

UE7 Gynécologie-Endocrinologie
Pr Nicolas De ROUX
Le 05/12/2016 de 15h30 à 17h30
Ronéotypeuse : Marie GRANGE
Ronéoficheuse : Emma GRAU

Cours n°22

Biochimie de l'axe cortico-surrénalien, puberté, ovaire, testicules

*Le professeur à accepté de relire la ronéo si des modifications sont à faire nous vous les feront parvenir sur le groupe DFGSM2.
Ce cours se limite aux notions élémentaires que nous devons connaître à notre niveau.*

PLAN :

I. Biochimie de la surrénale.

A. Généralités

- 1) Anatomie
- 2) Embryologie
- 3) Histologie

B. Physiologie de la surrénale et biosynthèse des hormones stéroïdes

- 1) Généralités
- 2) Synthèse des corticostéroïdes
- 3) Synthèse d'aldostérone
- 4) Synthèse des androgènes
- 5) Synthèse des catécholamines surrénaliennes

C. Pathologies surrénaliennes

D. Exploration fonctionnelle

II. L'axe gonadotrope.

A. L'ovaire

- 1) Hormones
- 2) Synthèse d'œstradiol
- 3) Inhibines et activines

B. Le testicule

- 1) Hormones
- 2) Synthèse de testostérone
- 3) AMH

C. Exploration de l'axe gonadotrope

- 1) Biologique
- 2) Dynamique

D. Pathologies de l'axe gonadotrope

III. La puberté.

A. Généralités

B. Rôle de l'axe gonadotrope

- 1) Chez le fœtus
- 2) Après la naissance
- 3) Pendant l'enfance
- 4) Pendant la puberté

C. Apparition de la puberté

D. Pathologie de la puberté

IV. Rappels importants.

I. Biochimie de la surrénale.

A. Généralités.

1) Anatomie

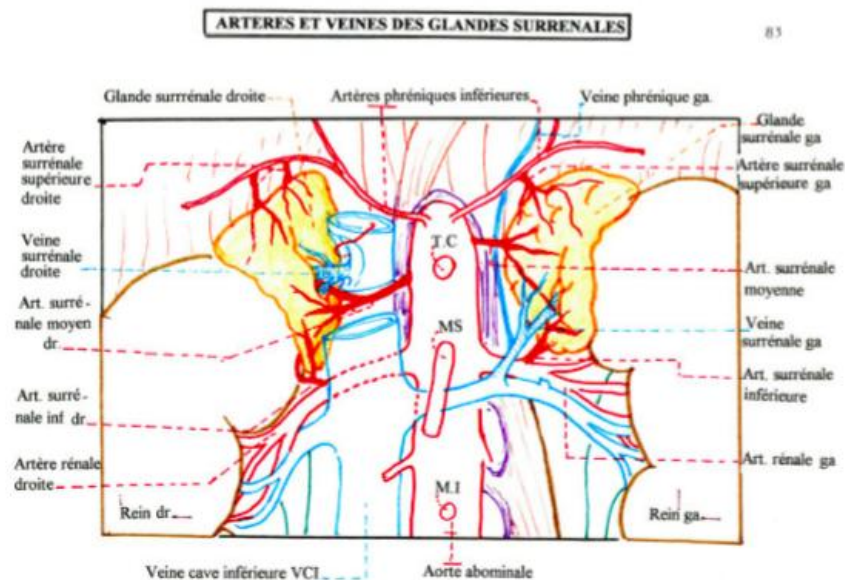
Les **glandes surrénales** sont des glandes endocrines, formées de deux parties distinctes morphologiquement et fonctionnellement. Ces deux parties ont une origine embryonnaire différente :

- La **corticossurrénale** (en périphérie) : de couleur jaunâtre et de consistance ferme
- La **médullosurrénale** (au centre) : rougeâtre et de consistance molle

Au nombre de deux, elles sont situées dans le **rétropéritoine**, au sein de la loge rénale. Elles sont composées de deux faces : antérieure et postérieure ainsi que de deux extrémités : inférieure et supérieure (*notion assez élémentaire d'anatomie*). Elles mesurent en moyenne 4 à 6 cm de long et 2 à 4 cm de large (*notion intéressante à prendre en compte pour les cancers qui peuvent se développer à cet endroit et qui sont responsables de pathologies entraînant un flux endocrinien grave*).

Il existe une vascularisation propre au surrénale. Il y a trois types d'artères qui vascularisent les surrénales :

- **L'artère surrénale inférieure** issue de l'artère rénale qui va vasculariser l'extrémité inférieure de la glande.
- **L'artère surrénale moyenne** qui est issue de l'aorte et qui aura pour fonction de vasculariser la partie moyenne de la glande.
- **L'artère surrénale supérieure** une à trois branches l'artère diaphragmatique.
- Il n'y a qu'une **veine surrénale supérieure** principale qui se draine à droite de la veine cave et à gauche dans la veine rénale.



2) Embryologie.

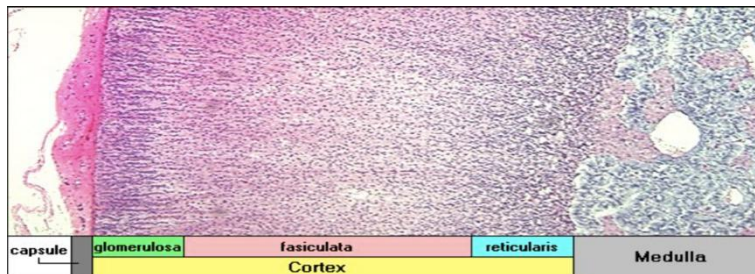
La **corticosurrénale** provient du mésoderme et apparaît à partir de la 6^{ème} semaine de gestation. Deux contingents de cellules vont s'individualiser : l'un va former la **cortico-fœtale** et l'autre va constituer la **capsule de la glande** (ce qui va entourer la glande). A la 7^{ème} semaine de gestation les cellules vont proliférer et s'agencer en cordons parallèles. En périphérie une fine couche apparaît sous la capsule, ces cellules vont devenir les cellules de la corticale. A la naissance la zone fœtale représente 80% de la surrénale, donc de la partie corticale. Cette zone va involuer entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour post-natal. La zone périphérique résiduelle va former la corticale adulte avec trois couches cellulaires :

- Les **zones glomérulées et fasciculées** (*notion à connaître*) qui vont être individualisées entre la 10^{ème} et la 4^{ème} semaine de vie
- La **zone réticulée** qui va apparaître entre 1 et 4 ans.

La **médulosurrénale** (à côté de la corticosurrénale) provient des cellules de la crête neurale d'origine ectodermique. Ces cellules vont venir coloniser l'ébauche corticale à la 7^{ème} semaine. A ce moment là deux types cellulaires apparaissent : les neuroblastes et les phéochromoblastes. Elles vont se réunir au centre de la surrénale en contact direct avec les veines surrénales.

3) Histologie

Dans la surrénale on a deux zones ; la zone corticale et la zone médullaire. La zone corticale est constituée de trois couches. Chaque sous-couche ayant plutôt une spécificité fonctionnelle (synthétise un type cellulaire préférentiellement) et l'organisation des cellules dans les différentes couches ne sont pas strictement identique. La couche réticulée, la fasciculée et la glomérulée. La surrénale a pour fonction de synthétiser les **cortico-stéroïdes** (ex : la cortisone), les **androgènes surrénaux** (ex : DHEA), des **minéralostéroïdes** (ex: aldostérone) et des **catécholamines** (ex : Adrénaline)



B. Physiologie de la surrénale et biosynthèse des hormones stéroïdes.

1) Généralité.

Il est important de connaître la synthèse des **hormones stéroïdes**, et ce pour plusieurs raisons ; raisons cliniques, comprendre les tableaux cliniques en cas de déficit ou d'excès de synthèse des hormones stéroïde, comprendre les approches exploratrices qui permettent de savoir la cause de la maladie surrénalienne qui est en train d'être diagnostiquée et les approches thérapeutiques. Cette synthèse correspond à quelque chose de très logique sur le plan biochimique. C'est une suite de réactions biochimiques avec des enzymes, des substrats, et au fur et à mesure un produit est obtenu et devient le substrat d'une nouvelle réaction.

Toutes les hormones stéroïdes sont dérivées du **cholestérol** (molécule à 27 carbones). A partir de cette molécule à 27 carbones on va obtenir des molécules qui vont avoir une architecture connue :

- 1) Soit des molécules avec des **noyaux prégnane** (21 carbones),

- 2) Soit des molécules avec des **noyaux Androstane** (19 carbones),
- 3) Soit des molécules à **noyaux Oestrane** (18 carbones).

Dans la synthèse des hormones stéroïdes (surréaliennes), il faut avoir une réduction du nombre de carbones. Il va également y avoir des modifications, des changements de doubles liaisons (réaction d'isomérisation), notamment grâce à l'ajout de molécule d'eau (réaction d'oxydo-réduction), et réaction de coupure (diminution du nombre de carbones). Les réactions se produisent toujours dans le sens décroissant du nombre de carbones.

Les hormones stéroïdes peuvent être synthétisées dans trois tissus :

- La **surrénale**,
- Les **gonades**
- Le **système nerveux central** (neurosphéroïde).

Certaines voies sont cependant spécifiques à la surrénale, on y synthétise le **cortisol** (presque exclusivement). Certains androgènes sont synthétisés à partir des **surrénales** (ex : THEA), alors que d'autres androgènes sont synthétisés à partir des **testicules** (ex : testostérone).

Pour la synthèse des hormones stéroïdes, l'origine est le cholestérol qui est soit synthétisé par la voie endogène, soit par la voie exogène comme l'alimentation (ex : LDL). Pour les hormones stéroïdes c'est essentiellement le cholestérol endogène qui joue un rôle. Ce cholestérol il faut dans un premier temps qu'il pénètre dans la cellule, puis dans la mitochondrie. Un certain nombre de protéines interviennent pour aider au transfert du cholestérol à travers la membrane plasmique. Cette pénétration dans la cellule va passer l'intermédiaire des **récepteurs au LDL**. Une fois internalisé dans la cellule, le cholestérol se retrouve dans les lysosomes, ou il se transforme en gouttelettes lipidiques qui lui permettent de retourner dans le cytosol afin d'entrer dans les mitochondries. La protéine permettant le transfert du cholestérol dans la mitochondrie s'appelle la **protéine StAR** (Steroidogenic Acute Regulatory protein). Cette protéine est exprimée dans les tissus qui synthétise les hormones stéroïdes : les surrénales et les gonades.

L'axe corticotrope correspond à la synthèse de cortisone, qui est régulée par l'**ACTH** d'origine hypophysaire ou par le **CRH** dont l'origine est hypothalamique. A partir du moment où l'ACTH contrôle la synthèse des hormones stéroïdes, elle peut intervenir à différents niveaux. L'ACTH va pouvoir réguler la quantité de récepteurs au LDL à la surface des cellules de la corticosurrénale.

Deux grandes classes d'enzymes sont utilisées dans la synthèse des hormones stéroïdes :

- Les enzymes qui appartiennent au groupe des **cytochromes P450 (CYP)**. Enzymes à structure héminique, qui absorbent à 450nm. Ce sont des monooxygénases à NADPH. Il y a plusieurs enzymes qui sont codées par des gènes distincts.
- Les enzymes **Hydroxystéroïdes déshydrogénases**. Qui sont des oxydoréductases à NAD⁺/NADP⁺. Elles possèdent de nombreuses isoformes. En fonction des tissus et des isoformes, il va y avoir des variations dans la synthèse des hormones stéroïdes.

Dans la corticosurrénale on a trois zones **la glomérulée, la fasciculée et la réticulée**. Chacune de ces trois zones est spécialisée dans la synthèse d'une hormone stéroïde différente :

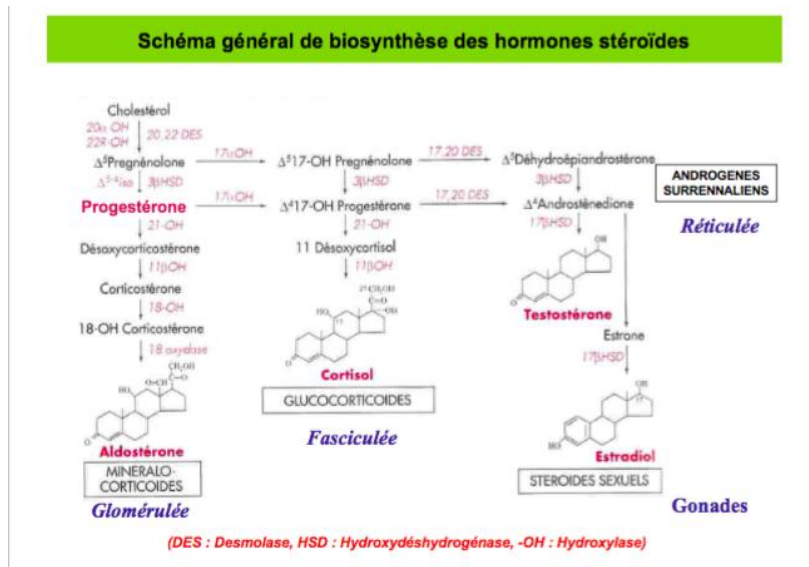
- Le **cortisol** est essentiellement synthétisé dans la fasciculée (plus grande région de la corticosurrénale).
- L'**aldostérone** est synthétisée à partir de la glomérulée.
- La réticulée synthétise les **androgènes**.

Les récepteurs de l'ACTH, qui vont contrôler la synthèse du cortisol, sont exprimés dans la réticulée ou la fasciculée mais ne sont pas exprimés dans les cellules de la glomérulée. Lorsque l'on a une augmentation de l'ACTH il n'y aura pas d'augmentation de l'aldostérone car l'ACTH ne participe pas au contrôle de l'aldostérone.

Dans la réticulée sont synthétisés les androgènes surrénaliens, très peu de synthèse d'aldostérone et pas de synthèse d'oestradiol.

Dans les gonades est synthétisé la **testostérone** à partir du testicule, et l'œstradiol à partir de l'**ovaire** et un peu d'androgène.

Importance des enzymes dans la synthèse des hormones stéroïdes, qui y participent. Il y a deux grandes classes d'enzymes qui permettent, à partir du cholestérol de transformer, cette molécule à 27 carbones en une molécule à 21 carbones, puis 19 carbones pour les androgènes, et finalement 18 carbones pour l'oestradiol. Le fait que la glomérulée ne synthétise que de l'aldostérone pourrait s'expliquer. S'il manque une enzyme il sera impossible de synthétiser du cholestérol, et la réaction s'arrêtera juste en amont de l'enzyme manquante. La synthèse du produit final dépend inévitablement des enzymes qui sont présentes et qui participent à la synthèse depuis le substrat initial jusqu'au substrat final. De plus la vitesse de cette réaction, la quantité de produit qui sera obtenue va dépendre du type de l'enzyme et de sa concentration. S'il y a très peu d'enzyme il y aura très peu de produit final. Dans ces cas là, la voie aura tendance à s'orienter vers un autre mécanisme de synthèse.



La synthèse des stéroïdes est *tissu spécifique*

Corticostéroïdes	glomérulée	synthèse de l'aldostérone par hydroxylation et oxydation en C18 (à la place de l'hydroxylation en C17) et hydroxylation en 11 β et C21	► Pas de CYP 17
	fasciculée	synthèse du cortisol par une suite de trois hydroxylation en 17 α , C21 et 11 β	► CYP 17 / 2
	réticulée	synthèse de la DHEA et de la Δ^4 -androsténone (androgènes surrénaliens) par coupure de la chaîne latérale	► CYP 17 complet
	Gonades	synthèse de la testostérone par coupure de la chaîne dicarbone en C17 synthèse de l'oestradiol par aromatisation du cycle A de la testostérone	► CYP 19

La synthèse des stéroïdes est tissu spécifique. Dans la glomérulée : absence de CYP17 et dans les gonades : présence de CYP19 (aromatase) dans l'ovaire. En fonction du type d'hormone stéroïdes qui est augmentée ou diminuée on va pouvoir orienter l'étiologie de la maladie :

- 1) Soit vers une anomalie de la surrénale au niveau de la glomérulée,
- 2) De la réticulée,
- 3) Ou de la fasciculée,
- 4) Soit une anomalie des gonades.

2) La synthèse des corticostéroïdes.

Le but est de synthétiser le cortisol. Dans un premier temps le cholestérol doit pénétrer dans la mitochondrie (va et vient permanent entre la mitochondrie et le cytosol) au niveau de la face ciliée, il va donc être transformé en **pregnénolone**. Action d'une **desmolase**, entre les carbones 20-22 (rupture de la chaîne carbonée). Cette desmolase contient trois activités enzymatiques :

- Entraîner une hydroxylation du cholestérol afin de former la 22-hydroxycholestérol.
- Puis une hydroxylation en 20 au niveau du carbone alpha qui va former la 20,22-dihydroxycholestérol.
- Ce dernier va être coupé par une desmolase (20,22 desmolase) ce qui va permettre la formation de la pregnénolone. Cette pregnénolone contient 21 carbones.

Le cofacteur de ces réactions est le **NADPH**, qui est une enzyme qui a une activité dans la surrénale et dans les gonades.

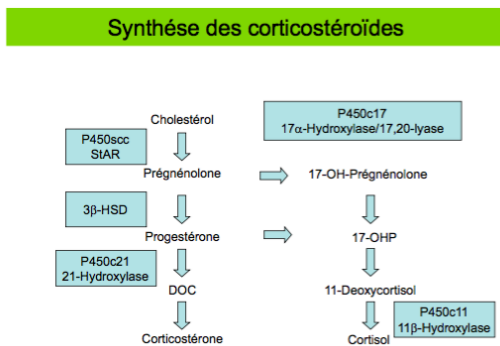
Le pregnénolone va dans un deuxième temps être transformé en un noyau qui contient 19 carbones, donc il va y avoir deux grandes voies :

1. Soit la transformation dans la réticulée grâce à l'action d'une desmolase et une réduction du nombre de carbones (2 carbones en moins).
2. Soit la pregnénolone va être transformé de façon à former la **progestérone** (dans ce cas là pas de réduction du nombre de carbones).

Prenons l'exemple de la **CYP17**. La CYP17 est une enzyme qui va permettre dans un premier temps l'hydroxylation de la pregnénolone. Le composé hydroxylé qui en résulte va dans un deuxième temps être transformé par une desmolase entre les carbones 17 et 20 de façon à former un noyau androstane. Donc l'hydroxylation en 17 va permettre la formation de la 17 alpha-hydroxystéroïde. Cette enzyme CYP17 est présent dans la fasciculée et dans la réticulée. Dans un troisième temps on va soit avoir l'action de la desmolase entre les carbones 17 et 20 (essentiellement dans la réticulée). La pregnénolone va pouvoir être transformé en progestérone grâce l'action de la 3 bêta-hydroxystéroïde deshydrogénase. Cette pregnénolone va être transformée en progestérone grâce à une action de déshydrogénation (le composé OH donne la double liaison O) du carbone 3 et une action d'isomérisation de la double liaison entre C5 et C6.

La CYP21 ou 21 hydroxylase (21 OH) : va permettre à partir d'un composé 17 alpha-hydroxystéroïde la synthèse du 11- déoxycorticostérone. La CYP21 est donc due à l'hydroxylation de la molécule –OH au niveau du carbone 21. Notion importante car en pathologie il existe une anomalie qui est une perte de l'activité de la CYP21, responsable d'une pathologie grave chez l'enfant et l'adolescent qui ont un sexe chromosomique XX qui va naître avec un phénotype virilisé. C'est à dire, une augmentation extrêmement importante de la taille du clitoris (hyperproduction d'androgènes liée à la synthèse au niveau de l'enzyme CYP21). La 17-alpha-hydroxyprogestérone (hydroxystéroïde) est importante dans l'exploration dans la synthèse des hormones stéroïdes, c'est un bon indicateur intermédiaire de cette production d'hormones stéroïde et notamment de l'activité de la CYP21.

La CYP11B1 est une enzyme avec une fonction hydroxylase qui est retrouvé dans la fasciculée et dans la réticulée. Elle a une activité 11-bêta-hydroxylase, qui permet la transformation de déoxycortisol en cortisol. Et dans la voie de synthèse de la glomérulée, voie de synthèse de l'aldostérone, c'est la 11-corticostérone qui va donner la corticostérone.



Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse du CRH (hypothalamus) et de l'ACTH (hypophyse et notamment ses cellules corticotropes). Lorsqu'il y a une baisse de cortisol, il y a une augmentation de CRH et de l'ACTH et lorsqu'on injecte du cortisol, on observe une baisse du CRH et une baisse de l'ACTH. En sémiologie clinique, lorsque l'on a une hyperactivité des surrénales et du cortex surrénalien, il va augmenter la synthèse de cortisol qui va avoir un hypercorticisme.

Cet hypercorticisme peut avoir deux causes : une cause **hypophysaire** ou une **cause surrénalienne**. Les traitements et la prise en charge seront complètement différents. Pour identifier la cause on va utiliser des tests dynamiques (test de freinage) pour voir si c'est plutôt d'origine hypophysaire ou plutôt une maladie d'origine surrénalienne. Ce rétrocontrôle est donc extrêmement important pour le diagnostique et pour la thérapeutique.

Le cortisol subit un rythme nyctéméral, c'est à dire qu'au cours de la journée les concentrations les plus basses en cortisol sont observées autour de 3/4 heures du matin. Et les concentrations les plus hautes à 8 heures du matin. Un dosage cohérent et approprié du cortisol doit se réaliser à 8h du matin.

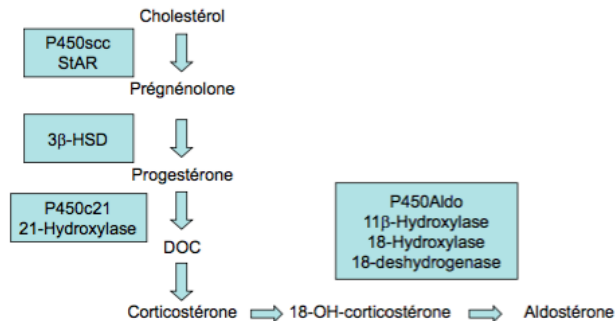
3) La synthèse de l'aldostérone

Pour la synthèse de l'aldostérone : le cholestérol va donner le prégnénolone par l'intermédiaire de l'hydroxylation suivie de l'action de la desmolase en 20,22. Puis cette prégnénolone va être transformée en progestérone par l'hydroxystéroïde désydogénase sur le carbone 3. Ensuite cette progestérone par l'intermédiaire de l'hydroxylation en C21 va permettre la transformation d'un composé qu'on appelle la **DOC (dyoxycorticostérone)** qui elle-même après va pouvoir être transformée en corticostérone puis en 18-OH-corticostérone puis finalement en aldostérone. Cette transformation à partir de la DOC en aldostérone se fait par l'intermédiaire de la **P450 aldostérone synthase (P450 aldo)** qui comprend trois activités enzymatiques principales.

- Une activité en 11-bêta-hydroxylase
- Une activité 18-hydroxylase
- Une activité 18-déshydrogénase.

La P450 aldostérone n'est présente que dans la glomérulée. D'où la synthèse de l'aldostérone dans la glomérulée. Zone de la surrénale qui ne contient pas de CYP17.

Synthèse de l'aldostérone



4) La synthèse des androgènes.

Il y a deux voies possibles pour la synthèse des androgènes :

1) Soit à partir du cholestérol pour former la prégnénolone. Cette dernière va pouvoir être transformée par l'action de la CYP17 en 17-hydroxy-prégnénolone. **La 17-hydroxy-prégnénolone** a deux destinées possibles. :

- Soit elle va être transformée en DHEA notamment par la 17,20 desmolase (lyase).
- Soit elle va pouvoir être transformée par la 3-bêta-hydroxydéshydrogénase en 17-hydroxyprogéstérone. Cette dernière qui va pouvoir se transformer en 11-bêta désoxycortisol puis en cortisol.

2) La prégnénolone peut être transformée directement en progéstérone, puis à partir de la progéstérone, il va y avoir la transformation en 17-hydroxyprogéstérone puis la formation d'un androgène qu'on appelle Δ^4 -andros-tenedione.

Les androgènes peuvent être synthétisée à partir des surrénales ou à partir des gonades :

- Dans les surrénales, la voie privilégiée, est la voie dite Δ^5 , c'est à dire le prégnénolone, le 17-hydroxy-prégnénolone et DHEA. Donc les surrénales vont uniquement synthétiser le DHEA. Le DHEA pourra être transformé en Δ^4 -andros-tenedione. Il existe ensuite une possibilité de sulfatation de la DHEA (molécule hydrophobe) qui la rend hydrophile (beaucoup plus soluble dans l'eau).

- Dans les gonades (testicules) c'est la voie Δ^4 qui est privilégiée : transformation de la prégnénolone en progéstérone par la 3β-HSD. Puis cette progéstérone va être transformée par CYP17 en 17-OHP puis en

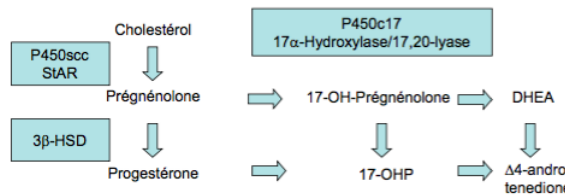
$\Delta 4$ -andros-tenedione. En cas d'anomalie des surrénales on ne va pas observer les mêmes répercussions sur la synthèse notamment de la testostérone que lorsqu'il y a une anomalie testiculaire.

Les androgènes agissent par l'intermédiaire d'un récepteur qu'on appelle le récepteur aux androgènes.

La testostérone est un androgène car sur le plan biochimique il est composé de 19 carbones et de la même organisation structurale que les androgènes surrénaliens. Cela signifie que la testostérone et les androgènes agissent par le même récepteur. Donc s'il y a une augmentation des androgènes ça sera globalement la même répercussion sur le phénotype que s'il y avait une augmentation de la testostérone. Si ce n'est que chez un homme une augmentation d'androgène ne se voit pas contrairement aux femmes chez qui on observe une virilisation. La testostérone a une meilleure affinité pour ces récepteurs communs. La testostérone est un androgène synthétisé à partir du $\Delta 4$ -andros-tenedione. Qui va être transformé par une 17- β -HSD (hydroxstéroïde déshydrogénase) en testostérone. Cette testostérone va elle-même pouvoir être transformée par une 5- α réductase, qui va former un composé que l'on appelle la dihydrotestostérone (DHT). Ce composé DHT n'est pas uniquement synthétisé dans le testicule, mais également synthétisé dans d'autres tissus qui ne synthétisent pas les autres composés et qui n'ont pas d'équipement enzymatique.

Il ya un certain nombre de tissus périphériques qui ont comme équipement enzymatique essentiellement la 5 α réductase, qui vont pouvoir transformer la testostérone en DHT là où cette hormone va agir (ex : prostate, les cellules de Leydig, la peau).

Synthèse des androgènes



La DHT a une bien meilleure affinité, par rapport à la testostérone, aux récepteurs androgènes.

La DHT a une activité régulée en fonction des besoins. On la dose très rarement, on s'appuie plus fréquemment sur le dosage de la testostérone. La DHT ne peut pas être aromatisée.

La testostérone est le substrat de l'œstradiol.

5) Synthèse des catécholamines surrénaliennes.

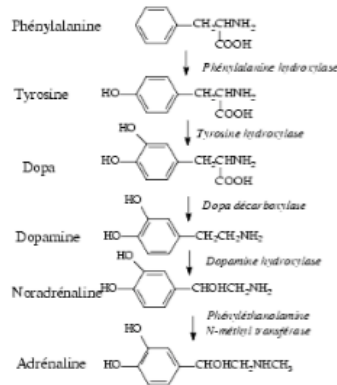
Dans la médullosurrénale sont synthétisés les catécholamines. On en connaît 3, les monoamines : l'**adrénaline**, la **noradrénaline** et la **dopamine**.

Les catécholamines sont issues de deux acides aminés : la phénylalanine et la tyrosine, transformation par une tyrosine hydroxylase pour donner de la dopa qui va être transformée par la dopa décarboxylase, avec disparition de la fonction carboxyle pour former la dopamine (composé monoamine). La dopamine hydroxylase va permettre de former de la noradrénaline avec l'ajout d'un -OH. Puis transformation de la noradrénaline en adrénaline par la phényléthanolamine N-méthyl transférase avec l'apparition d'un composé CH₃. Régulation assez précise au niveau de la médullosurrénale de l'ensemble des enzymes qui participent à la synthèse de l'adrénaline et de la noradrénaline. Ce sont des hormones qui agissent par l'intermédiaire des récepteurs β adrénergiques et qui notamment contrôlent la tension artérielle ainsi que d'autres fonctions physiologiques. Quand il y a une augmentation de la synthèse de l'adrénaline et de la noradrénaline, on observe entre autre une augmentation de la pression artérielle. Ces adrénalines et noradrénalines vont subir un métabolisme, qui permet de doser relativement simplement l'activité de la médullosurrénale. Deux grandes enzymes y sont impliquées :

- la catéchol-méthyl transférase (COMT)
- la MAO (Mono-Amine-Oxydase)

Ces composés qui sont la méthanéphrine et la norméthanéphrine, se retrouvent dans l'urine et qui y sont dosable comme on peut doser l'adrénaline et la noradrénaline dans le sang aujourd'hui.

Synthèse des cathécholamines surrénaliennes



C. Les pathologies surrénaliennes.

On définit deux grands groupes pathologiques :

- **Les insuffisances surrénales** : anomalie de la synthèse et de la sécrétion qui s'explique par la diminution des hormones corticosurrénaliennes :
 - Le déficit peut être d'origine surrénalienne ou hypophysaire. C'est une maladie globale de la surrénale.
 - Dans de rares cas, notamment chez l'enfant, il peut y avoir des déficits de l'hormonosynthèse surrénalienne, c'est à dire un déficit enzymatique en 11-β-B1. Dans ces cas là, en fonction du déficit on va voir tout de suite quelles sont les conséquences sur la synthèse de telle ou telle hormone stéroïde.
- A l'opposé de l'insuffisance surrénalienne, il y a le **syndrome de Cushing** : hypersécrétion du cortisol. Les causes peuvent être d'origine surrénale (tumeur de la surrénale), due à un syndrome paranéoplasique (qui mime l'activité de la surrénale), ou d'origine centrale (dans ce cas là c'est une maladie Cushing due à une anomalie de la synthèse de l'ACTH par l'hypophyse).
- Une augmentation de la synthèse d'aldostérone : Hyperaldostéronisme.
- Les pathologies de la médullosurrénale :
 - Phéochromocytome ; tumeur qui se développe à partir notamment de la surrénale et de la médullosurrénale.
 - Les paragangliomes

D. exploration fonctionnelle.

- Exploration glucocorticoïde :
 - Dosage de base ; cortisol plasmatique, urinaire et salivaire et ACTH (rarement fait car dosage difficile)
 - Exploration dynamique (important pour définir l'origine du trouble) :
 - ✓ Test de stimulation : - Hypoglycémie insulinique et test à la metopirone
 - Test à la CRH
 - Test au synacthène
 - ✓ Test de freinage : - Test à la dexaméthasone.
 - Dosage de base : - Catécholamine plasmatique, métanéphrines et normétanéphrine.
 - Métanéphrines et normétanéphrines urinaires.

II. L'axe gonadotrope.

L'axe gonadotrope a en commun avec la surrénale la synthèse de la testostérone et de l'œstradiol. Cet axe est formé de l'hypothalamus, de l'hypophyse, et des gonades (deux types : l'ovaire et le testicule)

A. L'ovaire.

1) Hormones.

L'œstradiol, la progestérone, les androgènes sont produits par les ovaires, mais aussi les inhibines A et B et l'activine (ces deux dernières hormones régulent la synthèse de la FSH). L'ovaire n'est pas seulement un organe endocrine c'est également la cible d'hormones, comme la LH et la FSH, l'œstradiol et des androgènes. L'œstradiol et les androgènes ont donc une action locale. Ces hormones suivent les rythmes complexes du cycle ovarien, avec la variation de la synthèse d'œstradiol et de progestérone (quand il y a eu formation du corps jaune).

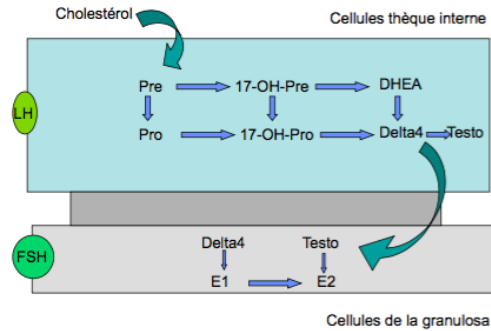
2) La synthèse de l'œstradiol.

L'œstradiol est synthétisé à partir de la testostérone. C'est par l'action d'une CYP19 que l'on appelle l'aromatase qui va permettre la transformation du noyau Androstane (19C) en un noyau Oestrane (18C). Il y a deux activités dans l'aromatase :

- Hydroxylation en C19 afin de former un hydroxyandostènedione
- Puis élimination du carbone C19, suivie de l'aromatation du cycle qui va permettre la formation du noyau Oestrane (18C)

A partir de la testostérone on obtient donc l'œstradiol. Le cholestérol va être capté par les cellules de la thèque interne, celles-ci vont avoir pour fonction de synthétiser des androgènes. Ces androgènes vont sortir des cellules de la thèque interne et vont rejoindre les cellules de la granulosa (qui sont juste à côté). Sous l'action de l'aromatase elles vont être transformées en œstradiol. Les cellules de la thèque interne sont contrôlées par la LH. Les cellules de la granulosa (au moins au début du cycle) expriment le récepteur de la FSH. Il va donc y avoir un contrôle de la synthèse d'androgène par la LH, puis dans un deuxième temps le contrôle de la synthèse d'œstradiol par la FSH et également la LH.

Théorie bicellulaire de Fevold



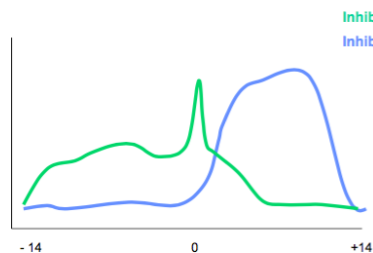
3) Les inhibines et les activines.

- Les inhibines sont synthétisées par les cellules de la granulosa de l'ovaire. Ces inhibines, notamment les inhibines A et B vont avoir une fonction dans la régulation (inhibition) de la synthèse et de la sécrétion de la FSH dans les cellules gonadotropes de l'hypophyse.
- L'activine va avoir une fonction, activatrice. Il existe trois gènes qui codent pour les peptides α , β , et β B. Qui vont composer 5 molécules. Les inhibes sont formées d'une sous-unité α reliée à une sous-unité β A ou à une sous-unité β B. Les activines sont l'association de deux sous-unités β . Il y a plusieurs combinaisons possibles d'activines :
 - > Activine A est un homodimère β A β A
 - > Activine B est homodimère β B β B
 - > Activines AB est un hétérodimère β A β B

Les activines A et B circulent dans le sang et vont activer les récepteurs situés au niveau des cellules gonadotropes. Ce sont des témoins de l'activité ovarienne.

Si il n'y a pas de FSH il n'y a pas d'inhibine B, au contraire si il y a trop de FSH il y aura trop d'inhibine B. Mais cette inhibine va avoir une action sur la synthèse et la sécrétion de FSH. L'inhibine est donc l'élément qui va permettre le contrôle de la concentration et de l'activité FSH dans le sang. A l'inverse l'inhibine A va être un marqueur de l'ovulation. Ce qui peut mettre en évidence, dans certains cas, la qualité de l'ovulation.

Variations des inhibines au cours du cycle menstruel



Le pic d'inhibine B est le reflet du pic de FSH pendant la phase folliculaire. Quand il y a un pic de FSH il y a un pic d'inhibine B. L'inhibine A est un bon reflet de l'ovulation pendant la phase lutéale. Le pic d'inhibine A apparaît après l'ovulation.

B. Le testicule.

1) Hormones.

Le testicule a une fonction endocrine et une fonction exocrine. Ce qui permet la synthèse de la testostérone et de la diHydrotestostérone (DHT). Cela va également permettre la synthèse et la maturation des gamètes, des spermatozoïdes et du sperme. Chez l'homme, les cellules vont pouvoir produire de la LH, de la testostérone et de l'inhibine B. Le testicule est également une cible hormonale car il est contrôlé par la LH, FSH, et la testostérone.

Le testicule produit également :

- L'hormone antimüllérienne (AMH) : très importante dans la maturation sexuelle. Elle permet la disparition des canaux de Müller.
- L'inhibine B a la même fonction chez l'homme et la femme. Elle va agir sur l'hypophyse pour contrôler la synthèse de FSH. L'inhibine B est également contrôlée par la FSH. Elle est produite par les cellules de Sertoli.

2) La synthèse de testostérone.

La testostérone est contrôlée par la LH et est produite par les **cellules de Leydig**. Les cellules de Leydig expriment des récepteurs de la LH.

Les cellules de Sertoli participent à la maturation des gamètes. Elles répondent à la FSH.

L'inhibine B est donc un reflet de l'activité des cellules de Sertoli comme des cellules de Leydig. Au même titre que la testostérone est un reflet de l'activité des cellules de Leydig.

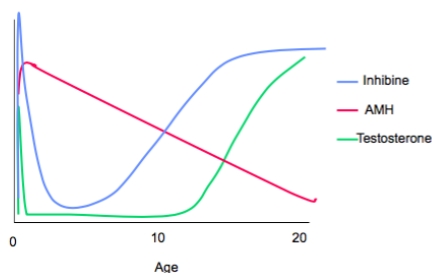
3) L'AMH.

L'AMH est synthétisée dans **les cellules de Sertoli**. Homodimère avec deux sous-unités reliées par des ponts disulfures. Elle va agir sur deux récepteurs :

- Récepteur de type I
- Récepteur de type II

Sa fonction principale est la régression des canaux de Müller qui vont donner chez la femme : les trompes, l'utérus et la partie supérieure du vagin. L'AMH joue également un rôle dans l'organisation du testicule, et la différenciation des cellules germinales. C'est une hormone qui est androgène dépendante.

Evolution de la concentration de l'AMH en fonction de l'âge



Lorsqu'il y a une augmentation des androgènes dont la testostérone, il va y avoir une diminution de la concentration de l'AMH. Au moment de la puberté, la concentration de l'AMH va diminuer au même temps qu'augmente l'inhibine B et la testostérone.

C. Exploration de l'axe gonadotrope.

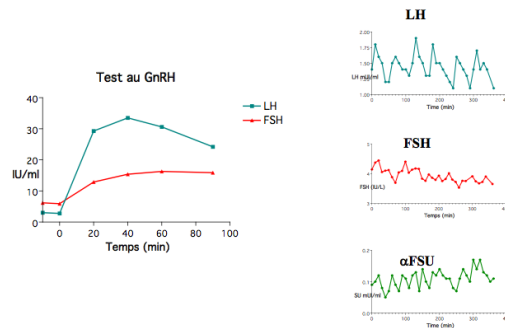
1) Biologique.

L'axe gonadotrope est composé de neurones qui sont situés dans l'hypothalamus qui synthétisent de la GnRH qui va agir sur un récepteur exprimé à la surface des cellules gonadotropes. Ensuite synthèse et sécrétion de LH et de FSH par les cellules gonadotropes au niveau des gonades. La LH et la FSH contrôlent la synthèse des androgènes surrénaliens comme la testostérone, l'œstradiol par l'ovaire et de l'inhibine.

2) Dynamique

- L'axe gonadotrope peut être exploré de façon dynamique assez précisément. Chez un adulte un homme on peut lui injecter de la GnRH en sous-cutané ou en intraveineux. On va observer une augmentation très importante de la LH et de la FSH. Ceci est le témoin d'une hypophyse qui a une fonction normale
- Une autre exploration peut être réalisée chez les individus pubères : regarder la sécrétion pulsatile de la LH. Puis on dose la LH plus de dix minutes et on voit apparaître un pic.

Exploration dynamique de l'axe gonadotrope



D. Pathologies de l'axe gonadotrope.

Ces pathologies touchent notamment les enfants. Ce sont principalement des anomalies de développement :

- Anomalie de la différenciation sexuelle
- Anomalie fonctionnelle.
- Tumeurs ou maladie auto-immune.

Il y a deux grands groupes pathologiques :

- Les **hypogonadismes** : deux grandes classes d'anomalies.

- ✓ Hypogonadotrope : Origine centrale (hypothalamique/hypophysaire). Inhibition du rétrocontrôle négatif. Situation relativement rare chez l'adulte et beaucoup plus fréquente chez l'enfant.

- œstradiol bas
- testostérone basse.
- LH et FSH normales ou basses.

- ✓ Hypergonadotropique : Origine périphérique (gonadique). Le rétrocontrôle se passe correctement.

- œstradiol bas.
- Testostérone basse
- taux de LH et de FSH élevés.

➤ Les **hyperactivations** :

- ✓ Puberté précoce, vers l'âge de 5-6 ans.
- ✓ Ovaires polykystiques : maladie d'origine gonadique et hypothalamo-hypophysaire. Augmentation de la synthèse des androgènes par les ovaires et une augmentation de la LH qui témoigne d'une hyperactivité hypophysaire.

III. La puberté.

A. Généralités.

La puberté est définie par la transition entre la période dite juvénile et l'âge adulte. Maturation de la fonction de reproduction, les individus vont acquérir une fonction de reproduction qui va leur permettre d'avoir une reproduction. Elle dépend des caractères sexuels secondaires. Apparaît en même temps une croissance accélérée chez l'adolescent qui dépend de l'augmentation des hormones sexuelles. A la fin de la puberté l'individu est fertile. La puberté est aussi marquée par un changement de comportement : l'individu devient adulte.

Signe de l'apparition des caractères sexuels secondaires :

- ❖ Chez la fille :
 - Développement de la glande mammaire.
 - Pilosité pubienne puis axillaire.
 - In fine, apparition des règles, qui marque la fin de la puberté.
- ❖ Chez le garçon le début de la puberté est plus difficile à évaluer que chez les filles.
 - Augmentation du volume des testicules.
 - Augmentation de la taille de la verge.
 - Apparition de la pilosité pubienne.
 - Développement de la prostate et des vésicules séminales.

Une fille qui a des seins avant 8 ans est suspectée de puberté précoce. S'il n'y a pas eu de début de puberté après 13 ans, enfant suspect d'un retard pubertaire. Ces deux situations là nécessitent d'être diagnostiquées par un endocrinologue.

	Puberté	
	filles	garçon
stade 2	8-13	9-14
pic de croissance	10-14	12-16
ménarche ou spermache	10.5-16.5	12.5-16.5
taille définitive	13-17	15-18 ans

Il faut en moyenne deux ans et demi pour qu'une puberté soit complète. L'âge de l'apparition des règles est en moyenne de 12 ans et demi. Une jeune fille qui n'a pas eu ses règles après 16 ans a un retard pubertaire qui doit être investigué obligatoirement pour comprendre la cause.

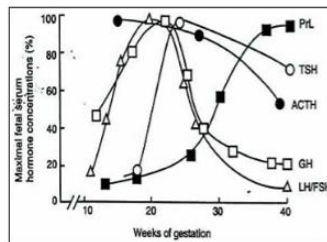
Ce qu'il se passe au moment de la puberté est traduit sur le plan endocrinien. Il va y avoir une réaugmentation de la synthèse de LH et FSH. Cette augmentation est due à l'augmentation de la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus.

B. Rôle de l'axe gonadotrope.

1) Chez le fœtus.

Il y a une première activation de l'axe gonadotrope qui survient chez le fœtus. Cette augmentation d'activité de la LH et de la FSH chez le fœtus est nécessaire au développement des caractères sexuels primaires. Un garçon qui n'a pas de LH et de FSH pendant sa vie fœtale va naître avec un micropénis et des petits testicules, témoin d'un défaut de croissance.

L'axe gonadotrope est activé durant la vie foetale



Parker CR. The endocrinology of pregnancy, p.28. In Carr BR, Blackwell RE (eds.) Textbook of Reproductive Medicine. Appleton & Lange, Norwalk, 1993.

2) Après la naissance.

Après la naissance un enfant va avoir une augmentation de sa LH et de sa FSH. On appelle cette période la mini-puberté. C'est une période où l'axe gonadotrope est actif de façon similaire mais pas identique à la GnRH chez l'adulte. Si vous injectez de la GnRH chez un enfant juste après la naissance sa LH et sa FSH seront augmentées. Si vous injectez la GnRH chez un enfant de quatre ans, sa LH et sa FSH n'augmenteront pas. L'hypophyse, l'axe gonadotrope sont bloqués par l'action de la GnRH pendant l'enfance. La puberté c'est une période, sur le plan biologique, qui correspond à une augmentation de la sécrétion de la GnRH qui progressivement suite à des stimulations progressives va entraîner une activité des cellules gonadotropes. Si on injecte à un enfant de 5 ans de la GnRH de façon régulière, on entraîne une puberté chez lui.

Chez les filles à la naissance :

- Les taux de LH et de FSH sont dans des limites de l'âge adulte.
- L'inhibine B est augmenté en lien avec la FSH.
- L'œstradiol est bas.
- L'inhibine A, témoin d'une ovulation, est basse.

3) Pendant l'enfance.

Ce même dosage, chez une fille entre 3 ans et 8 ans, on observe :

- ✓ Les taux de LH sont proches de zéro.
- ✓ Les taux de FSH sont largement diminués mais pas obligatoirement nuls.
- ✓ Les taux d'œstradiol sont très bas.
- ✓ Les taux d'inhibine B sont proches de 0.

La FSH n'a pas d'action sur l'ovaire à cette période là. L'axe gonadotrope est silencieux.

4) Pendant la puberté.

Pendant la puberté :

- On va augmenter la concentration plasmatique en FSH, au fur à mesure que son stade pubertaire évolue.
- De la même façon on va augmenter la concentration plasmatique en LH.

Contrairement à d'autres axes endocriniens, on ne peut pas évaluer un axe gonadotrope sans connaître l'âge de l'enfant. Un enfant qui a entre 4 et 8 ans le taux de LH est proche de 0. Un enfant qui a 12 ans et qui a commencé sa puberté va avoir des taux de LH qui ont très fortement augmentés.

Les taux de LH suivent un cycle. Durant la journée ils ont bas et vers 20h (à l'heure du couché et apparition de la nuit) il y a une augmentation de la LH plasmatique. Chez un enfant pré pubère il y a un cycle nyctéméral de la LH. On ne sait pas quelle en est l'utilité. Avant, lors et après la puberté la concentration et la sécrétion de la LH au cours de la journée évolue fortement. Cette augmentation diurne de la LH est due à une augmentation de la sécrétion de la GnRH et à la maturation du système gonadotrope.

4) Apparition de la puberté.

Lorsque l'on parle de puberté et de physiologie de la puberté, il a ce que les médecins voient avec l'apparition des caractères sexuels secondaires qui dépendent de la testostérone, de l'augmentation de la FSH (apparition des seins chez la fille, l'augmentation de la taille des testicules ou de la verge chez le garçon).

Définition clinique : Sur le plan biologique on a

- Une augmentation de la LH et de la FSH, qui sera cliniquement muette dans un premier temps (pendant 1 ou 2 ans), le temps qu'il y ait une augmentation des hormones stéroïdes sexuelles. Cette augmentation de la LH et de la FSH va précéder l'apparition des signes cliniques de la puberté.

Le développement de la glande mammaire grâce à l'œstradiol, premier caractère sexuel secondaire.

L'initiation de la puberté dépend :

- De facteurs sociaux
- De facteurs génétiques ou épigénétiques.
- Des facteurs environnementaux.

L'augmentation de la sécrétion de GnRH au moment de la puberté est due à l'augmentation de la synthèse d'un peptide dans l'hypothalamus qu'on appelle le « kiss peptid ». Ce kiss est synthétisé par les neurones hypothalamiques. Sa seule fonction connue est de réguler la sécrétion de GnRH. Si on injecte le kiss peptid à un individu il va augmenter la synthèse de GnRH, ce qui entraîne le pic de LH et FSH. Au moment de la puberté, il va y avoir un changement d'équilibre. Chez l'enfant pré pubère il y a des signaux qui sont inhibiteurs sur l'axe gonadotrope qui est silencieux. Au moment de la puberté, il va y avoir augmentation de signaux activateurs. L'un de ces signaux activateurs qui augmente pendant la puberté est le kiss peptid, qui permet le passage d'un système plutôt vers l'activation que l'inhibition. Un programme génique qui permet de rendre le Kiss peptid actif, et donc augmente le nombre de signaux activateurs. Apparition des signes cliniques de la puberté. La compréhension de ce peptide a permis de réaliser l'importance de l'œstradiol dans le rétrocontrôle positif ou négatif sur l'axe gonadotrope.

5) Pathologies de la puberté.

2 types de pathologies de la puberté :

- **Retard pubertaire :**
 - Défaut hypothalamo-hypophysaire, appelé déficit gonadotrope.
 - Maladie de la gonade, absence des caractères secondaire et la LH et la FSH sont augmentés. Car le mécanisme hypothalamo-hypophysaire a fonctionné correctement.

- **Puberté précoce :** développement précoce de la puberté. Les causes sont variées.
 - Origine hypothalamo-hypophysaire (tumeurs)
 - Tumeur au niveau des gonades, anomalie de la synthèse des hormones stéroïdes dans les gonades, responsable d'une puberté trop précoce.

IV. Rappels importants.

- La synthèse des hormones stéroïdes est complexe ;
- C'est une suite de réactions de coupure de liaisons carbonées, d'oxydation et d'isomérisation ;
- Expression tissu-spécifique des enzymes de la synthèse. Ex : surrénales, testicules, ovaires ;
- L'exploration biologique de la surrénale revient à explorer les étapes de la synthèse hormonale ;
- Les maladies de la surrénale peuvent être des maladies génétiques graves. Ex : déficit en 21-hydroxylase
- Les gonades sont des glandes endocrines synthétisant des hormones stéroïdes mais également peptidiques ;
- La synthèse de l'œstradiol dépend directement de la synthèse de la testostérone ;
- La régulation dynamique de l'axe gonadotrope est indispensable à une fonction normale ;
- La puberté est un processus complexe dont le déterminisme de l'âge d'apparition pourrait apparaître durant la vie fœtale ;
- L'axe gonadotrope est activé pendant la vie fœtale et inactivé pendant l'enfance ;
- Les maladies de la puberté sont multiples et déterminent l'avenir de la fonction de reproduction.

