

# 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.

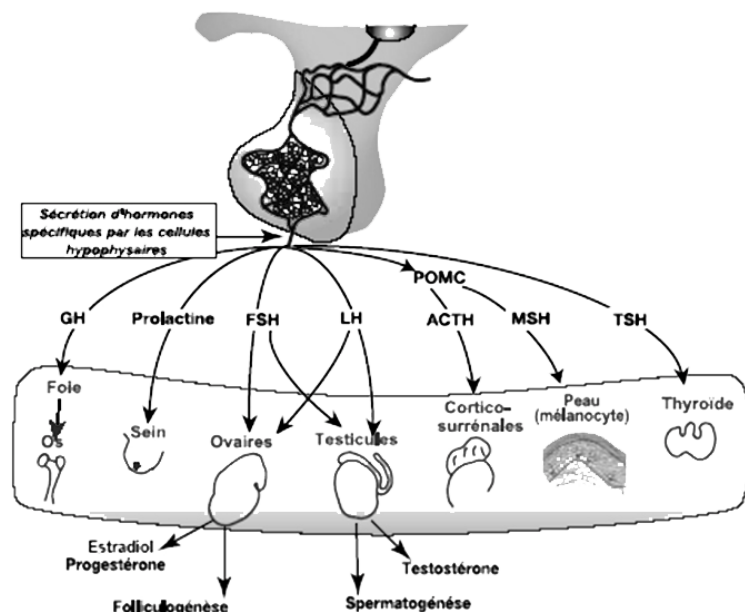
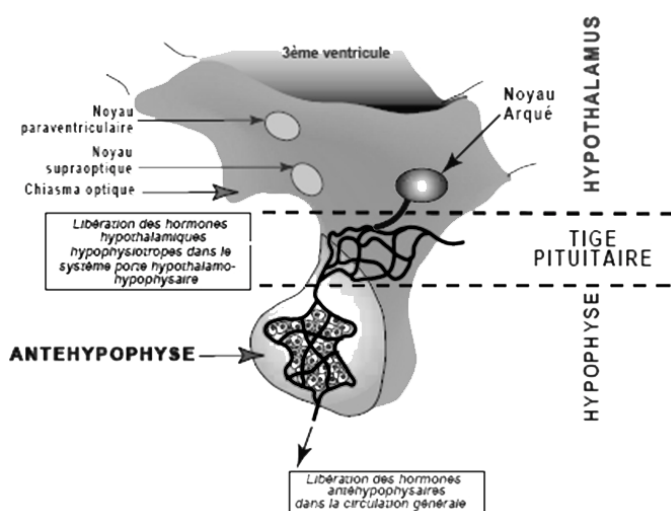
➤ Chez la fille

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 » pr 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 de 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 ;  
 Activité **pulsatile** (seulement chez un sujet ayant des apports nutritionnels suffisants).

La GnRH, formée de 10 A.A, est libérée dans le **sang porte** hypothalamo-hypophysaire.

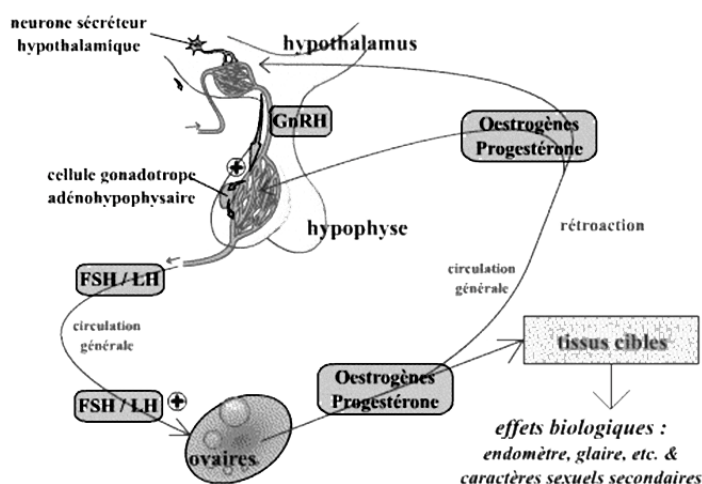
#### La GnRH

GnRH = LHRH = gonadolibérine = gonadoreline ;

½ vie = 4 - 7 mn ;

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

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



N.B. : a cause dy cycle nyctéméral, lorsque l'on veut doser la GnRH et que l'on fait un seul PVMT à un instant t, il y a 2 possibilités :

- on tombe sur un pulse, auquel cas on a une valeur détectable ;
- on tombe entre 2 pulsés, et la valeur obtenue n'est plus significative.  
➔ C'est pourquoi on réalise plutôt une **exploration fonctionnelle urinaire**, à partir du recueil des urines de 24 h et on voit la totalité de ce qui a été sécrété.

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

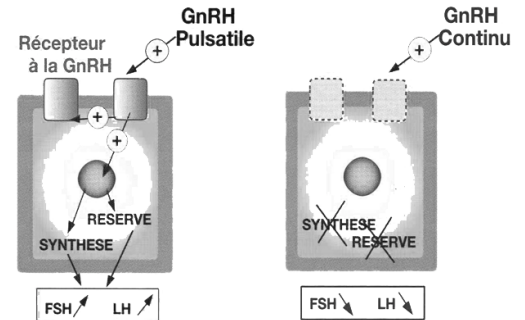
- ✓ Variations de FSH et LH ;
- ✓ Répercussions sur le fonctionnement ovarien et tissus cibles.

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  $\alpha$  et des sous-unités  $\beta$  des gonadotrophines, qui forment la LH (Luteinizing hormone) et la (Follicle Stimulating Hormone).

Les pulsés de GnRH activent la synthèse de FSH/LH : les s/u  $\alpha$  et  $\beta$  sont d'abord **mises en réserves** et sont ensuite libérées sous l'action des pulsés. Si on réalise une perfusion en continu 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.



## B. Régulation de la GnRH

La GnRH stimule la synthèse des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  de la LH et FSH, leur glycosylation et leur sécrétion ;

La GnRH régule ses propres récepteurs :

- ✓ la sécrétion continue de GnRH diminue le nombre de récepteurs = **Effet down-regulation** ;
- ✓ la sécrétion pulsatile de la GnRH induit la synthèse de ses propres récepteurs = **Effet up-regulation**.

## C. L'hypophyse

Pour la fonction gonadotrope 3 hormones protéiques :

- FSH
  - LH
  - prolactine (PRL)
- } = gonadotrophines

### 1. Les gonadotrophines

**FSH** = follicle stimulating hormone ;

**LH** = Luteinizing hormone ;

Glycoprotéines de mm 28000 et 33000 Da ;

Hétérodimères 2 chaînes peptidiques  $\alpha$  et  $\beta$  :

- Sous-unité  $\alpha$  identique pour FSH, LH, TSH et HCG ;
- Sous-unité  $\beta$  spécifique ;
- Hétérogénéité des formes circulantes selon le % de glucides et  $\frac{1}{2}$  vie différente.

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

Chaîne  $\beta$  = spécificité immuno et biologique de l'hormone ;

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

Il y a un excès de ss-u  $\alpha$  ;

$\frac{1}{2}$  vie FSH = 2-3 h jusqu'à 10h ;

$\frac{1}{2}$  vie LH = 20-30 mn.

La s/u  $\alpha$  est utilisée quand il y a suspicion d'adénome hypophysaire. Puisqu'elle est commune à plusieurs H., une  $\uparrow$  traduit un emballement global de l'axe HH. C'est la s/u  $\beta$  qui apporte l'activité biologique, mais ne fonctionne qu'associée à  $\alpha$ .

On observe une hétérogénéité interindividuelle des formes des s/u, donc certains individus présentent des formes particulières qui ne sont pas reconnues par tes 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, les plus différentes possibles de celles utilisées en routine.

La **GnRH** stimule leur synthèse ➔ une modification de la pulsativité de la GnRH modifie le niveau d'expression de la  $\beta$ FSH et  $\beta$ LH.

Existe un **retrocontrôle** par les hormones stéroïdes :

- ✓ Inhibent la transcription des gènes des ss-u  $\alpha$  et  $\beta$  :
  - Si taux bas d'E2 : **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 ➔  $\uparrow$  FSH ➔ 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.

↑ FSH permet la maturation de l'ovule.  
 Elle est suivie par le pic de LH qui déclenche la ponte ovulaire. Si pic trop précoce, alors on aura la ponte d'un ovocyte immature = premier signe de la **ménopause**.

La LH en phase lutéal active le **cps jaune** qui sécrète les H. pour le développement de l'œuf.

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

## 2. La prolactine

Hormone peptidique, une seule chaîne de 198 A.A en 3 boucles.

Plusieurs formes circulantes :

- la PRL monomérique ;
- la big PRL (forme di ou trimérique) ;
- la big-big PRL (PRL + IgG) => aussi appelé marco-PLR = une PRL + une IgG.

½ vie : **30 min** pour la PRL (plus longue pour la bbPRL).

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

- contrôle inhibiteur : hypothalamus (dopamine) ;
- si pas de dopamine (stress, **mdcts**) alors levée de l'inhibition !
- stimulée par : TRH, œstradiol à forte dose, succion du mamelon qui entraîne un réflexe hypophysaire.

Hormone lactotrope :

- augmente tout le long de la grossesse, et si allaitement.

Sécrétion pulsatile, rythme nyctéméral (maximale le matin → moment où l'on prélève pour les examens) et **faibles variations au cours du cycle menstruel**.

Activités biologiques :

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

## D. L'ovaire

### 1. Généralités

Glande de 4 cm.

Dans la région corticale on trouve :

- épithélium ovarien ;
- stroma cortical (follicules, cellules).

Dans la région médullaire on trouve :

- artères et veines ovariennes.

N.B :

E1 = œstrone ; E2 = œstradiol ; E3 = œstriol.

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

| Glande Endocrine     | Cortico-surrénales | Ovaires   | Conversion périphérique |
|----------------------|--------------------|-----------|-------------------------|
| Régulation           | ACTH               | FSH-LH    |                         |
| HORMONES             | Cortico-surrénales | Ovaires   | Conversion périphérique |
| Di-hydrotestostérone | 0                  | 0         | 100%                    |
| Androstane-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%                 |
| Δ4 Androstènedione   | 30 à 45%           | 45 à 60 % | 10%                     |
| DHEA                 | 80%                | 20%       | 0%                      |
| SDHEA                | sup à 95* (*)      | inf à 5%  | 0% (*)                  |
| Cortisol             | 100%               | 0         | 0                       |

Tableau :

- Pas de synthèse directe de DHT (= H. active) → est synthétisée à partir d'un précurseur : la testostérone ;
- Pas de synthèse directe de l'androstène-diol ;
- DHEA → principalement synthétisée au niv. surrénale, de même que la SDHEA (= sulfate de DHEA) ;
- Progestérone et Δ4 sont sécrétées par le stroma ovarien.

Patho. : hyper hirsutisme => testostérone élevée, qui peut être due soit à une hypersécrétion ovarienne, soit à une hypersécrétion surrénale, auquel cas on a associé un taux de cortisol élevé.

## Au niv. 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**.

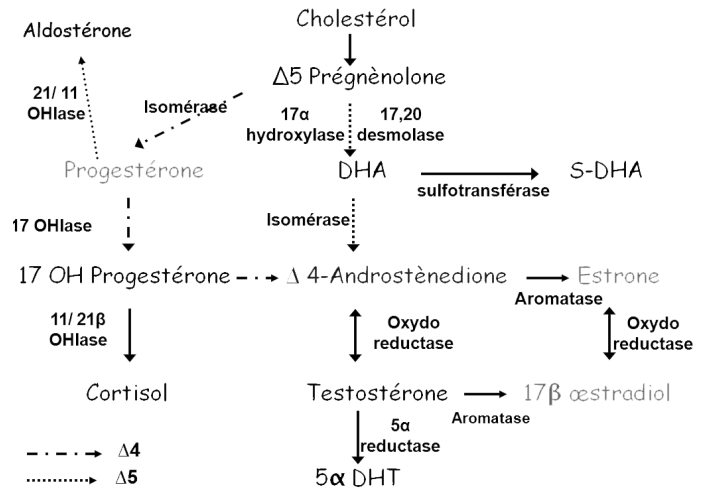
L'ovulation est la conséquence du **pic de LH**.

## On a 2 voies :

$\Delta 4$  ➔ donne la progestérone ;

$\Delta 5$  ➔ ac 2 enzymes clés :

- ✓ l'**aromatase** qui à partir de  $\Delta 4$  donne E1 puis E2 grâce à une oxidoréductase.
  - ✓ l'**oxydoréductase** qui =ment à partir de  $\Delta 4$  donne la testostérone qui elle-même peut se transformer en DHT (par une 5 $\alpha$ réductase de la peau) ou en E2 (par une aromatase).
- ⇒ Ainsi l'emballage de cette voie chez l'homme entraîne une hypersécrétion d'E1 et d'E2 et donne donc des signes de féminisation (gynécomastie, ...). Un des meilleurs reflets des tumeurs surrenaliennes est leur dosage.



## Les androgènes :

- D4, T, synthétisées par le stroma ovarien et la thèque interne du follicule ;
- DHT synthétisée à partir de la T au niveau de la peau.

## Les œstrogènes :

- Estrone (E1) et œstradiol (E2) secrétées à partir des androgènes sous l'action d'une **aromatase** ;
- Secrétées à chaque étape du cycle par l'ovaire ;
- Peuvent être secrétées par le tissu adipeux.

## Les hormones progestatives :

- Prog et 17OHP.

## 2. La fonction endocrine de l'ovaire

### 2 voies de synthèse :

- Voie dite « **D4** » et voie dite « **D5** » ;
- **Prog** seulement par la voie D4 ;
- 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.

### Autres sécrétions ovariennes

- Les **inhibines A et B** :
  - Inhibine B : synthétisée au cours de la phase folliculaire précoce par les cellules de la granulosa des petits follicules à antrum en croissance de moins de 8mm ;
  - 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 l'homme sécrétée par les cellules de Sertoli testiculaires ➔ permet bilan de la fonction gonadique chez le jeune garçon ;
  - Chez la femme :
    - marqueur de tumeur de la granulosa ;
    - Mesure de la réserve ovarienne ?

## 3. Rappel sur la physiologie des androgènes chez la femme

Existe 2 hormones à activité androgénique : **Testostérone** et **Dihydrotestostérone**.

Elles ont la capacité à se lier aux **récepteurs nucléaires** des androgènes.

Ces R. sont les **intermédiaires** obligatoires dans les tissus cibles des androgènes

- entre ces deux hormones ;
- entre leurs effets biologiques faisant intervenir la transcription de gènes spécifiques.

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

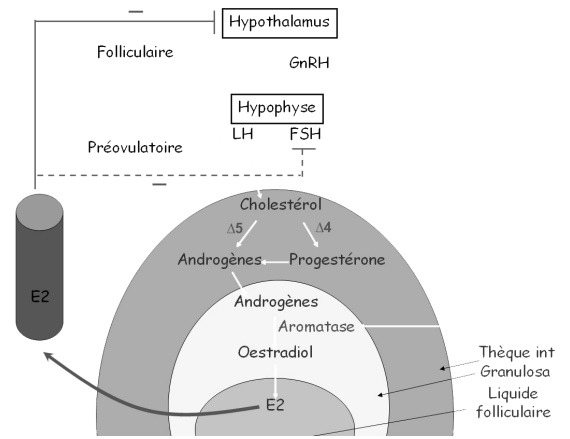
### La Delta 4 androstènedione :

- se transforme en périphérie (foie, tissu adipeux, muscle, peau) essentiellement en androgène actif : la **T**, sous l'effet de la **17- $\beta$  hydroxystéroïde déshydrogénase** (17 $\beta$ 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 ;
- c'est la première H. à devoir être dosée en cas d'hyperhirsutisme.

**La testostérone :**

- produite en périphérie (production = 0.25 mg/jour) ;
- circule dans le sang essentiellement sous forme liée à la Sex Hormone Binding Globulin (**SHBG**), protéine de liaison de forte affinité dont les taux plasmatiques sont influencés par l'état nutritionnel et les taux circulants d'insuline ;
- et en faible quantité liée à l'albumine (faible affinité).

On ne peut pas explorer correctement l'axe HH si on ne tient pas compte des prot. porteuses, nota. la **SHBG** qui présente une très forte affinité à la T. La **T. biodisponible** est celle capable de rentrer dans une cellule pr être transformée en **DHT**, ce qui correspond à libre de l'H., mais aussi à sa part liée à l'albumine (pour laquelle elle a une faible affinité).



4. Rôles des H 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 (ac ostéoporose lors ménopause [↓ œstrogènes], maturation squelettique ;
- 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) :

- T°=36,8°C jusqu'à pont ovulatoire ;
- T° ↑ de 3 à 5 dixièmes juste après puis :
  - soit elle redescend à 36,8 → absence grossesse ;
  - soit elle reste en plateau → grossesse.

Effets sédatifs (= tranquilisant, déresseur) à des taux élevés.

**ANDROGENES OVARIENS**

Modification de l'appareil pilo-sébacé.

5. Transport des H. stéroïdes

a. Protéines de transport :

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

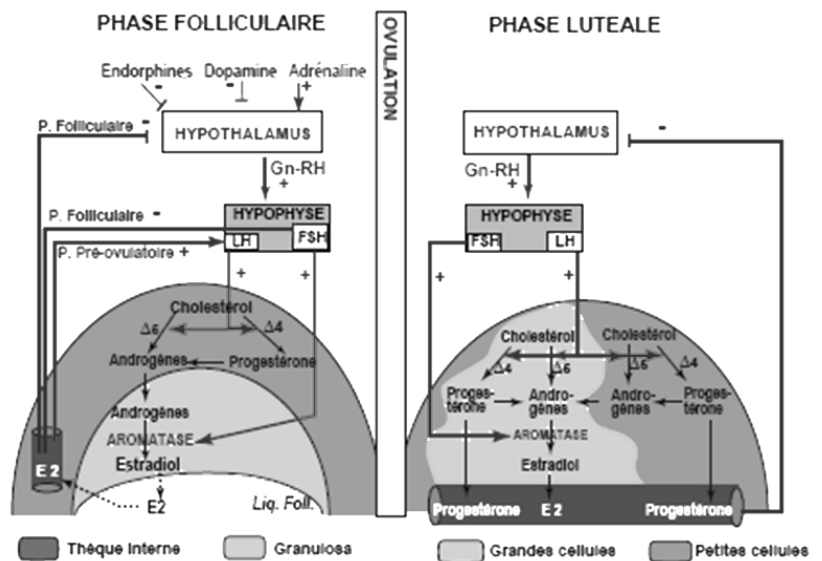
**E. L'utérus**

La desquamation cyclique de l'endomètre nécessite l'intégrité anatomique de l'utérus, formé à partir des **dérivés des canaux de Muller**.

N'est possible que si une prolifération suffisante de cette muqueuse est obtenue en phase folliculaire sous l'effet de l'**E2**.

De même la transformation en endomètre sécrétoire apte à la nidation ne se produit qu'en présence de **progestérone**.

Finalement, c'est la chute conjointe des concentrations **d'E2** et de **Prog**, en l'absence de grossesse qui provoque les modifications vasculaires qui seront à l'origine de la nécrose endométriale et donc des **règles**.



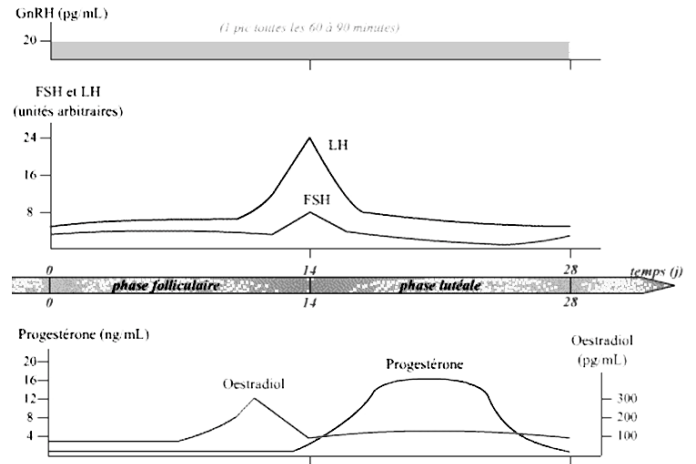
## F. Régulation hormonale au cours du cycle menstruel

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.



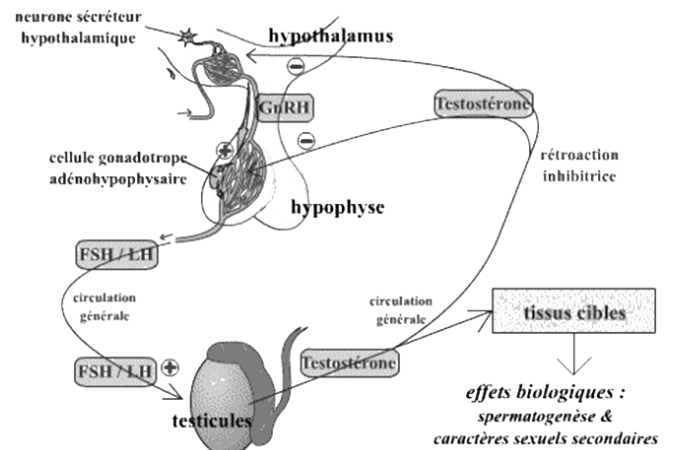
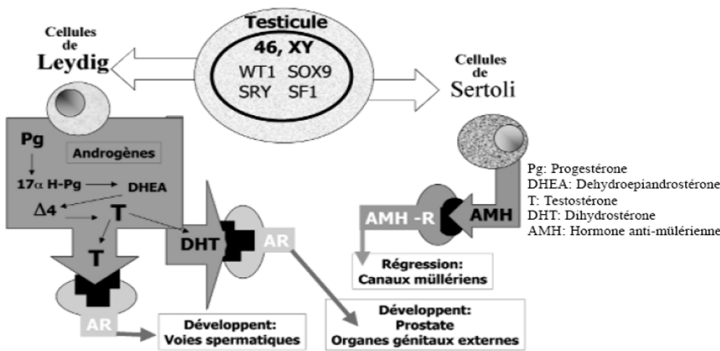
## G. La ménopause

Dès l'âge de 30 ans → déclin de l'activité ovarienne :

- Pérимéноpause = ↓ folliculogénèse et ↓ œstrogènes, cycles anovulatoires, ↓ progesterone.
- Ménopause = stock de follicules primaires épuisé, insuffisance oestrogénique, Œstrone +++ (aromatisation périphérique), Hyperandrogénie relative.

## 4. L'axe gonadotrope chez l'homme

### A. Généralités

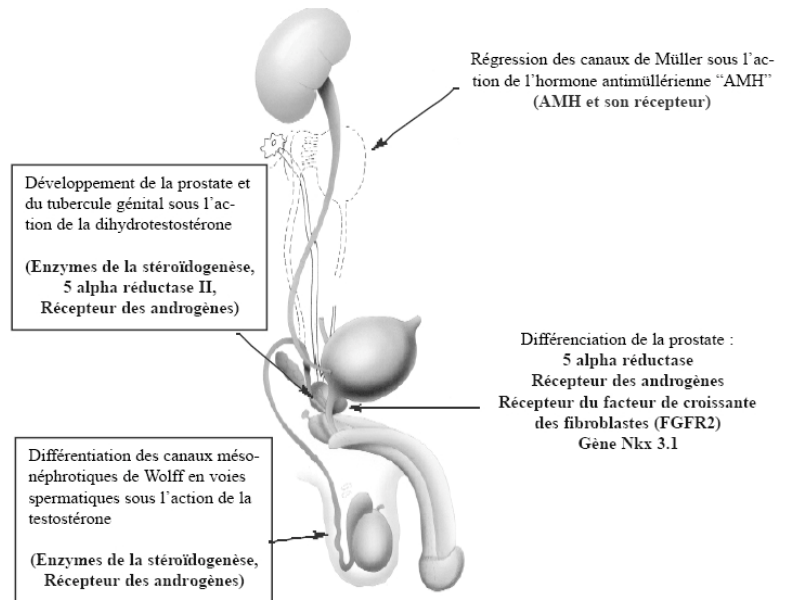


### 1. Différenciation sexuelle normale

Les enzymes de la stéroïdogénèse et les R. aux H. peuvent subir des mutations sur leurs gènes → troubles de la synthèse des hormones.

Dans la différenciation sexuelle, la **FSH** stimule les **cellules de Sertoli** responsables de la spermatogénèse (f° endocrine) et la **LH** stimule les **cellules de Leydig** qui permettent la sécrétion endocrine de testostérone.

En cas de stérilité masculine → rechercher mutation sur s/u β de la FSH → FSH est inactive et ne stimule pas les cellules de Sertoli provoquant une absence de spermatogénèse (=azoospermie). Mais, développement des caractères sexuels II<sup>R</sup> reste normal.



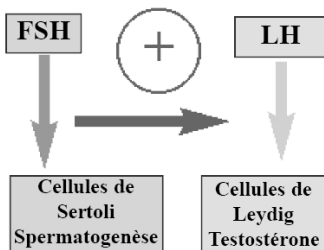
### 2. Les hormones

Principale hormone mâle : **testostérone**.

Autres androgènes testiculaires :

- D4 androstènedione ;
- déhydroépiandrostérone (DHEA).

Androgènes surrénaliens → moins puissants.



### 3. 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 spermatogenèse

#### **Structure**

- Tubes séminifères :
    - cellules de Sertoli ;
    - 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

#### a. Présentation

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

Transformation intracellulaire en **dihydrotestostérone** = forme biologique active.

#### b. Métabolisme → 3 voies différentes

- ✓ Activation dans les tissus cibles :  
Testostérone → DHT [enzyme = 5  $\alpha$  reductase]
- ✓ Conversion en oestrogènes (tissu osseux, adipeux) :  
Testostérone → Œstradiol [enzyme = aromatase]  
 $\Delta 4$  androsténédione → Œstrone [enzyme = Cytochrome P450]
- ✓ Catabolisme hépatique +++  
Testostérone → 17 céstéroïdes (androstérone)  
DHT

#### c. Effets physiologiques : effets sexuels

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 ;
- ✓ entretien de la spermatogenèse ;
- ✓ caractères sexuels II<sup>R</sup>.

Vieillesse (andropause) ➔ ↓ sécrétion de testostérone ➔ fatigue ++, impuissance, gynécomastie et métaplasie graisseuse des muscles.

#### d. Effets métaboliques

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

Métabolisme lipidique : effets **lipolytiques**.

Métabolisme des glucides : **stockage** glycogène au niveau musculaire.

#### e. Mode d'action

Pro-hormone ➔ réduite en DHT par la 5 $\alpha$  reductase.

Liaison à un récepteur soluble.

### 2. L'hormone antimullerienne (AMH)

Sécrétées par les cellules de Sertoli immatures (vie foetale).

- ⇒ régression du canal de Müller (OGE ♀).

### 3. Androgen Binding Protein (ABP)

Sécrétées par les cellules de Sertoli.

- ⇒ Stockage des androgènes dans les tubes séminifères.

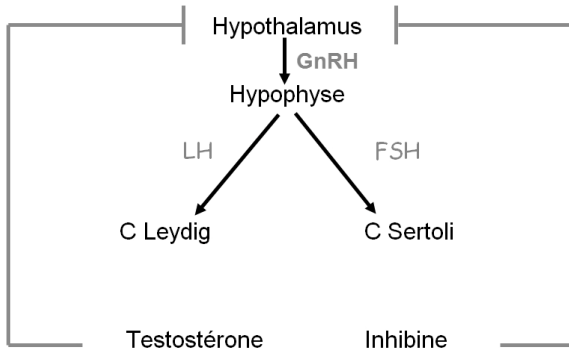
#### 4. Inhibines et activines

Sécrétées par les cellules de Sertoli.

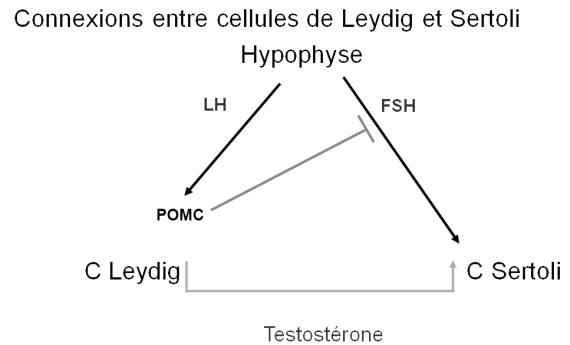
- ⇒ Inhibines A-B : inhibent sécrétion de FSH.
- ⇒ Activines A-B : activent sécrétion de FSH.

### C. Régulation de la f° endocrine

#### 1. Axe HH



#### 2. Régulation paracrine



La T. et l'inhibine  $\beta$  exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion hypothalamique pulsatile de GnRH.

#### 3. Fonctions des gonadotrophines

| Hormone                             | Chez la femme   | Chez l'homme  |
|-------------------------------------|---|---|
| FSH<br>Hormone folliculo-stimulante | <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Hormone clé impliquée dans le développement et la maturation du follicule ovarien jusqu'au moment de l'ovulation.</li> <li>♦ Stimule la sécrétion d'œstrogènes par les cellules folliculaires.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Stimule le développement des tubes séminifères et poursuit le développement des spermatozoïdes.</li> </ul>   |
| LH<br>Hormone lutéinisante          | <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ 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.</li> <li>♦ Les taux circulants semblent jouer un rôle, conjointement à la FSH dans le développement du follicule.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Stimule le développement des cellules de Leydig des testicules et la sécrétion de testostérone</li> <li>♦ Parfois appelé ICSSH chez l'homme (interstitial cell stimulating hormone)</li> </ul> |

## 5. EXPLORATIONS FONCTIONNELLES

### A. Méthodologie

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 **nycthémérales** → elle est potentiellement sujette à des variations importantes spécifiques de l'hormone étudiée ;
- ✓ 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 nycthémère**.

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

Dosages après stimulation et/ou freination permet une exploration dynamique :

- Test au GnRH ;
- Test au TRH.

Les PVMTS urinaires doivent être fait dans de bonnes conditions, ac un recueil de 24H, en utilisant des stabilisateurs d'urine. Ces PVMTS doivent s'interpréter en tenant compte de la **créatinine** (=reflet de la f° rénale) → attention aux insuffisances rénales → faussent le résultat.

### Nature du prélèvement :

- Sérum (+++), plasma (attention aux anti-coagulants),
- Urines (diurèse des 24h),
- A décanter dès réception (=séparation culot cellulaire du sérum qui est recueilli pour le dosage).

### 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, stade pubertaire),
- Date des dernières règles,
- Traitement en cours : peuvent compromettre les résultats.

### Connaître la technique de dosage :

- Limite de détection/sensibilité car lors dosage en pédiatrie ou chez femme ménopausée, dosages sont très bas d'où importance de techniques très sensibles.
- Interférences techniques,
- Standardisation car il existe des facteurs de conversion entre les différents standards → suivre son patient **TJS dans le même labo !!**
- Variabilité inter-technique +++.

### Faux positifs/faux négatifs :

- Liés à la technique,
- Liés à l'hormone à doser.

### Connaître la physiologie :

- À quel moment prélever :
  - Au cours du cycle,
  - Au cours de la journée.
- ½ vie de l'hormone :
  - Ne pas répéter des dosages inutilement.
- Variations physiologiques :
  - Puberté,
  - Ménopause,
  - Grossesse.

Ne pas apprendre les valeurs..

| mUI/<br>mL |                    | Femmes<br>normalement<br>régliées |            | Femmes<br>enceintes | Femmes<br>ménopausées |
|------------|--------------------|-----------------------------------|------------|---------------------|-----------------------|
|            | P.<br>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              |

## **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.
- Chez la femme réglée dosage à J3-J5 du cycle (pas de notion de jeûne, posture ou activité physique).

Dosage à partir d'urines :

- Reflet de la sécrétion nyctémérale surtout utilisée en pédiatrie.

Le dosage sanguin de la FSH et LH chez la femme réglée se fait à J3 et J5 mais peut =ment se faire quelque fois à J14 pr évaluer le **pic ovulatoire**, et à J21 pour étudier la **phase luteale**.

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

### 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 → demander si patiente prend une contraception orale car le dosage sera alors inutile !! Attendre 2 à 3 mois avt de pratiquer l'examen.

### 3. Variations pathologiques

Taux élevés de FSH et LH :

- Dysgénésie gonadique : taux élevés car 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 ;
- Diminution réserve ovarienne (début vers l'âge de 30 ans).

Taux bas de FSH et LH :

- Adénome hypophysaire compressif ➔ hypersécrétion GH (acromégalie) le plus souvent, ou de prolactine. Dysfonctionnement d'origine haute, confirmé par un test de stimulation = on injecte GnRH mais taux LH et FSH restent bas ;
- Grossesse (E2 élevé) ;
- Insuffisance gonadotrope centrale.

Elévation isolée LH seule

- SOPK

Taux élevés de FSH et LH et E2 NI

- Périménopause
- SORG

### 4. Variations iatrogènes

Taux diminués de FSH LH ➔ Contraception orale.

Taux effondrés de FSH LH :

- Agonistes du GnRH : perfusion en continu de GnRH ou molécules agonistes ➔ plus de pics ➔ inhibe sécrétion endogène GnRH et met au repos axe HH ;
- Antagonistes du GnRH : absence GnRH ➔ LH et FSH ne sont plus déversées ;
- Progestatifs : Androcur, Lutényl ;
- Oestro-progestatifs contraceptifs ;
- Prise d'androgènes anabolisants ;
- Corticothérapie à fortes doses.

### 5. Indications du dosage de la FSH

**FSH** en 1ère intention si hypofertilité :

- Si aménorrhée : pour définir l'origine :
  - Haute : hypogonadisme hypogonadotrope = hypogonadisme du à la déficience de l'axe HH ;
  - Basse : hypogonadisme hypergonadotrope ➔ fonctionnement axe HH normal mais H. 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.

### 6. 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.

### 7. Indication du dosage de la LH

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 de 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.

### 8. Dosage de la s/u $\alpha$ chez le sujet normal :

Circule en **petite qté** (déséquilibre de production entre ss/u  $\alpha$  et  $\beta$ ) ;

- 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

### a. Conditions de prélèvement

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

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

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

### b. Valeurs de référence

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

Patho si > 25.

**HyperPRL**, causes :

- ✓ Adénome : signes fonctionnels = gynécomastie (chez l'homme), galactorrhée, aménorrhée ;
- ✓ Hypothyroïdie : TRH stimule TSH → production des H. thyroïdiennes. Hypothyroïdie entraîne ↑ taux de TRH par rétro-contrôle négatif. Or TRH stimule ⇒ **sécrétion hypophysaire de prolactine.**
- ✓ Insuffisance rénale : ↓ élimination rénale des H. circulantes et sécrétion reste identique → ↑ taux prolactine.
- ✓ SOPK = syndrome des ovaires polykystiques ;
- ✓ Atteinte Hypothalamique ou hypophysaire
- ✓ Iatrogène : médicaments **hyperprolactinémisants** → estrogènes, psychotropes (neuroleptiques, antidépresseurs, anxiolytiques), antiulcéreux, hypotenseurs, antiémétiques, amphétamines, opiacés.

### c. Variations physiologiques

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

Menstruelles : phase lutéale > phase folliculaire.

Ménopause : PRL ??..

### d. Fausses hyperprolactinémies

Exercice physique, repas riche en protéines, stress...

### e. Test au Métoclopramide ou MCP

Inhibe le tonus dopaminergique → ↑ PRL

⇒ Résultats :

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

### f. Test au TRH

TRH stimule la synthèse de **PRL** et **TSH**

⇒ Résultats :

- Sujet normal : x 2 à t = 15
- Adénome : aucune modification.

### g. Attention aux réactions croisées avec la bbPRL

Connaître la technique,

Variabilité inter-technique importante.

### h. Quand rechercher la bbPRL ?

Si discordance clinico-biologique,

Si discordance entre 2 dosages faits dans des labos différents.

### i. 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

#### a. Marqueur de la maturation folliculaire

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

PVMT à J3 chez la femme réglée :

- Nécessite des dosages sensibles ;
- Attention aux variations entre les techniques de dosage ;
- Attention aux réactions croisées avec les tts : E2 par voie transcutanée.

b. Problèmes spécifiques

E2 dans **2 circonstances** distinctes :

- En diagnostic : dosage sensible +++ :
  - Limite de détection < **10 pg/mL** chez la femme ;
  - Limite de détection < **5 pg/mL** chez l'enfant.
- Dans le cadre de la PMA :
  - Technique rapide ;
  - Disponibilité 7j/7 ;
  - Reproductibilité ;
  - Dilution (taux supra-physiologiques).

c. 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 tts par anta ou agonistes de la GnRH → provoquent un taux d'œstradiol indétectable ;
- Au cours des stimulations de l'ovulation.

d. 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.

e. Variations pathologiques

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

En ménopause l'œstrogène 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.

2. Exploration du corps jaune ovarien

= 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 < 15 → insuffisance lutéale (ex : périménopause).

3. Exploration de la réserve ovarienne

Bilan d'hypofertilité → dosages de **FSH, E2, inhibine B** entre J2 et J4.

## E. Exploration des androgènes chez la femme

a. Les hormones stéroïdes androgènes

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

PVMT en 1ère partie de phase folliculaire

↑ de la Δ4, 17OHP et T en période péri-ovulatoire.

PVMR 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 : 17 OH P ↑ ;
- T, Δ4, LH élevée et FSH normal = SOPK ;
- T. normale et SXB diminuée + hirsutisme → hypothyroïdie, obésité, acromégalie ;

Test au Synacthène (ACTH)

Entre J5 et J8 du cycle

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

b. 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 :  $FAI = T \text{ totale (nmol/L)} / \text{SXB (nmol/L)} \times 100$

c. 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.

- si T. normale : hirsutisme
- si T. ↑ : virilisme

Chez l'homme, bilan d'**impuissance** et d'**hypofertilité**.

d. 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.

e. Indications de la Δ4

Chez la femme provient pour 50% de l'ovaire et 50% 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.

## F. Exploration de la fonction ovarienne: inhibine et AMH

### 1. Inhibine

Sécrétée par l'ovaire.

Rétrocontrôle de la FSH.

Dosage à J3 du cycle.

Dosage difficile.

### 2. AMH

Dosage difficile.

En cours d'évaluation dans l'indication de marqueur de la réserve ovarienne.

#### Intérêt clinique chez l'enfant mâle à la naissance

Marqueur de présence testiculaire :

- Si testicules non palpés → cryptorchidie (=l'arrêt de la migration du testicule) / anorchidie ?

Sans stimulation par la βHCG → testostérone ??..

#### Intérêt clinique chez l'enfant mâle 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.

## 6. 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 → LH est la première H. ↑.

## A. La puberté précoce

= Développement des caractères sexuels avant l'âge de **8 ans**.

a. Puberté précoce vraie :

- Activation précoce de l'axe hypothalamo-hypophysaire ;
- Test de stimulation des gonadotrophines :  $\text{LH / FSH} > 1$  → confirme puberté précoce **centrale**.

b. Pseudopuberté précoce

Production inadéquate d'oestrogènes ou androgènes (tumeur ou kyste de l'ovaire, corticosurréalome, hyperplasie congénitale des surrénales).

⇒ développement pubertaire dysharmonieux

Biologie : ↑ œstrogènes, androgènes

FSH, LH normaux.

## B. Retard pubertaire

= Absence de développement mammaire chez une fille de **13 ans** ou plus.

a. Retard pubertaire simple

Aucun dosage ou test ne permet le diagnostic.

b. Hypogonadisme hypogonadotrope

Anomalies hypothalamo-hypophysaires : insuf hypophysaire, tumeurs, troubles psychologiques.

**Pas d' ↑ de LH et FSH sous GnRH**

c. Hypogonadisme hypergonadotrope

Anomalies chromosomes sexuels, insuffisance ovarienne, chimiothérapie, irradiations, maladies auto-immunes.

**↑ LH et FSH**