

Université ABDERRAHMANE MIRA

Faculté de Médecine de BEJAIA

Cours : 2^{ème} année Médecine

(2021/2022)

Biochimie Clinique

Hormones Stéroïdes Gonadiques

Dr.Benyoussef

Introduction

I- Physiologie des Hormones stéroïdes gonadiques

1- Organisation fonctionnelle des Gonades

- Testicule endocrine
- Ovaires

2-Hormones stéroïdes gonadiques

- Synthèse et sécrétion
 - Chez l'homme
 - Chez la femme
- Circulation plasmatique et métabolisme
- Actions et effets physiologiques

II- Pathologies des Hormones sexuelles

1- Chez l'homme

- Hypogonadismes
- Gynécomastie

2- Chez la femme

- Aménorrhée
- Hirsutisme

Introduction

Les hormones stéroïdes d'origine gonadiques, sont des hormones sexuelles représentées par : des hormones males : **Androgènes** (Testostérone (C19)), et des hormones femelles : **Estrogènes** (C18) et **Progesterone** (C21)

Elles interviennent dans : la reproduction, la différenciation sexuelle, la croissance et le métabolisme cellulaire

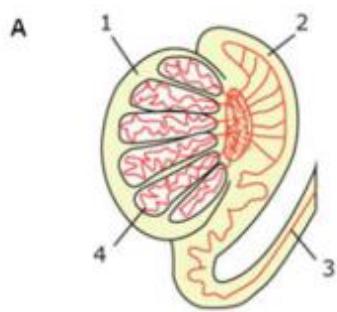
Leurs dérèglements diffèrent considérablement entre l'homme et la femme, ce qui implique une étude sémiologique propre à chaque sexe

Physiologie des Hormones stéroïdiennes gonadiques

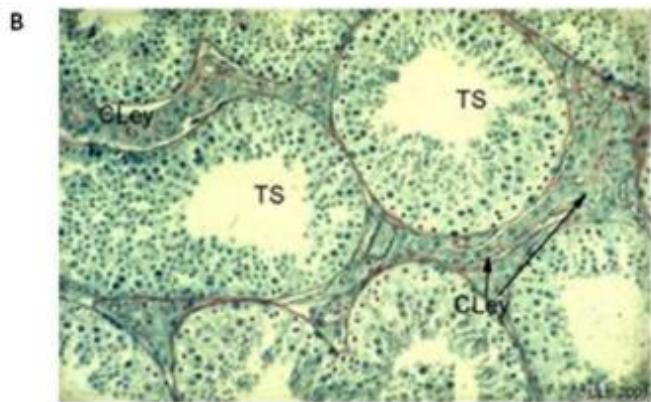
1-Organisation fonctionnelle des Gonades

Testicule endocrine

- Responsable de la synthèse des Androgènes (fonction endocrine) et la production des spermatozoïdes (fonction exocrine)
- Formé essentiellement de tubes séminifères = siège de la spermatogenèse
- La paroi des tubes = lieu de formation de spermatozoides (Méiose) → Présence de cellules germinales et de cellules nourricières (Cellules de **Sertoli**)
- La lumière du tube = espace de cheminement des spermatozoïdes matures
- Espace interstitiel entre les tubes = présence de cellules de **Leydig**

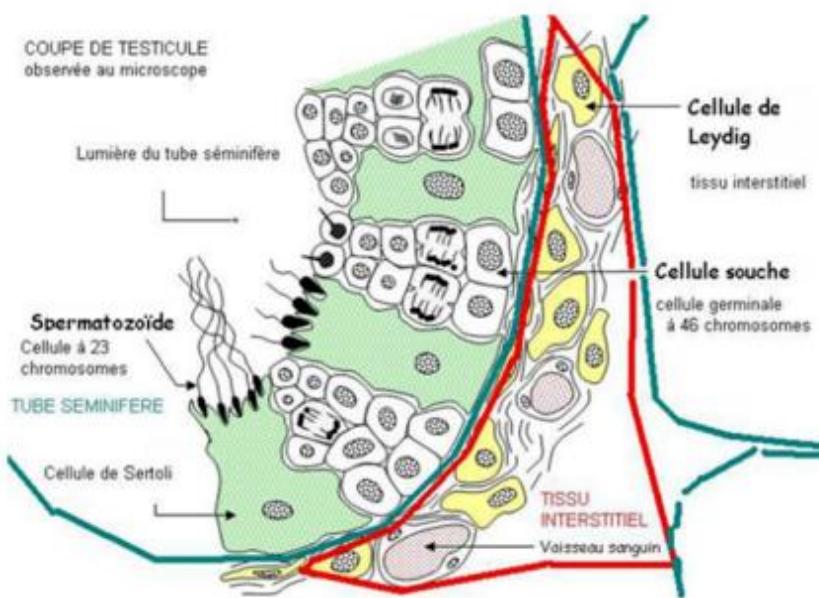


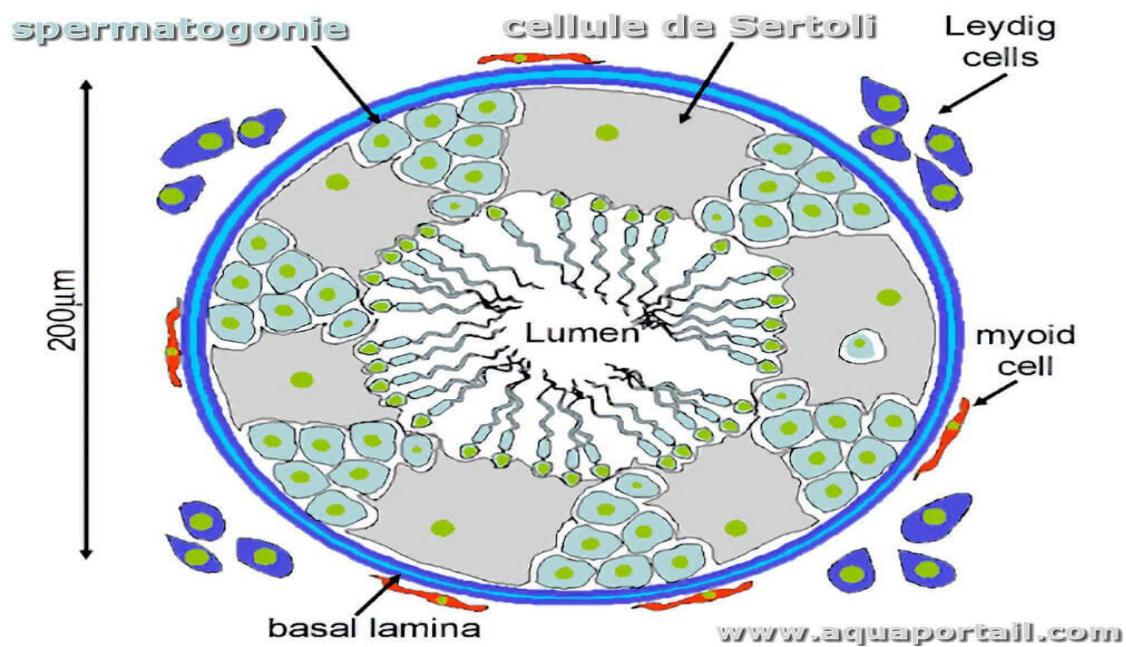
1. testicule
2. épидidyme
3. canal déférent
4. tube séminifère contourné



C

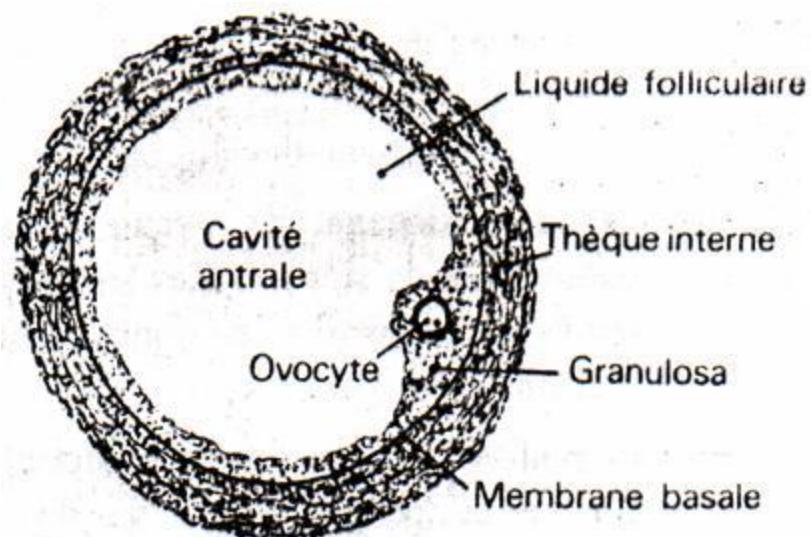
COUPE DE TESTICULE
observée au microscope



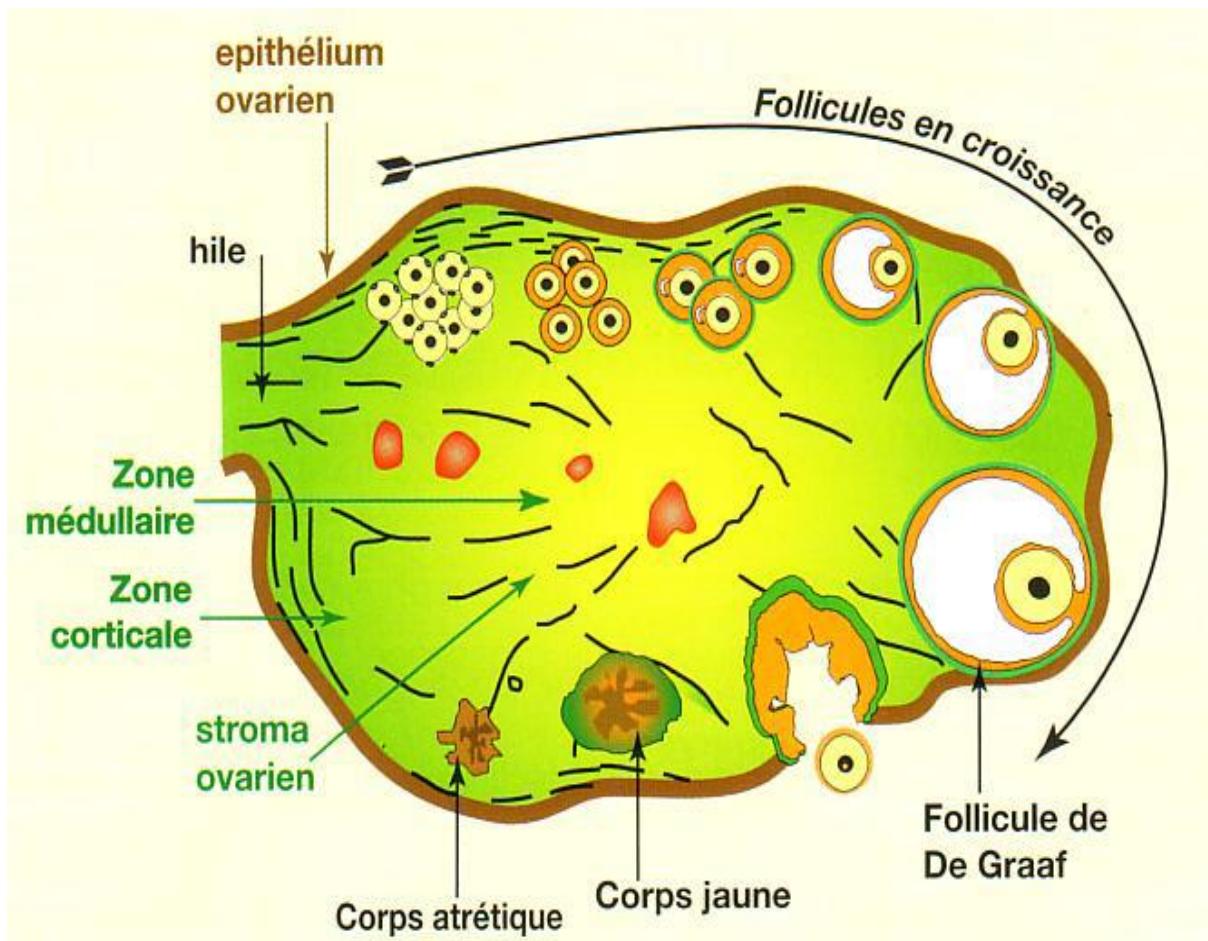


Ovaires

- Production d'ovules et sécrétion d'hormones stéroïdes (Estrogènes, Progestérone, et des traces de Testostérone)
- L'ovogenèse a lieu dans un follicule qui se développe et grandit pendant 14 jours, jusqu'à expulsion de l'ovule : **Ovulation**
- Le follicule sécrète des Estrogènes (Estradiol) à partir de la Granulosa



- Après expulsion de l'ovule, le follicule se transforme en Corps jaune, qui sécrète des Estrogènes et surtout de la Progestérone, jusqu'à sa dégénérescence, au bout d'une dizaine de jours



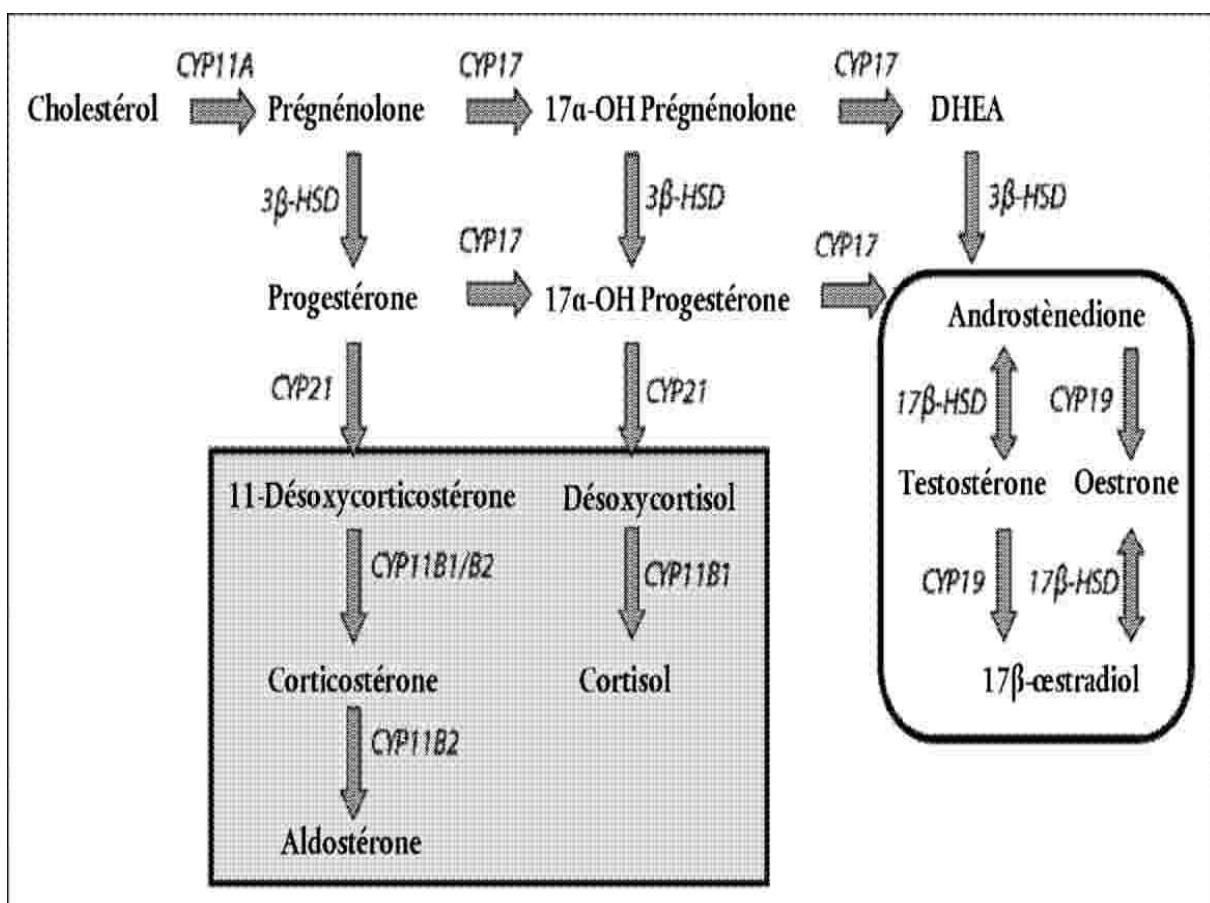
2- Hormones stéroïdiennes gonadiques

Synthèse et sécrétion

- Synthèse**

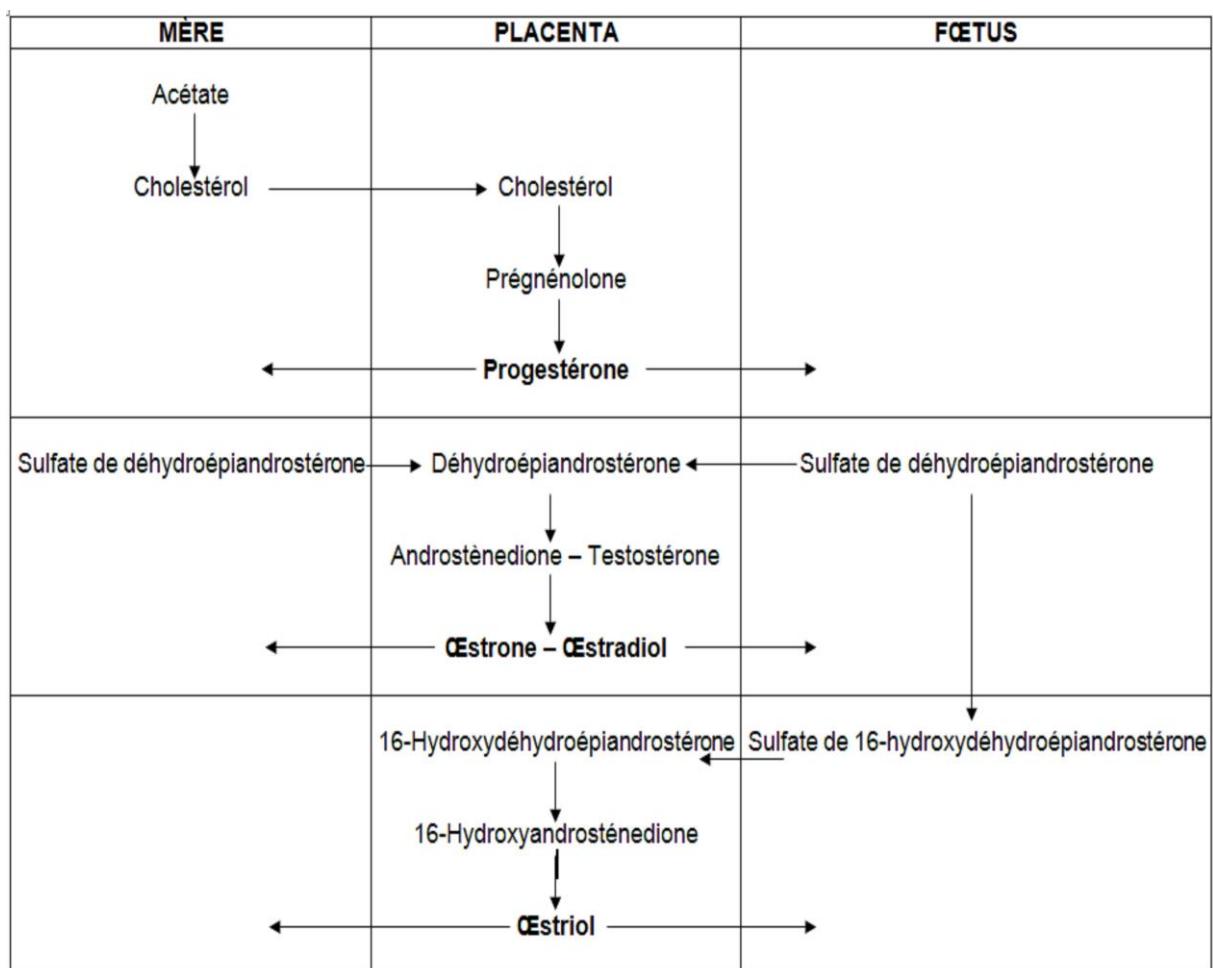
Précurseur commun = Cholestérol

- Réactions de synthèse (Stéroïdogenèse), identiques dans les différents tissus stéroïdogènes : Testicules, Ovaires, Cortex surrénalien
- La différence porte sur l'équipement enzymatique disponible dans chaque tissu
- Ovaires (Follicule et corps jaune) et Placenta (3^{ème} mois) : présence d'une **Aromatase** → Conversion de toute la Testostérone produite localement en **Estradiol**
- Testicules (Cellules de Leydig) : Présence de 17 β -HSD → Conversion du $\Delta 4$ -Androstènedione en **Testostérone**
- Cortex Surrénalien : Absence de ces deux enzymes
- **Progestérone** : intermédiaire précoce dans la chaîne de stéroïdogenèse, libéré uniquement par le **corps jaune**, et le **placenta** (à partir du 3^{ème} mois de grossesse)



- **Unité Materno-Foeto-Placentaire**
- Intervient à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse (après involution du corps jaune gravidique)
- Sécrète la progestérone et les Estrogènes : Estrone (E1), Estradiol (E2) et Estriol (E3)
- Estriol (E3) d'origine foeto-placentaire = marqueur fœtal présent dans la circulation maternelle (par exple : il est bas dans la Trisomie 21)

NB : Estrone est produit principalement après la ménopause, par aromatisation du Δ -4 Androstènedione



Unité foeto-materno-placentaire

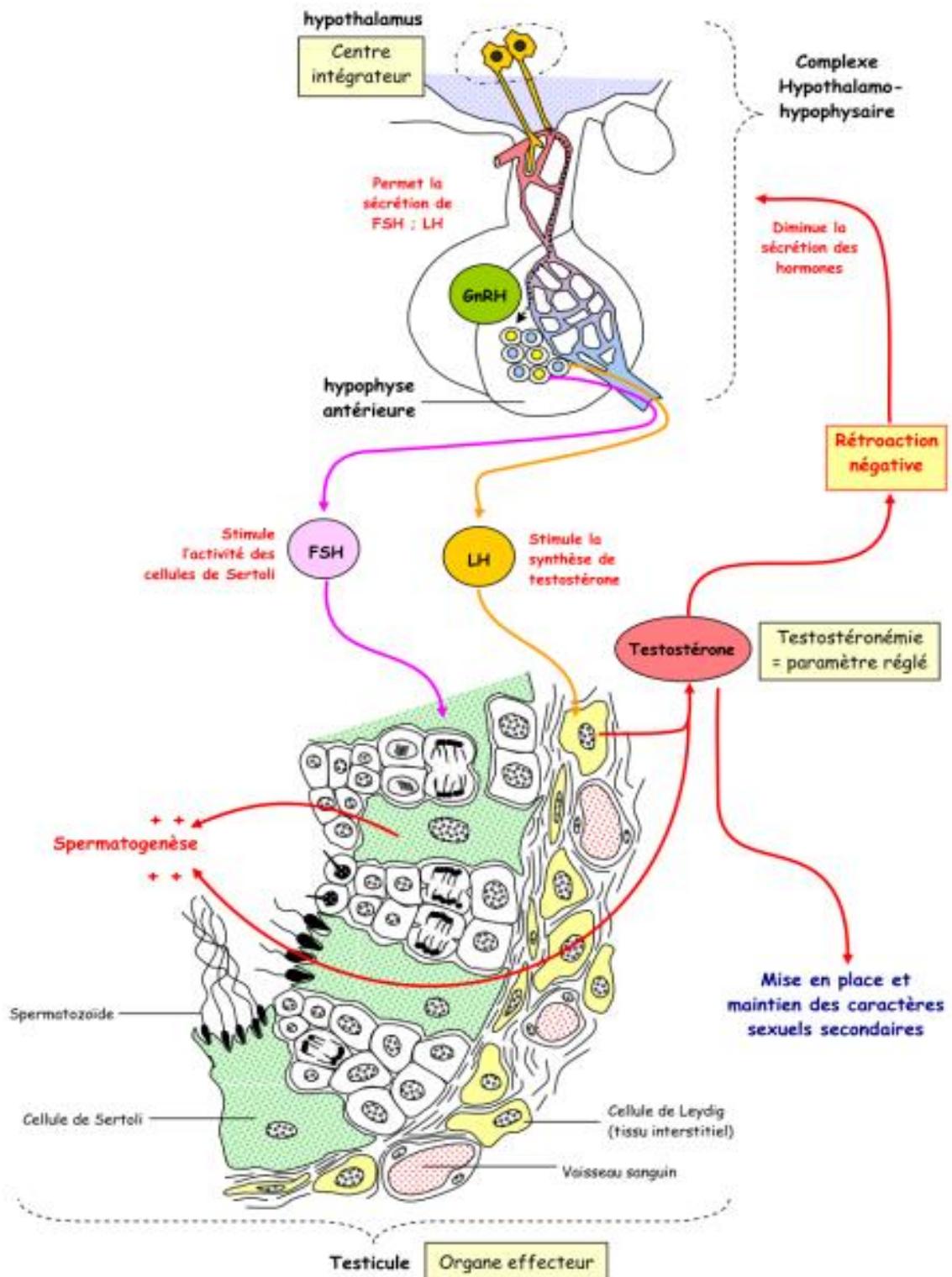
• Régulation

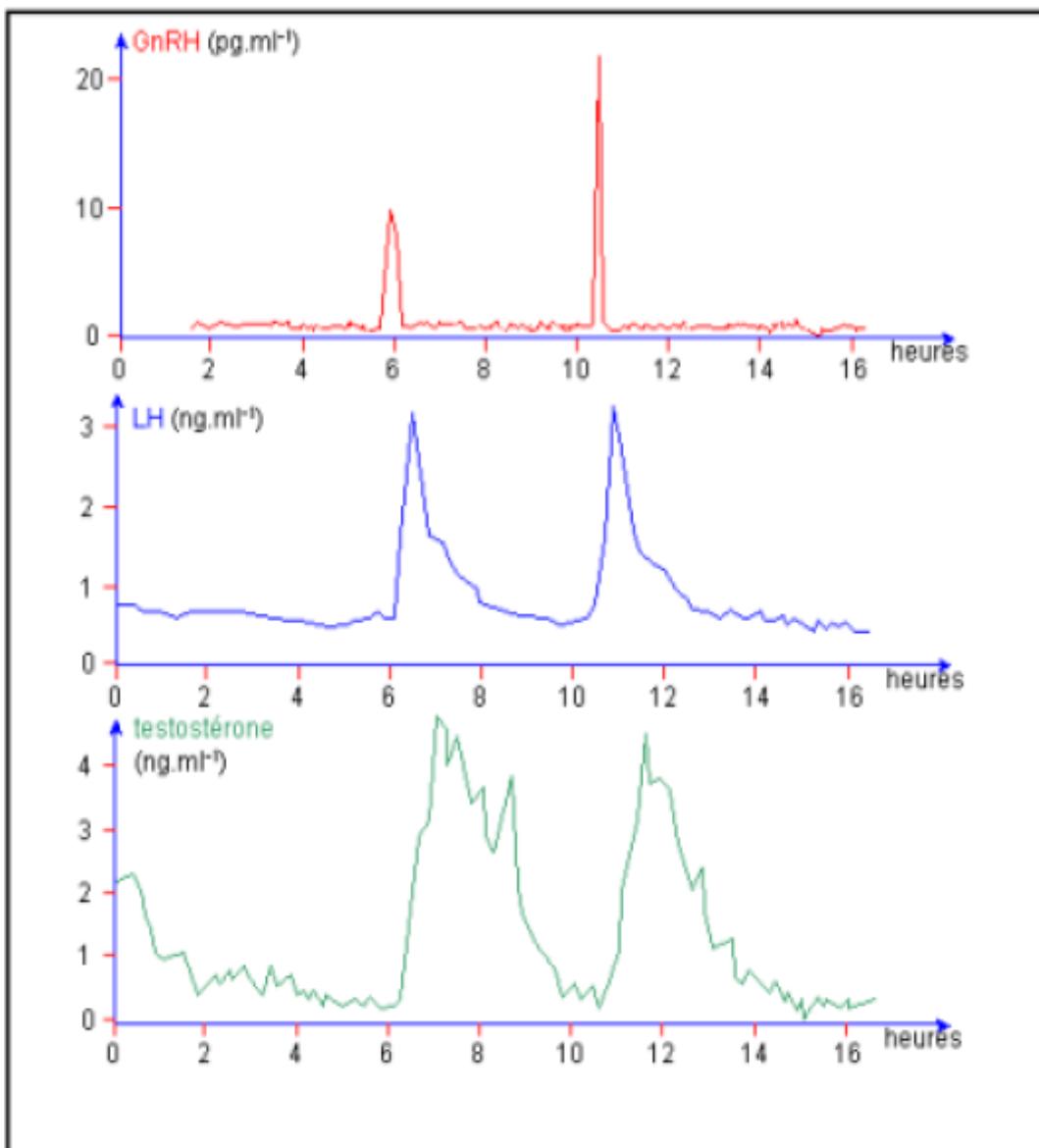
Chez l'homme

- La sécrétion de la Testo par les cellules de Leydig est stimulée par la LH, qui est elle-même induite par GnRH (Décapeptide appelé anciennement LH-RH)
- La Testo réprime la Gn-RH (feed-back négatif)
- Mais la GnRH induit aussi la sécrétion de FSH, qui a pour cible les cellules de Sertoli (qui nourrissent la Spermatogenèse)

En effet, les cellules de Sertoli produisent :

- Une protéine de « concentration locale de Testostérone » = **ABP** = Androgène Binding Protein, qui retient et concentre localement la Testo libérée par les cellules de Leydig
- Une protéine spécifique du feed-back négatif = **Inhibine B**, qui inhibe la FSH
- Une Hormone particulière = **AMH** = Hormone Anti-Mullérienne qui a deux fonctions :
 - ➔ En période prénatale → Différentiation sexuelle masculine (Régression des canaux de Muller)
 - ➔ En Période post-natale → Inhibe la sécrétion de Testo par les cellules de Leydig





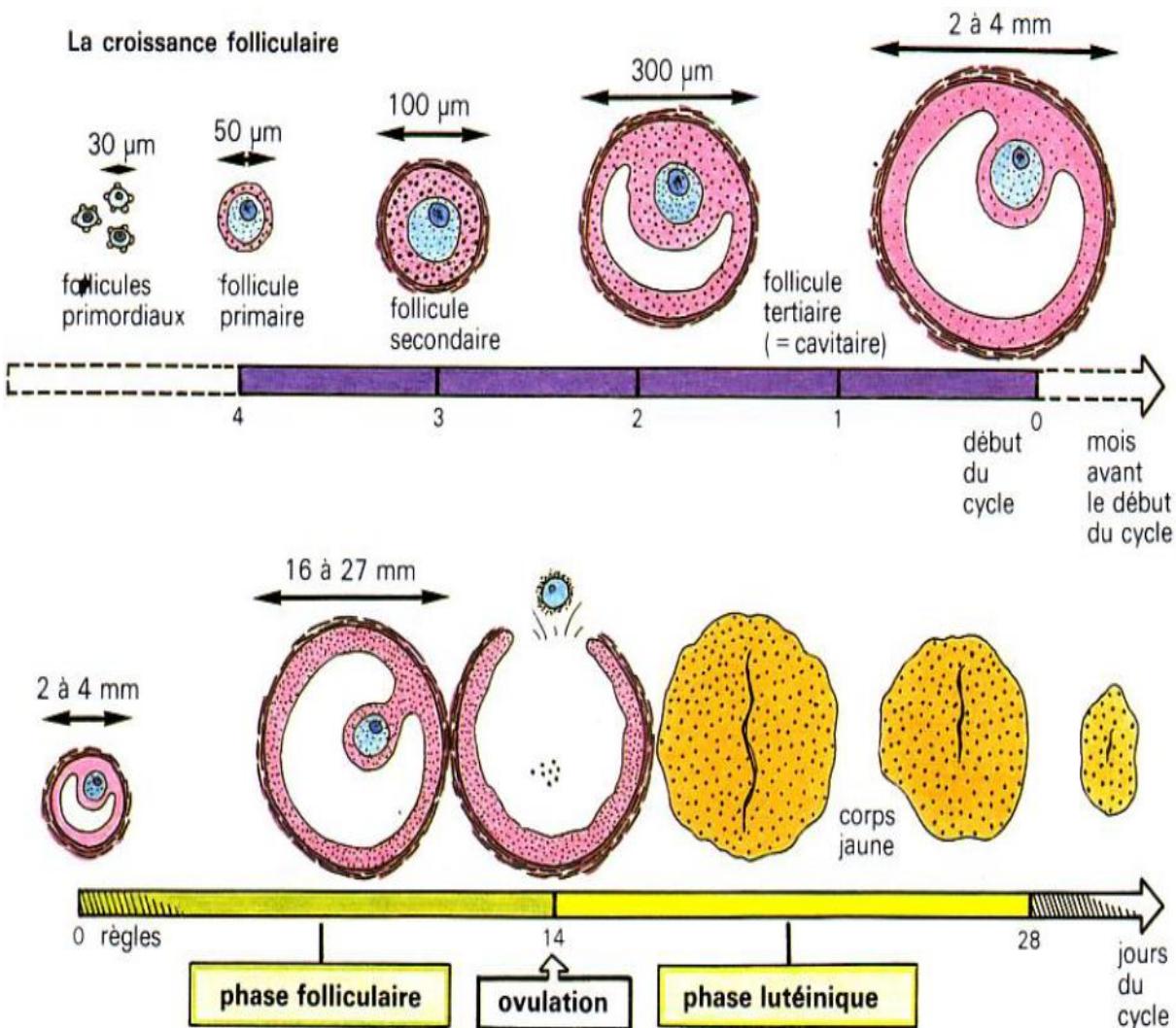
- Les gonadotrophines, LH et FSH sont des Glycoprotéines hétérodimériques formé d'une chaîne α (commune avec TSH et HCG) et d'une chaîne β spécifique à chaque hormone et dispose de son propre gène
- L'association $\alpha\beta$ est nécessaire à l'activité biologique de l'hormone
- Les gonadotrophines agissent sur des récepteurs couplés à la protéine G (AMPc, IP3, DAG)

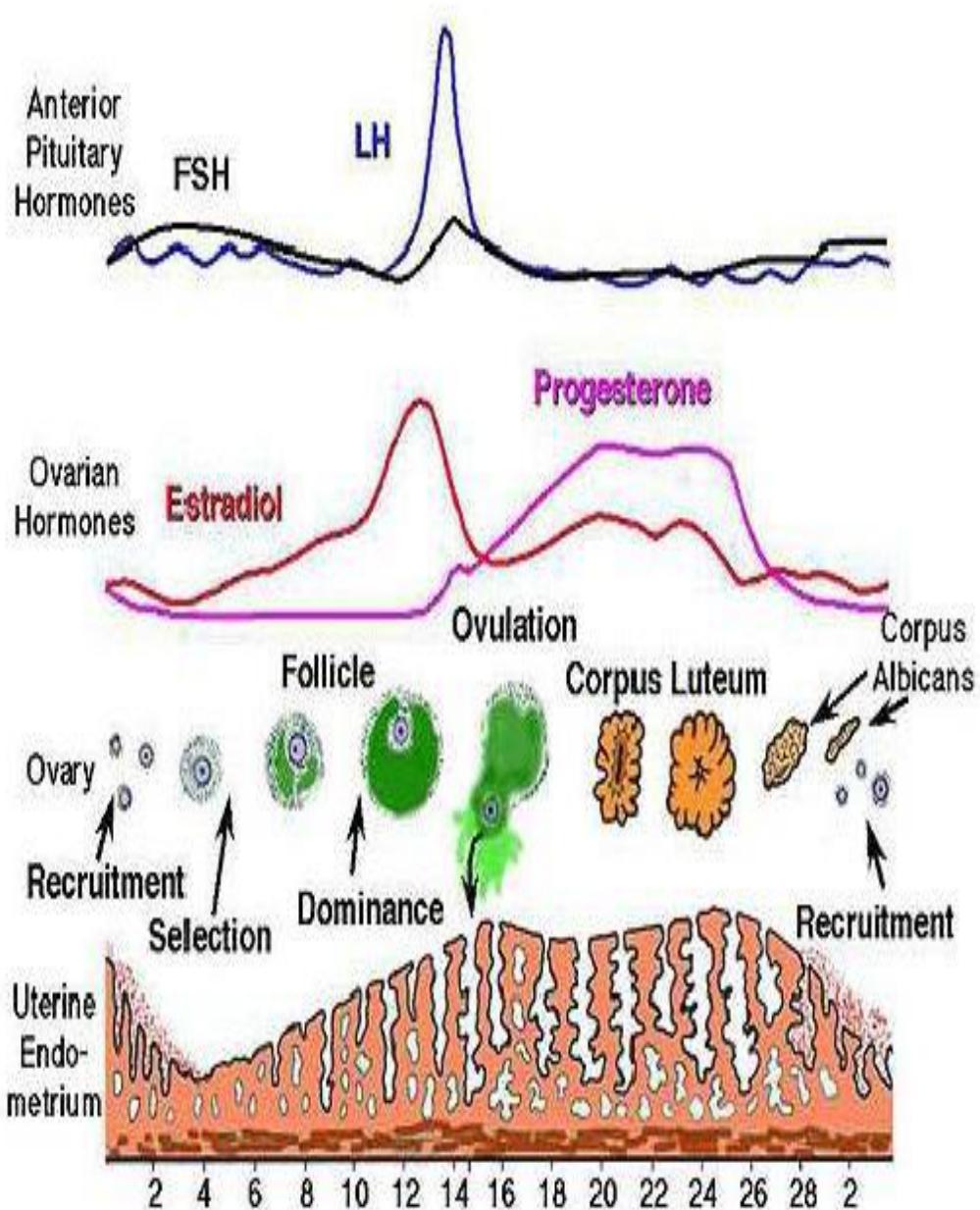
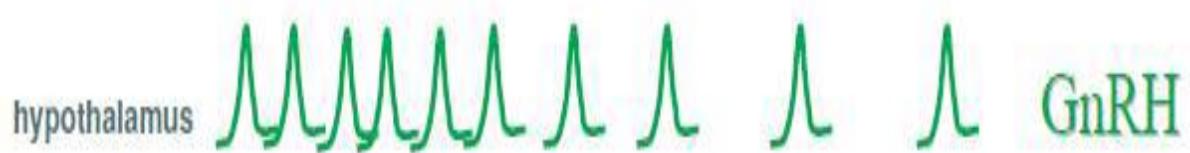
Chez la femme

- La sécrétion ovarienne d'Estrogènes et Progestérone est contrôlée par les Gonadotrophines hypophysaires, avec des variations cycliques, en rapport avec la croissance et l'évolution des follicules
- Au début de cycle, la sécrétion de FSH et LH (sous le contrôle pulsatile du GnRH), entraîne :
 - ➔ Croissance des follicules primaires (LH agit sur la theque et FSH sur la Granulosa)
 - ➔ Sécrétion de l'Estradiol par le follicule (LH → formation et libération d'Androgènes, FSH → Aromatisation de ces Androgènes en Estradiol)
 - ➔ Augmentation de la sensibilité de la granulosa à la FSH
- La sécrétion croissante de l'Estradiol entraîne (par feed-back négatif) une inhibition de Gn-RH → risque d'arrêt du cycle !
- Mais....les follicules de haute sensibilité (un seul++) à FSH, vont résister à la diminution de FSH et continuer à sécréter l'Estradiol → follicule primordial (les autres follicules étant voués à l'atrésie)
- La persistance d'une sécrétion élevée de l'Estradiol entraîne par feed-back positif sur Gn-RH, FSH et LH, un Pic de LH (14^{ème} jour du cycle)
 - Ce pic déclenche
 - ➔ L'ovulation (expulsion de l'ovocyte vers la trompe de Fallope)
 - ➔ La Lutéinisation du follicule primordial (transformation en corps jaune)
 - ➔ Augmentation de la sensibilité du corps jaune à la LH au détriment de sa sensibilité à la FSH → sécrétion d'Estradiol et surtout de Progestérone

- La sécrétion croissante de progestérone et d'Estradiol, entraîne par feed-back négatif, une réduction de LH, avec atrésie du corps jaune ; et une chute de progestérone et d'Estradiol → fin du cycle, marquée par les menstruations (28^{ème} jour du cycle)

NB : en cas d'implantation d'un œuf fécondé au 20^{ème} jour du cycle, la HCG d'origine trophoblastique (puis placentaire), maintient le corps jaune en vie (corps jaune gravidique) pendant 3 mois, qui assurera une sécrétion continue de progestérone et Estradiol





Que se passe-t-il au niveau utérin (origine des menstruation) ?

- J0 à J14 = phase proliférative = phase folliculaire :

L'Estradiol des follicules favorise la croissance (prolifération) et la vascularisation de l'endomètre par des artères rectilignes dilatées.

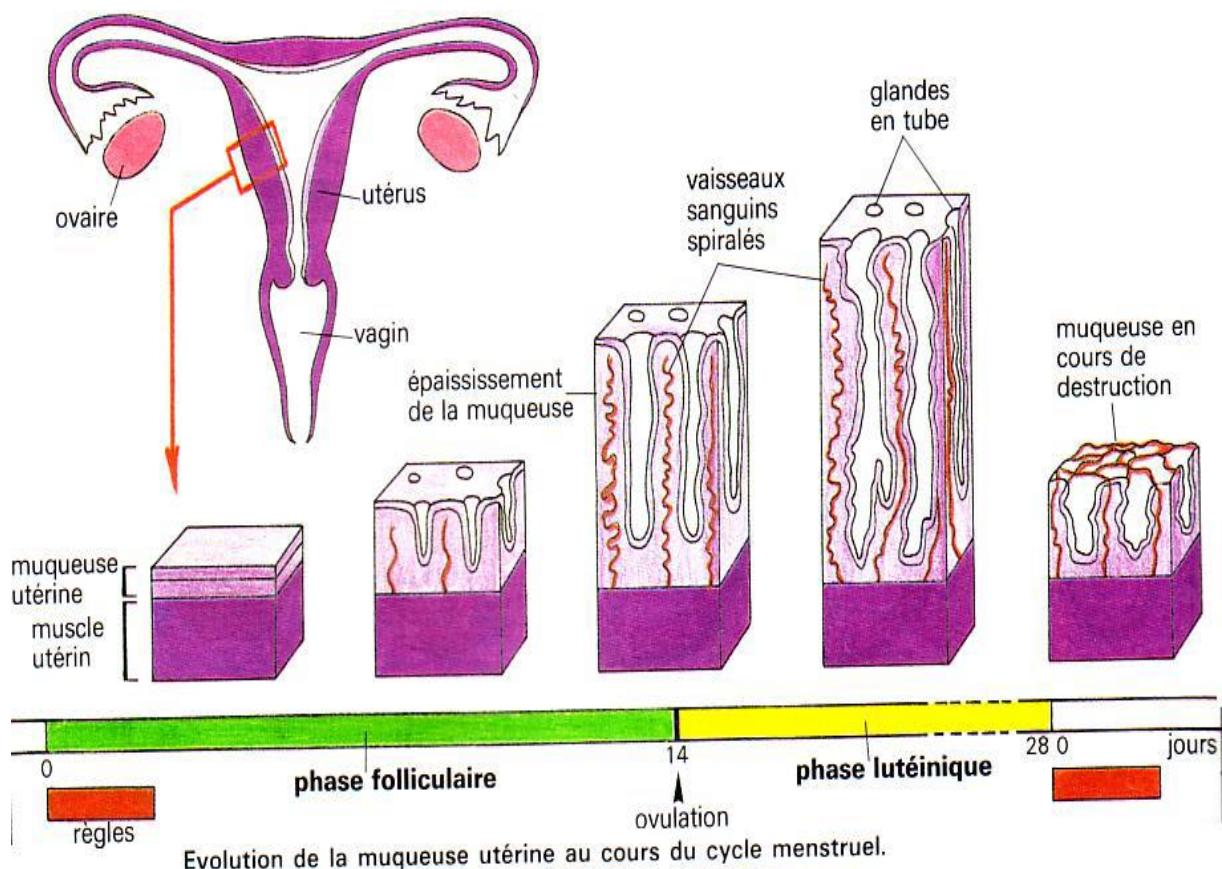
- J14 à J28 = Phase sécrétoire = Lutéale :

L'ovulation initie la sécrétion de progestérone qui transforme alors les artères rectilignes, en artères spiralées fragiles.

- En fin de cycle, en l'absence de grossesse :

La chute de la progestérone entraîne une contraction de ces artères spiralées → anoxie endométriale : l'endomètre se nécrose alors et commence à s'éliminer par desquamation endométriale entraînant un saignement (incoagulable) = Menstruation = Règles

NB : Toute perturbation d'un maillon de cette chaîne (Hypothalamo-Hypophyse-Ovaires-Utérus) peut entraîner une Aménorrhée.



- **Circulation plasmatique et métabolisme**

Progestérone

- Transportée par la CBG (Cortisol Binding Globulin) et accessoirement par l'Albumine
- Ses produits de dégradation = Prégnanediol et Prégnanetriol, retrouvés dans les urines

Testostérone

- Transportée par SHBP (Sex Hormone Binding Protein) avec une forte affinité
- SHBP est induite par la grossesse (réduction de la fraction Teso libre et augmentation du rapport E2/Testo)
- SHBP est réduite par l'excès de glucocorticoïdes et l'hypothyroïdie (augmentation de la Testo libre avec effets androgènes)
- La Testo (comme les autres Androgènes) est catabolisée en 17-Céto-Stéroïdes, retrouvés dans les urines

Estrogènes

- Transportés par le même véhicule que la Testo (SHBP), mais avec une affinité moindre
- Ils sont éliminés sous forme conjuguée (combinés au sulfate ou à un sucre : Glucuronate → pour les rendre plus hydrosoluble)

- **Actions et effets physiologiques**

- Initiés par la liaison des hormones à leur récepteurs, qui appartiennent à la super-famille des **récepteurs nucléaires** (PR = Récepteur de la Progestérone, AR = Récepteur des Androgène, ER = Récepteur de l'Estradiol)

- Ces récepteurs sont des protéines monocaténaire (une seule chaîne) avec différents domaines fonctionnels : Fixation de l'hormone, liaison à l'ADN...etc
- Après fixation de l'hormone, ces récepteur reconnaissent des régions spécifiques de l'ADN (Éléments de Réponse aux hormones = HRE) et s'y fixent afin de moduler l'expression de **gènes cibles** → responsables des effets physiologiques

Progestérone

- Outre ses effets périphériques classiques (réduction du tonus de la musculature lisse : vasodilatation, réduction du péristaltisme - augmentation de la température basale = effet Pyrogène...), la progestérone induit pendant la grossesse un ramollissement au niveau du corps utérin et une hypertonie au niveau du col. C'est donc l'hormone du **maintien de la grossesse**

NB : La mifépristone (Mifgyne) : est un analogue de la progestérone qui bloque ses récepteurs et entraîne une interruption de la grossesse = avortement (Pilule abortive)

Testostérone

- Dans les tissus cible la Testo est convertie d'abord en DiHydroTestostérone (DHT) = forme active de la Testo ; par une enzyme 5- α Réductase (certains médicaments à effets anti-Androgènes bloquent cette enzymes)
- Différentiation et développement des organes génitaux males avant et après la naissance
- Développement des caractères sexuels secondaires : Virilisation (mue de la voix, pilosité masculine, libido...)
- Anabolisme (croissance statural, augmentation de la masse musculaire)

NB : Cyprotérone (Androcur) est un anti-Androgène qui bloque le récepteur des androgènes

Estrogènes

- Différentiation et développement des organes génitaux femelles
- Développement des caractères sexuelles secondaires féminins
- Durant le cycle menstruel (Phase folliculaire +++) :
Développement et prolifération de l'endomètre, Préparation du col utérin pour faciliter le cheminement des spermatozoïdes
- Minéralisation osseuse et soudure des cartilages de conjugaison
- Rétention hydrosodée

NB : le Tamoxifène (cancer du sein) est un médicament à effet anti-Estrogènes qui bloque les récepteurs de l'Estradiol

Pathologies des Hormones sexuelles

Chez l'homme

Hypogonadismes

- Origine primaire (Hypergonadotrope = Basse = Testiculaire)

Testo basse, LH et FSH élevés

Cryptorchidie, Sd de Klinefelter, Orchite, Traumatisme

- Origine secondaire (Hypogonadotrope = haute = Ht-Hp)

Testo basse, LH et FSH basses

Hypopituitarismes, Malnutrition, Hypothyroidie

- Origine périphérique

Anomalie du récepteur des Androgène (Insensibilité à la Testo)

Défaut d'activation périphérique de la Testo en DHT

Gynécomastie

- Augmentation du rapport **E2/Testo** plasmatique , qq soit la cause
- HyperProlactinémie
- Cirrhose hépatique (réduction du catabolisme des Estrogènes)
- Tumeurs testiculaires féminisantes (sécrétant des Estrogènes)
- Prise d'Estrogènes exogènes ou anti-Androgène

Chez la femme

Aménorrhées

- Primaire : Femme n'ayant jamais eu de règles
- Secondaire : arrêt des règles depuis au moins 3 mois
- Grossesse (qu'il faut toujours rechercher en premier)
- Hyper-Androgénie
- Hyper-Prolactinémie (hypogonadisme)
- Insuffisance Ovariennne (Hypogonadisme bas : E2 bas et FSH élevée)
- Atteinte Hypothalamo-Hypophysaire organique ou fonctionnelle (Anorexie +++, Troubles psychiques ++, HypoThyroidie)

Hirsutisme (HyperPilosité type masculine)

- Hyper-Androgénie (Excès de Testo et Δ -4, DHEA plasmatiques)
- Syndrome des Ovaires polykystiques (SOPK)
- Hyperplasie Surrénalienne Congénitale (forme tardive)
- Tumeurs sécrétant des Androgènes (Ovariennne ou Surrénalienne)