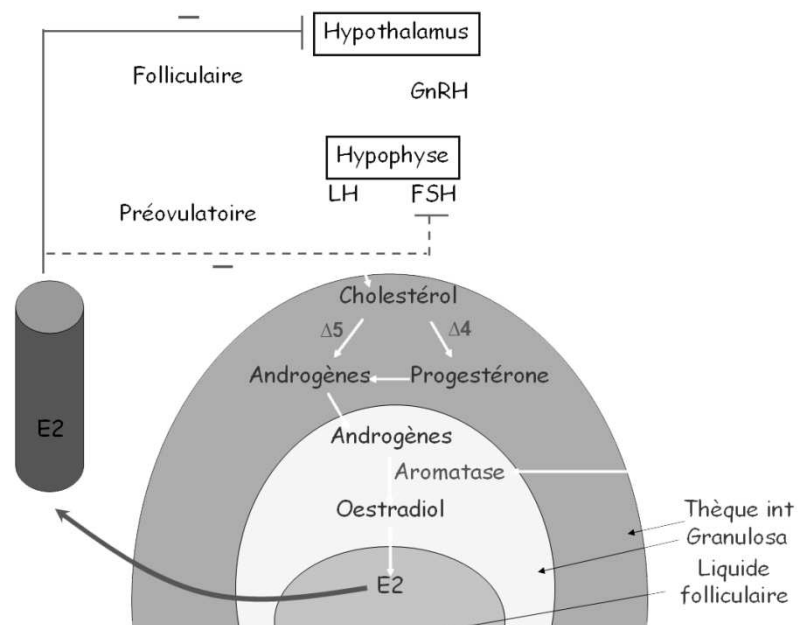
- elle se transforme en périphérie (foie, tissu adipeux, muscle, peau) essentiellement en androgène actif : la T, sous l'effet de la 17- β hydroxystéroïde déshydrogénase (17 β HSD)
- la production de $\Delta 4$ provient pour 60 % de la surrénale et pour 40% de l'ovaire (cellules de la thèque et du stroma)
- la $\Delta 4$ ne se lie quasiment pas à des protéines de transport (facilite son dosage) c'est la première H. à devoir être dosée en cas d'hyperhirsutisme.

La testostérone :

- produite en périphérie
- circule dans le sang essentiellement sous forme liée à la **Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)**, protéine de liaison de forte affinité
- en faible quantité liée à l'albumine (faible affinité).

On distingue la testostérone libre et testostérone liée a SHBG et albumine. On va avoir une notion d'affinité: SHBG a une plus forte affinité (forme de stockage) que l'albumine.

Ceci entraine la notion de testostérone biodisponible : la testostérone libre + la Testostérone liée a l'albumine (très important dans les dosages)



5. Rôles des Hormones stéroïdes ovariennes

ESTROGENES

- Tractus génital - > activité trophique
- reconstruction endomètre en début de cycle
 - sécrétion de glaire cervicale
 - croissance des canaux galactophores.

Autres tissus :

croissance (activent la GH)

- minéralisation osseuse, maturation squelettique (les oestrogènes ont un rôle anti-ostéoclastique donc ils favorisent la minéralisation osseuse. Ainsi, lors de la ménopause, on

perd cette activité ce qui entraîne l'ostéoporose)

- répartition gynoïde du tissu adipeux
- synthèse de protéines hépatiques (SHBG, lipoprotéines, facteurs de coagulation).

PROGESTERONE

- Optimise la muqueuse de l'endomètre pour la nidation.
- Effet hyperthermique -->décalage thermique (a lieu en fin de cycle)
- Effets sédatifs (= tranquilisant, déprimeur) à des taux élevés ainsi qu'une somnolence

ANDROGENES OVARIENS

- Modification de l'appareil pilo-sébacé.

6. Transport des H. stéroïdes

a. Protéines de transport :

Sex Hormone Binding Globulin (SHBG, SXB) : se lie fortement la DHT, la T et l'E2 mais faiblement la DHEA et la D4.

Corticostéroïd Binding Globulin (CBG) : lie fortement la Prog.

L'albumine : lie toutes les H. avec une faible affinité.

b. Conséquences de ces liaisons :

Biodisponibilité et bioactivité est fonction de la concentration des protéines porteuses ;

Dosage simultané de l'hormone et de la protéine porteuse pour l'interprétation.

Choix du dosage : hormone totale (libre et liée) ; hormone libre +++.

E. Régulation hormonale au cours du cycle menstruel

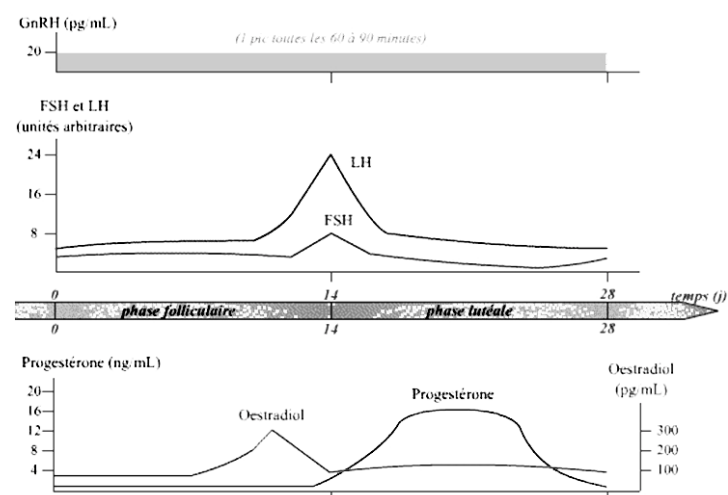
E2 plasmatique en phase folliculaire : Reflet de la maturation et de la croissance folliculaire.

E2 et Prog plasmatiques en phase lutéale : Reflet de l'activité stéroïdogène du corps jaune.

F. La ménopause

Dès l'âge de 30 ans ->déclin de l'activité ovarienne

Périménopause= ↘ folliculogénèse ; ↘ oestrogènes, ↘cycles anovulatoires, ↘progestérone.



Ménopause = stock de follicules primaires épuisé,
 =insuffisance oestrogénique, OEstroène +++ (aromatisation périphérique),
 Hyperandrogénie relative.

4. L'AXE GONADOTROPE CHEZ L'HOMME

A. Généralités

Si on a une anomalie des OGE, il faut vérifier
 s'il n'y a pas de déficit en 5alpha réductase

1. Les hormones

Principale hormone mâle : Testostérone.

Autres androgènes testiculaires :
 D4 androstènedione ;
 déhydroépiandrostérone (DHEA).

Androgènes surrénaliens : moins
 puissants que chez la femme

2. Les testicule : structure et fonctions

3 fonctions principales :
 - Détermine pendant la vie foetale
 la différenciation masculine des
 OGE
 - Synthèse de la testostérone
 - Initiation puis maintien de la
 spermatogénèse

Structure :
 cellules de la lignée germinale.
 - Tissu interstitiel : cellules de Leydig

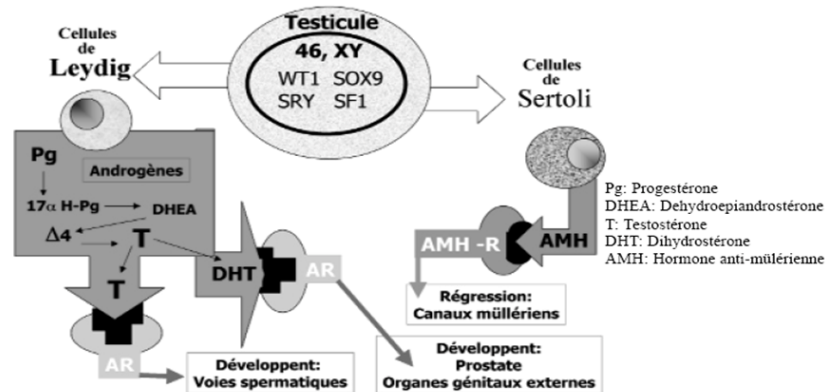
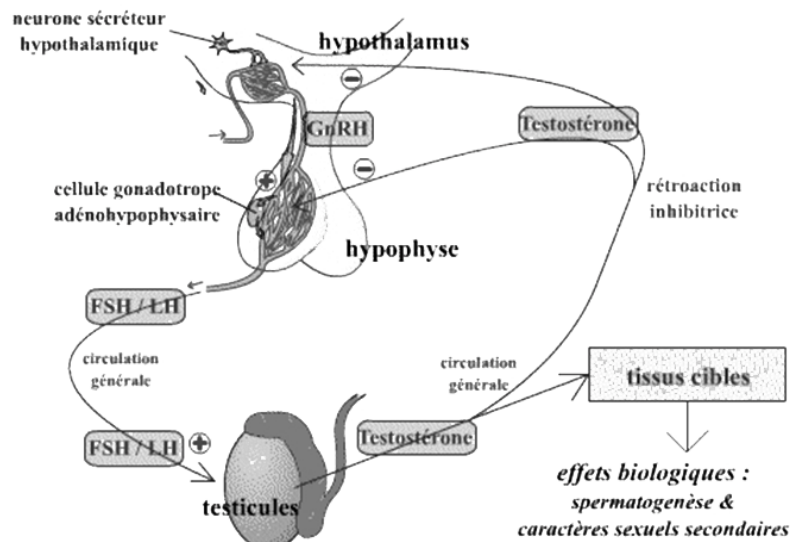
Fonctions endocrines (cellules de Leydig et de Sertoli) et fonctions exocrines (cellules germinales)

B. Fonctions endocrines : les hormones

1. Testostérone

Chef de file des hormones mâles. Elle est produite par les cellules de Leydig.

Transport : 44 % liées à la SHBG +++ ; 50 % liées à l'albumine ; 2 % libres



- Tubes séminifères : cellules de Sertoli ;

Transformation intracellulaire en dihydrotestostérone = forme biologique active.

Métabolisme de la T -> 3 voies différentes

1-Activation dans les tissus cibles : Testostérone ----> DHT [enzyme = 5 α reductase]

2-Conversion en oestrogènes (tissu osseux, adipeux) :

Testostérone ---> OEstradiol [enzyme = aromatase]

Δ 4 androsténédione ----> OEstrone [enzyme = Cytochrome P450]

3-Catabolisme hépatique +++ : Testostérone ,DHT----> 17 cétostéroïdes (androstérone)

2. Effets physiologiques :

Pendant la vie foetale : responsable de la différenciation des OGE.

A la naissance : taux faibles, pic à 2 mois, baisse à 6 mois.

A la puberté : ↗ nombre et taille des cellules de Leydig ; ↗ sécrétion de testostérone
↗ OGE, croissance, ↗ masse musculaire, caractères sexuels secondaires.

A l'âge adulte : trophicité des OGE ; spermatogenèse ; caractères sexuels IIR.

Vieillesse (andropause) : ↘ sécrétion de testostérone , métaplasie graisseuse des muscles.

3. Effets métaboliques

Métabolisme protidique +++ : effets anabolisants (muscle squelettique, os).

Métabolisme lipidique : effets lipolytiques.

Métabolisme des glucides : stockage glycogène au niveau musculaire.

4. Mode d'action

Testostérone = prohormone car elle doit se transformer en DHT par la 5 α reductase pour être active.

Liaison à un récepteur soluble.

5. Autres Hormones

L'hormone antimullerienne (AMH) Sécrétées par les cellules de Sertoli immatures (vie foetale) permet la régression du canal de Müller (OGE)

Androgen Binding Protein (ABP) Sécrétées par les cellules de Sertoli. Stockage des androgènes dans les tubes séminifères.

Inhibines et activines Sécrétées par les cellules de Sertoli.

Inhibines A-B : inhibent sécrétion de FSH. (seul l'inhibine B inhibe la sécrétion de FSH)

Activines A-B : activent sécrétion de FSH.

6. Fonctions des gonadotrophines

FSH : Stimule le dvpt des tubes éminifères Poursuit le dvpt des spermatozoïdes

LH : stimule le dvpt des C de Leydig, des testicules et la sécrétion de la T

5. EXPLORATIONS FONCTIONNELLES

A. Méthodologie

(Rappel : plasma= présence d'un anti-coagulant gênant svnt le dosage ; serum= pas d'antocoagulants donc formation d'un caillot ; par abus de langage on parle de dosage plasmatique mais il est souvent sérique)

Le dosage plasmatique d'une hormone :

- Donne le reflet de sa production au moment précis où est effectuée le prélèvement sanguin ;
- Concentration plasmatique fonction de ses variations pulsatiles et nyctémérales
- La concentration plasmatique d'une H. est le reflet de sa production globale et non pas par une seule glande endocrine.

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.

Attention aux insuffisances rénales ---> faussent le résultat !!!

Dosages en base = **exploration statique** (ex : E2, T).

Dosages après stimulation et/ou freination permet une **exploration dynamique** : (Test au GnRH ; Test au TRH)

Nature du prélèvement : Sérum (+++), plasma , Urines (24h), Centrifuger dès réception

Conservation : 1 à 2 j à T° ambiante, 1 semaine à 4 °C, Plusieurs mois à -20°C.

Renseignements cliniques : Sur le patient (âge, sexe, poids, stade pubertaire), Date des dernières règles, Traitement en cours . Indispensable pour une bonne interprétation !!!

Connaître la technique de dosage :

- Limite de détection/sensibilité en fonction de l'H ,son mode de sécrétion, du patient ;
- Interférences techniques,
- Standardisation car il existe des facteurs de conversion entre les différents standards
- Variabilité inter-technique +++ : suivre son patient TJS dans le même labo !!

Faux positifs/faux négatifs : Liés à la technique, Liés à l'hormone à doser.

Connaître la physiologie : À quel moment prélever (matin , en fct du cycle....) ;

½ vie de l'hormone ; Variations physiologiques (Puberté, Ménopause, Grossesse...)

B. Dosage de la FSH et de la LH

1. Généralités

Dosage à partir de plasma ou de sérum : Variations circa-horaires dues à la pulsativité de la GnRH (en pratique le dosage de la GnRH se fait à 8h du matin non à jeun).

Variations mensuelles :

- la FSH augmente en fin de phase lutéale puis diminue à partir du 7ème jour de la phase folliculaire environ
- LH/FSH <2 sauf en phase ovulatoire où LH/FSH = 4.

Dosage à partir d'urines : Reflet de la sécrétion nyctémérale (surtout pédiatrie)

Le dosage de la FSH et LH se fait dans les urines de 24h et le taux est ramené à la diurèse de 24h.

Ne pas apprendre les valeurs juste un ordre d'idées sur la variation de la concentration des hormones au cours du cycle

mUI/ mL		Femmes normalement régliées		Femmes enceintes	Femmes méo pausées
	P. Folliculaire	Pic préovulatoire	P. Lutéale		
LH	1,9 - 12,5	8,7 - 76,3	0,5 - 16,9	< 1,5	15,9 - 54
FSH	2,5 - 10,2	3,4 - 33,4	1,5 - 9,1	< 0,3	23 - 116

2. Variations physiologiques

Lors de la puberté.

Au cours du cycle : (Phase folliculaire ; Phase pré ovulatoire ; Phase lutéale)

Chez la femme enceinte.

Chez la femme ménopausée.

Sous contraception orale : attention à l'interrogatoire !! si oui dosage inutile !! Attendre 2 à 3 mois avt de pratiquer l'examen.

Taux élevés de FSH et LH :

- Dysgénésie gonadique : absence de rétro-contrôle négatif par les H. en aval.
ex : Syn de TURNER : caryotype de la petite fille = OX => dysgénésie gonadique qui donne de simple reliquats ovariens
- Ménopause précoce (surtout si elle a subi une chimiothérapie ou une radiothérapie)
- Diminution réserve ovarienne (début vers l'âge de 30 ans)

Taux bas de FSH et LH :

- Adénome hypophysaire compressif (très rares)
- Grossesse (E2 élevé)
- Insuffisance gonadotrope centrale.

Élévation isolée LH seule : SOPK = Syndrome des ovaires polykistiques

Taux élevés de FSH et LH et E2 NI :

- Périménopause
- SORG = Syndrome des ovaires résistants aux gonadotrophines

3. Variations iatrogènes

Taux diminués de FSH / LH : Contraception orale.

Taux effondrés de FSH /LH :

- Agonistes du GnRH : perfusion en continu de GnRH et mise au repos axe HH
- Antagonistes du GnRH : absence GnRH
- Progestatifs : Androcur, Lutényl ;
- Oestro-progestatifs contraceptifs
- Prise d'androgènes anabolisants ;
- Corticothérapie à fortes doses.

4. Indications du dosage de la FSH

FSH en 1ère intention si hypofertilité :

- Si aménorrhée : pour définir l'origine :

Haute : hypogonadisme hypogonadotrope = hypogonadisme par déficience de l'axe HH

Basse : hypogonadisme hypergonadotrope fonctionnement axe HH normal mais

Hormones ovariennes sont basses hypersécrétion FSH et LH.

- Chez la patiente réglée : Pour évaluer sa réserve ovarienne ; À J3 ;

Avec E2 +/-inhibine B.

FSH et LH si troubles pubertaires

5. Particularités du dosage de LH

Si aménorrhée : pas de jour particulier

Chez la patiente réglée, pour exploration de l'axe gonadotrope entre J3 et J5.

En période péri-ovulatoire pour les PMA (procréation médicalement assistée)

6. Indication du dosage de la LH (≈comme FSH)

Avec la FSH en 1ère intention si hypofertilité :

Si aménorrhée : pour définir l'origine :

Haute : hypogonadisme hypogonadotrope ;

Basse : hypogonadisme hypergonadotrope.

Chez la patiente avec signes cliniques d'hyperandrogénie : diagnostic différentiel SOPK.

FSH et LH si troubles pubertaires.

Dans le cadre de la PMA : Avec l'E2 ; Tous les 3 à 7 j en début de traitement ; Permet de surveiller l'approche du pic pré-ovulatoire et donc le moment propice pour un rapport sexuel ou une ponction d'ovocytes.

7. Dosage de la s/u α

Chez le sujet normal : Circule en petite qté (production déséquilibré entre ss/u α et β);

VN = <0,8 mUI/L en cours de cycle , VN = <1,7 mUI/L en ménopause

Intérêt dans l'exploration des adénomes hypophysaires et leur suivi thérapeutique si > 150 mUI/L = signe de malignité.

Meilleur marqueur des adénomes gonadotropes surtout chez la femme ménopausée.

C. La prolactine

1. Conditions de prélèvement

Un prélèvement à 10h du matin, à jeûn au repos depuis 20 mn.

Si contrôle 2 ou 3 prèl à 10 mn d'intervalle.

Eviter la période péri-ovulatoire car physiologiquement les taux sont ..

2. Valeurs de référence (à connaitre !!!)

PRL < 20 ng/mL ou 420 mUI/L.

Patho si > 25.

HyperPRL, causes :

- Adénome : signes fonctionnels = gynécomastie , galactorrhée, aménorrhée ;
- Hypothyroïdie : TRH stimule TSH en cas d' Hypothyroïdie absence de rétro-contrôle négatif----> TRH ↗ ---->prolactine ↗

Insuffisance rénale : pas d' élimination rénale et sécrétion reste identique

SOPK = syndrome des ovaires polykystiques ;

Atteinte Hypothalamique ou hypophysaire

3. Variations physiologiques

Nyctémère : max entre 4-10 h, min entre 23-3h.

Menstruelles : phase lutéale > phase folliculaire.

Ménopause : ≈

Fausses hyperprolactinémies : Exercice physique, repas riche en protéines, stress...

4. Variations pathologiques

Hyper PRL, hypothyroïde peripherique , insuffisance rénale, SOPK, adénome à PRL, iatrogènes +++

5. Médicaments hyperlactinémiants à connaitre !!!!

Estrogènes,

Psychotropes (neuroleptiques, antidépresseurs, anxiolytiques)

Antiulcéreux

Hypotenseurs

Antiémétiques

Amphétamines

Opiacés

6. Test

Test au Métopropramide ou MCP (primpéran) :

Inhibe le tonus dopaminergique ---> ↗ PRL

Résultats : Sujet normal : x 2 Adénome : moins de stimulation.

Test au TRH

TRH stimule la synthèse de PRL et TSH

Résultats : Sujet normal : x2 à t =15 Adénome : aucune modification.

7. la bbPRL (la big-big PRL) (tres vite passée)

Attention aux réactions croisées avec la bbPRL

Quand rechercher la bbPRL ?

Si discordance clinico-biologique,

Si discordance entre 2 dosages faits dans des labos différents.

Comment la doser ? Précipitation au PEG : approximatif ; positif si > 50%,

Chromatographie avec filtration sur gel, VN si 30% < bbPRL < 50%.

D. Exploration de la fonction ovarienne : dosages de l'E2 et de la Prog

L'estradiol plasmatique est en phase folliculaire le reflet de la maturation et de la croissance folliculaire.

Les concentrations plasmatiques d'E2 et de Prog sont en phase lutéale le reflet de l'activité stéroïdogène du corps jaune.

1. Exploration de la f° ovarienne ; l'E2

Marqueur de la maturation folliculaire :

- Sa concentration augmente au cours de la phase folliculaire témoignant de la croissance du follicule.

- Prélvt à J3 chez la femme réglée :

Nécessite des dosages sensibles

Attention aux variations entre les techniques de dosage

Attention aux réactions croisées avec les ttts : E2 par voie transcutanée.

Problèmes spécifiques

E2 dans 2 circonstances distinctes :

En diagnostic : dosage sensible +++ :

Limite de détection < 10 pg/mL chez la ♀ , Limite de détection < 5 pg/mL chez l'enfant•

Dans le cadre de la PMA :

Technique rapide ; Disponibilité 7j/7 ; Reproductibilité ; Dilution (taux supra-physio).

Indications du dosage de l'E2

Exploration de la fonction de reproduction chez la femme :

Bilan d'aménorrhée ; Hypofertilité ; Dystrophie ovarienne.

Suivi des protocoles d'induction de l'ovulation :

- En phase folliculaire précoce (+FSH, inhibine B, AMH) ;
- En période périovulatoire ;
- Au cours des ttts par anta ou agonistes de la GnRH --> taux d'oestradiol indétectable ;
- Au cours des stimulations de l'ovulation.

2. Valeurs de référence (à titre indicatif)

Phase folliculaire : 40 à 190 pg/mL ;

Pic au milieu du cycle : 95 à 508 pg/mL ;

Phase lutéale : 48 à 309 pg/mL ;

Post-ménopause : < 20 à 40 pg/mL.

3. Variations pathologiques

E2 < 10 pg/ml chez une femme non ménopausée = arrêt de la maturation folliculaire = aménorrhée ;

En ménopause l'oestrogène circulant est l'**estrone** : E2/E1 < 1 ;

Lors de la grossesse, sécrétion d'estriol (E3) par l'unité foeto-placentaire = bon marqueur de la viabilité foeto-placentaire, rarement dosé

4. Exploration du corps jaune ovarien

Correspond au dosage de l'E2 et de la Prog.

Prélèvement entre le 4ème et le 6ème jour suivant le décalage thermique (= ovulation) ;

Prog sécrétée sous forme de pulse (= LH) ;

Si Prog < 3 ng/mL = ovulation ;

En phase lutéale Prog > 10 ng/mL ;

Prog J3 + Prog J5 + Prog J7 (après décalage thermique) , on additionne les 3 résultats si < 15 insuffisance lutéale (ex : périménopause).

E. Exploration des androgènes chez la femme

1. Les hormones stéroïdes androgènes

Δ4 ; Testostérone ; DHT ; SDHA et DHEA ; 17 OHP ;
la SHBG et les formes circulantes de la T.

Prélevt en 1ère partie de phase folliculaire :

- ↗ Δ4, 17OHP et T en période péri-ovulatoire.
- Prélevt à distance de tte prise de contraceptif.

- **Variations pathologiques:**

T. normale et Δ4 normale ou peu élevée (Hirsutisme idiopathique par de la 5α réductase)

T très élevée > 15 ng/mL (Tumeur ovarienne ou surrénalienne ; Bloc enzymatique)

T, Δ4, LH élevée et FSH normal = SOPK ;

T. normale et SXB diminuée + hirsutisme (hypothyroïdie, obésité, acromégalie) 17 OH P augmentée= bloc enzymatique

Test au Synacthène (semblable a l'ACTH)

Entre J5 et J8 du cycle

Rslt: hyperplasie congénitale des surrénales si ↗ 17OH P base, réponse explosive à H1.

2. Particularités du dosage de la testostérone

Testo libre = 1% Testo totale

Testo biodisponible = T libre + T liée à l'albumine

Limite de détection basse (pédiatrie)

Doser des protéines porteuses (SXB) :

Free Androgen Index : FAI = T totale (nmol/L) / SXB (nmol/L) x 100

3. Indications du dosage

- Signes d'hyperandrogénie clinique associés à des troubles des règles ou de la fertilité.
- ATTENTION, même si hyperproduction taux plasmatiques cts car surconsommation en périphérie.
- Chez l'homme, bilan d'impuissance et d'hypofertilité.

4. Valeurs de référence (à titre indicatif)

Chez la femme adulte :

Phase folliculaire : 0,03 +/-0,05 ng/mL (1 ng/mL x 3,467 = nmol/L)

Phase péri-ovulatoire : 0,4 +/-0,07 ng/mL

Phase lutéale : 0,35 +/-0,05 ng/mL

Ménopause : 0,02 +/-0,05 ng/mL

Grossesse : 0,65 +/-0,02 ng/mL

Fillettes de 0 à 11 ans : 0,15 +/-0,05 ng/mL ;

Chez le garçonnet : selon le stade pubertaire ;

Chez l'homme adulte : 2,5 à 10 ng/mL.

5. Exploration de la fonction ovarienne: inhibine et AMH

Inhibine : Sécrétée par l'ovaire ; Rétrocontrôle de la FSH ; Dosage à J3 du cycle ; Dosage difficile.

AMH : Dosage difficile ; marqueur de la réserve ovarienne.

6.L'hormone anti-mullerienne

Intérêt clinique chez l'enfant mâle

----> à la naissance :Marqueur de présence testiculaire :

Si testicules non palpés cryptorchidie / anorchidie ?

-----> avant la puberté :Marqueur de la valeur fonctionnelle du testicule
si ambiguïté sexuelle dysgénésie gonadique?

Intérêt clinique chez l'homme

AMH normalement très basse

Si résistance aux androgènes ---> AMH très ↗

Dans les stérilités masculines : AMH indétectable = azoospermie obstructive ;

AMH très diminuée = azoospermie non obstructive sans spermatogénèse.

7. Indications de la $\Delta 4$

- Chez la femme provient pour 40% de l'ovaire et 60% des surrénales

- Permet de préciser l'origine de la sécrétion après test de stimulation (Synacthène) ou de freination (test à la dexaméthasone)

Résultats :

Stimulation : ↗ de 30 à 50% du taux de base ;

Freination : ↘ de 30 à 50% du taux de base.

8. Les variantes physiologiques : **La puberté**

Exploration fonctionnelle et morphologique

Détermination de la maturation osseuse : os sésamoïde.

Echo pelvienne : mensuration de l'utérus.

Biologie : Estradiol plasmatique > 25-30 pg/mL = puberté ;

Lors du début de la puberté : Test GnRH : pic LH >5 UI/L ; LH / FSH > 1

a) La puberté précoce = Développement des caractères sexuels avant l'âge de 8 ans.

Puberté précoce vraie :

Activation précoce de l'axe hypothalamo-hypophysaire ;

Test de stimulation des gonadotrophines

LH / FSH > 1 ----> confirme puberté précoce centrale.

Pseudopuberté précoce :

Production inadéquate d'oestrogènes ou androgènes (tumeur ou kyste de l'ovaire,

corticosurréalome, hyperplasie congénitale des surrénales) → développement pubertaire dysharmonieux

Biologie : ↗ oestrogènes, androgènes, FSH, LH normaux.

b) Retard pubertaire = Absence de développement mammaire chez une fille de 13 ans ou plus.

---> Retard pubertaire simple : Aucun dosage ou test ne permet le diagnostic.

---> Hypogonadisme hypogonadotrope : Anomalies hypothalamo-hypophysaires : insuf hypophysaire, tumeurs, troubles psychologiques. Pas d' ↗ de LH et FSH sous GnRH

----> Hypogonadisme hypergonadotrope : Anomalies chromosomes sexuels, insuffisance ovarienne, chimiothérapie, irradiations, maladies auto-immunes. ↗ LH et FSH