

LES GONADES

INTRODUCTION:

Endocrines et exocrines

Cellules germinales et hormones sexuelles.

Les ovaires produisent des **ovules** et des **hormones stéroïdes**: estrogène et progesterone

Les testicules produisent les spermatozoïdes et la **testostérone**.

Axe hypothalamo-hypophysaire

GnRH(gonadotropin-rh) ou LHRH(luteinisinghormone-rh)

- 10 aa

- Synthétisé et sécrété par l'hypothalamus (nor) adrénaline

PRL, dopamine, sérotonine

- Sécrétion pulsatile: fr = 70 - 90

- Stimule la synthèse et la sécretion de FSH et LH

- Mécanisme d'action : RCPG Ca^{++} PKC

Les Gonatropines

- Synthétisées et sécrétées par les C. gonadotropes de l'hypophyse:

FSH = Follicle Stimulating Hormone

LH = Luteinising Hormone

- Stimulent la stéroïdogenèse ovarienne

- Effet trophique sur les c. de la granulosa

- Mécanisme d'action:

RCPG → MAC → AMPc → PKA

A-l'Hormone Folliculostimulante (FSH):

- Glycoprotéine, PM= 30 000 d

- Hétérodimère: composée de 2 sous-unités : α et β .

- o α (89 aa) commune (FSH ,LH, hCG, TSH)

- o β (118 aa) spécifique de l'hormone.

- La synthèse et la sécretion de la FSH par l'hypophyse est sous le contrôle de différents régulateurs tels que:

- La GnRH (gonadotropin releasing hormone d'origine hypothalamique)

- Les œstrogènes ovariens.

- L'inhibine

Fonctions:

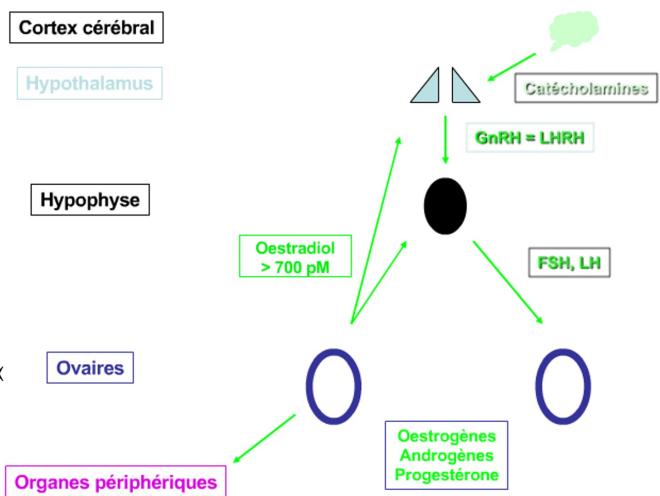
Promouvoir et soutenir la croissance des Follicules ovariens chez la femme

Stimule la synthèse de son propre récepteur dans les cellules de la granulosa (et les cellules de Sertoli).

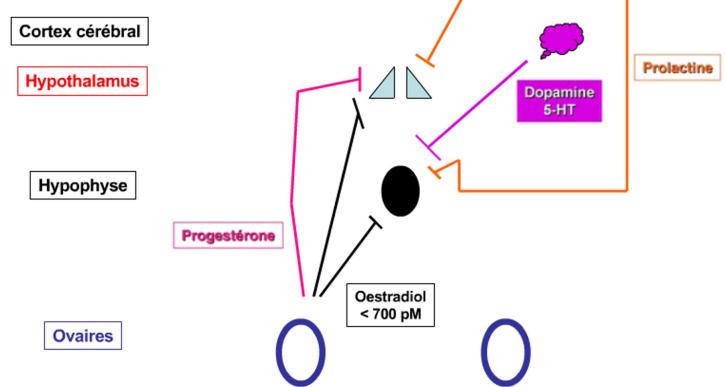
Stimule l'activité de l'aromatase dans les cellules de la granulosa (enzyme qui permet la conversion des androgènes en œstrogènes).

Responsable du "choix du follicule dominant".

L'axe gonadotrope féminin: mécanismes stimulateurs



L'axe gonadotrope féminin: rétrocontrôles négatifs



B-L'Hormone Lutéinisante «LH»

•Glycoprotéine, PM : 30 000 d .

•Hétérodimère , 2 sous-unités : α et $\beta\alpha$
(89 aa) commune.

β (115 aa) spécifique

•Synthèse et sécrétion de LH sous contrôle de régulateurs tels que:
La GnRH (gonadotropinreleasing hormone d'origine hypothalamique) Les
œstrogènes ovariens.

Fonctions:

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

Le Cycle menstruel

Définition

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

Les divers temps de la vie génitale

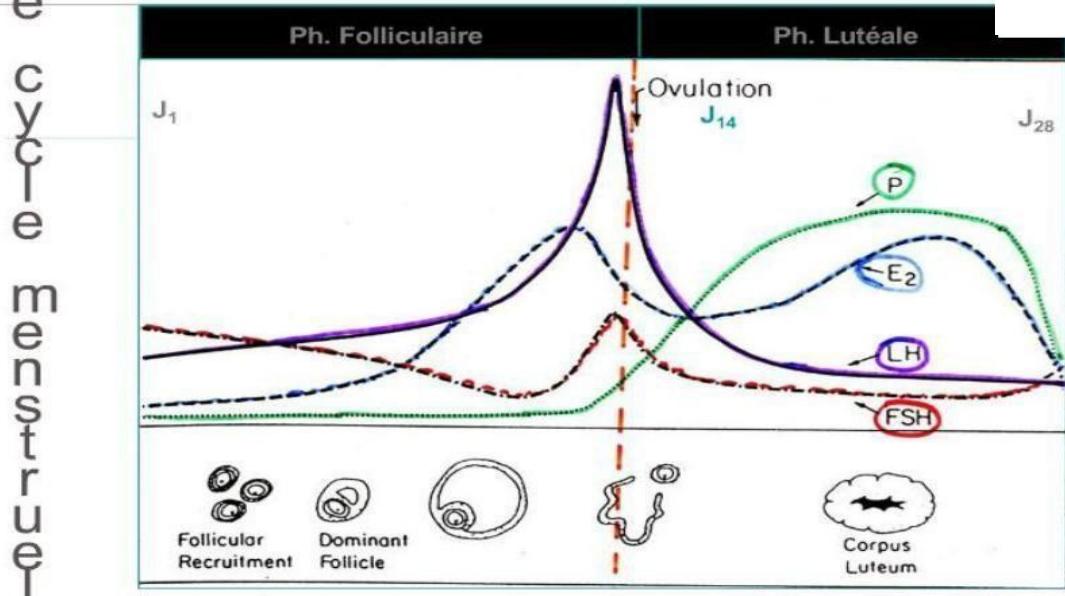
- Les premières règles (ménarche)
- De la puberté à la ménopause
- Variabilité de la durée des cycles au cours de la vie génitale
- Ménopause
- Arrêt règles > 12 mois à l'âge normal 51 ans
- Ménopause précoce : 40 ans (1%)

Caractéristique du cycle menstruel

- Libération d'estradiol et progestérone:
- Sous la dépendance des gonadotrophines hypophysaires, FSH et LH:
- Sous le contrôle d'une neurohormone hypothalamique, la GnRH (LH-RH).
- La libération pulsatile de GnRH variant en fréquence et en amplitude tout le long du cycle menstruel, sous les influences stimulatrices ou inhibitrices de certains facteurs hormonaux ou neuroendocriniens.
- Donc: La régulation endocrine de la reproduction fait intervenir un « dialogue hormonale» entre le complexe hypothalamus/adénohypophyse et les gonades.

2 mécanismes principaux conditionnent l'intégrité du cycle menstruel :

- I. Le pic préovulatoire d'estradiol à l'origine du pic ovulatoire de LH à mi-cycle
 - II. La lutéolyse du corps jaune au 14ème jour et redémarrage de la sécrétion pulsatile de la GnRH.
- Toute perturbation d'un maillon de cette chaîne peut entraîner une aménorrhée.



a) Pendant la phase folliculaire

- Libération d'estadiol et progestérone:
 - Sous la dépendance des gonadotrophines hypophysaires: FSH/LH
 - Sous le contrôle d'une neurohormone hypothalamique: la GnRH
- Libération pulsatile de GnRH variant en fréquence et en amplitude tout le long du cycle menstruel, sous les influences stimulatrices ou inhibitrices de certains facteurs hormonaux ou neuroendocriniens.
- Donc La régulation endocrine de la reproduction fait intervenir un « dialogue hormonale» entre le complexe hypothalamus/adénohypophyse et les gonades.

LES HORMONES SEXUELLES FEMELLES

I LES ESTROGENES

Caractéristiques des oestrogènes:

•Estradiol (E2/oestradiol) :

- Principale oestrogène.
- Chez la femme en âge de reproduction:
- Chez la femme post-ménopausée
 - Par conversion (ou aromatisation) périphérique (foie, tissus adipeux et muscles) des androgènes surrenaliens: taux bas.
- Chez l'homme
 - 20 % cellules de Sertoli (testicule)
 - 80% conversion périphérique des androgènes.

•Estrone E1 +++ placentaire,

Chez la femme ménopausée et chez l'homme : E1 et son sulfate : principal œstrogène circulant.

•Estriol E3

Au cours de la grossesse,

•Quantité massive

•Synthétisé par l'unité foeto-placentaire.

Remarque :

D'autres hormones peptidiques sont synthétisées par la granulosa: ils s'agit de l'hormone anti-müllerienne (AMH), des activines et des inhibines.

Catabolisme :

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

Rôles des Oestrogènes :

➤ l'E2 chez la femme:

- Maturation des organes génitaux et apparition des caractères sexuels secondaires féminins avec effet mitotique sur la muqueuse utérine et le sein
- Induisent une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre
- Au niveau du myomètre, elles augmentent la puissance et la fréquence de la contraction
- Au niveau du col utérin, apparition de la glaire cervicale
- Agissent sur la croissance des canaux galactophores
- Action métabolique générale Augmentation de la fixation du calcium Minéralisation de l'os
- Croissance et arrêt de la croissance = soudure des cartilages de conjugaison

➤ E1: fonction biologique spéculative mais possible effet régulateur qui exercerait la conversion de l'E1 en E2 pour ajuster le degré d'estrogénisation.

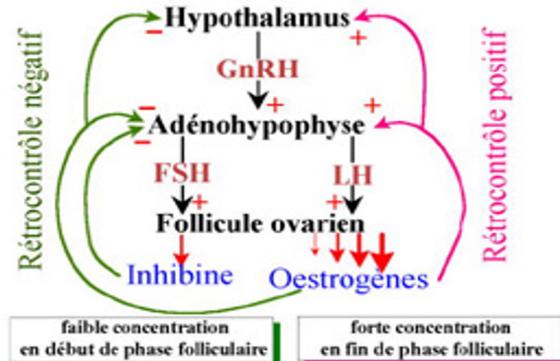
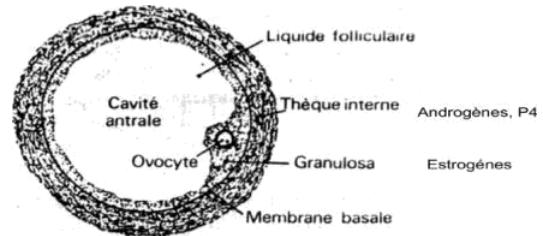
➤ E3 : rôle biologique inconnu.

b) Pendant la phase lutéale

Avec l'ovulation, le follicule ovarien est rompu, les sécrétions d'oestrogènes, de LH et de FSH s'effondrent.

Rapidement les vestiges du follicule se transforment en corps jaune qui produit alors de la progestérone et des oestrogènes.

C'est pourquoi une nouvelle élévation de la concentration en oestrogènes apparaît pendant la phase lutéale.



Developpement des caractères sex primaires

- **Utérus** - endomètre: prolifération, myomètre: contractibilité

-col: glaire cervicale propice au passage des spermatozoïdes

-Seins - prolifération des canaux galactophores

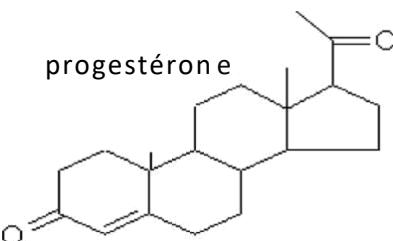
-Développement des caractères sexuels secondaires (silhouette gynoïde)

-Cœur/Vaissaux protection maladies cardiovasculaires(profil lipidique moins athérogène)

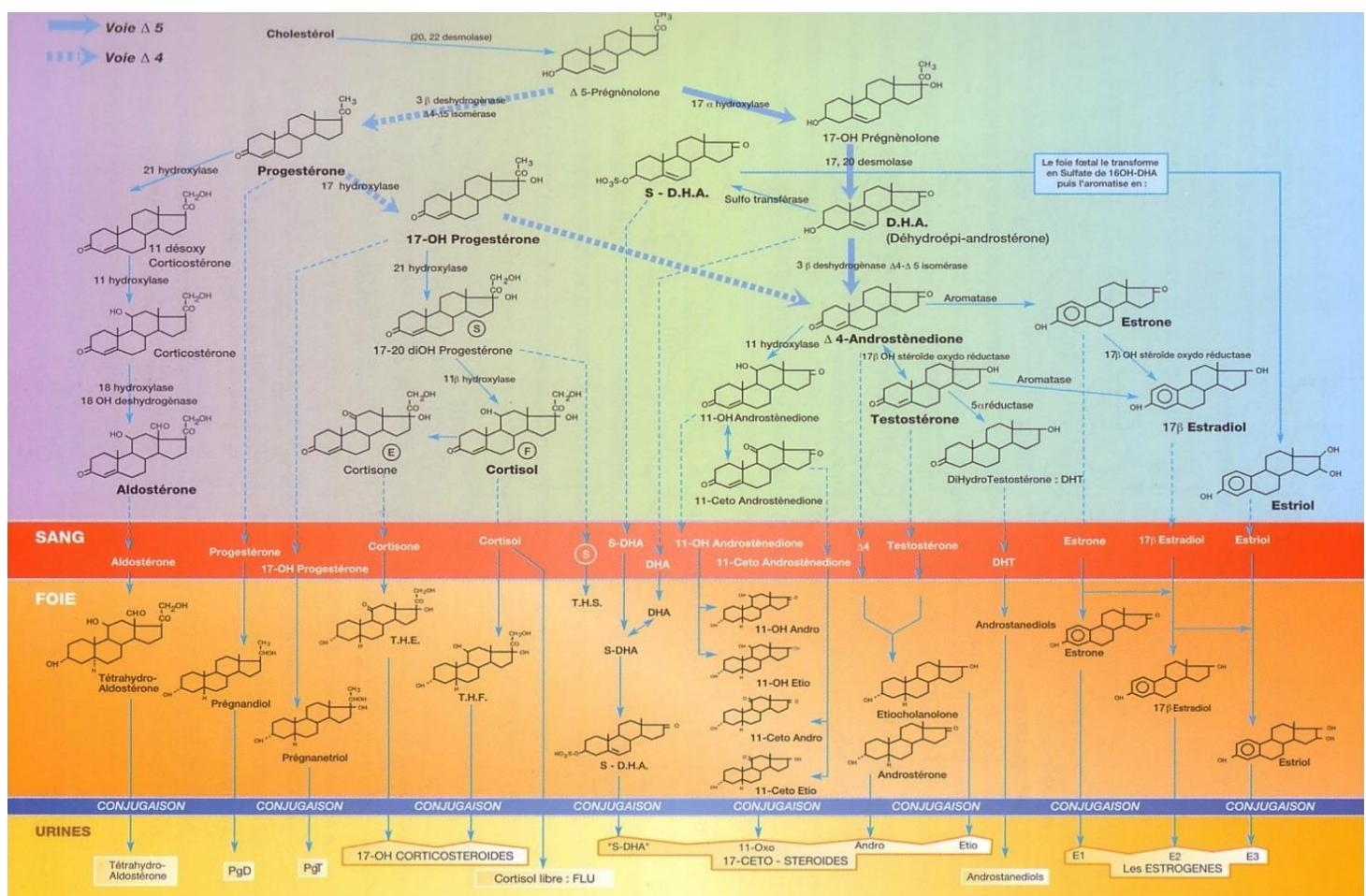
attention: rôles différents des estrogènes naturels et synthétiques

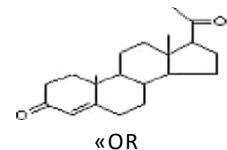
- Os : anti ostéoporose (ostéoporose post- ménopause)

Croissance et arrêt de la croissance = soudure des cartilages de conjugaison



BIOSYA THESE





CATABOISME

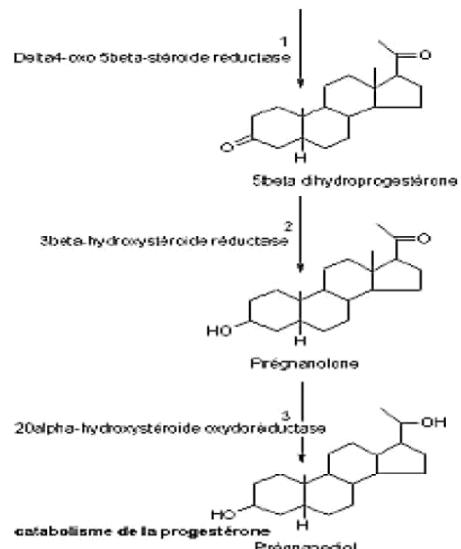
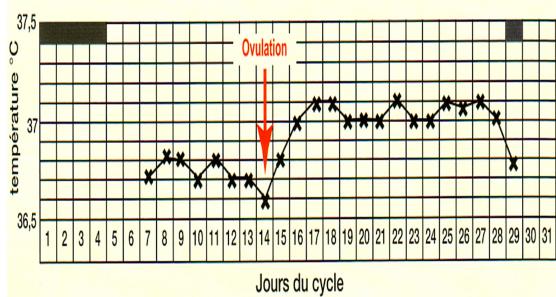
- P4 Dihydrodérivé et tétrahydrodérivé:

PREGNANEDIOL

- 17 OH P4 Héxahydrodérivé:

PREGNANETRIOL

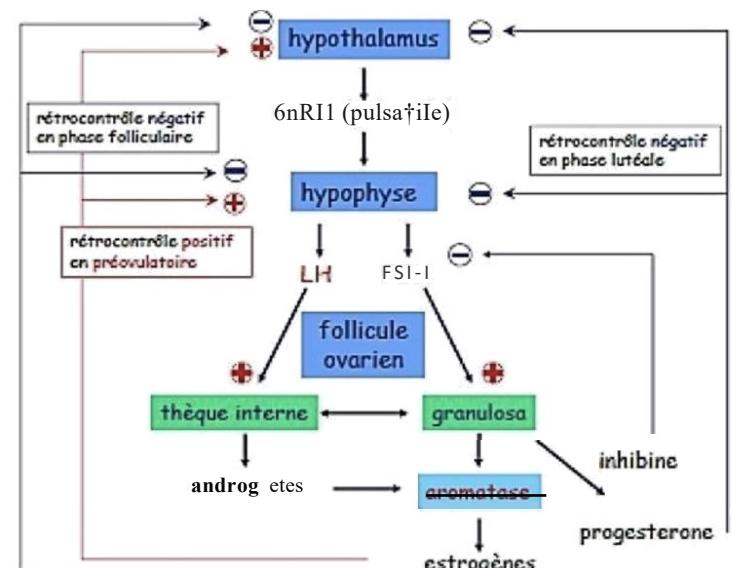
- Dérivé présent dans les urines et servant au diagnostique.



ROLES DE LA PROGESTERONE

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

RÉGULATIONS ENDOCRINE FONCTIONS OVARIENNES



LES ANDROGENES

- Synthétisés chez l'homme et chez la femme.
- Lieux de synthèse

La couche réticulée de la corticosurrénale
les ovaires
les testicules

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

- Les androgènes surrénaux sont sécrétés sous l'influence de l'ACTH (pas au rétrocontrôle hypophysaire)
- Les gonadotrophines n'ont aucun effet sur la sécrétion des androgènes surrénaux.
- Le S-DHA est sécrété exclusivement par la corticosurrénale

Les androgènes surrénaux

Sont par ordre décroissant d'abondance

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

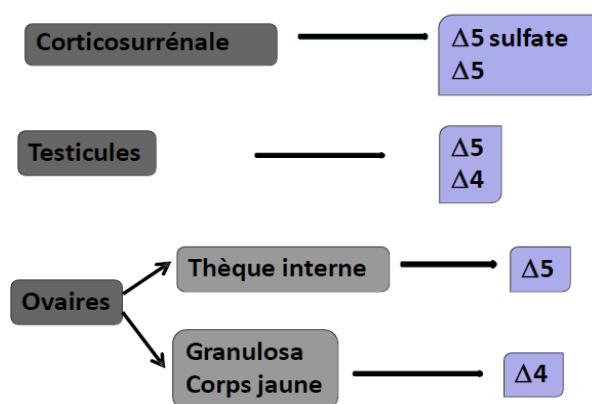
Chez l'homme

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

Chez la femme

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

BIOSYNTHESE

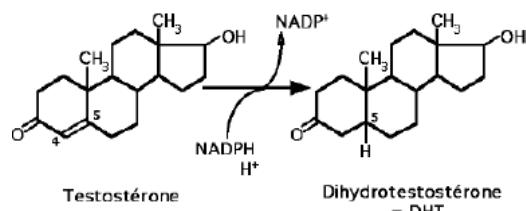


la testostérone et la 5α DHT sont des androgènes majeurs

La 5α DHT est exclusivement synthétisée à partir de la testostérone cette conversion est périphérique.

La DHT est l'androgène le plus actif.

5α -réductase



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

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

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

- La 5α -réductase est une enzyme des tissus-cibles des androgènes (prostate, appareil génital, peau et foie).

TRANSPORT

- Par la SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) ou TEBG (TestostéroneEstrogen Binding Globulin) ou SBG (SexBinding Globulin)
 - C'est une (β globuline)
 - Transporte 17 β (OH) stéroïdes:
 - la testostérone ,
 - la 5 α DHT,
 - l'androstanediol et
 - les oestrogènes (l'oestradiol et l'oestrone),
- Par l'albumine : la DHEA et l'AS

Caractéristiques de la SBG

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

CATABOLISME:

• Lieux

Chez l'homme: foie et tissus cibles

Chez la femme: hépatique.

• Réduction sur C5 et C3 :

Etiocolanolone et Androstérone (+++)

• Conjugaison hépatique, Glucuronoconjugaison : Glucuronyl transférase.

Sulfoconjugaison : faible.

• Catabolites = 17-cétostéroïdes

ACTION DES ANDROGÈNES

Effets doubles :

• Actions androgènes ou virilisantes :

- Mue de la voix
- Pousse des poils

• Actions métaboliques :

- Anabolisme protidique au niveau des muscles et des os.

Fonction androgénique:

• Testostérone (T), (+++).

• Chez le male:

- Maturation des organes génitaux masculins
- Apparition des caractères sexuels secondaires (voix, pilosité)
- Emergence de la libido
- Nécessaire à la production de spermatozoïdes
- Nécessaire au bon fonctionnement des organes génitaux

• Chez la femme :

- Favoriser l'atrésie folliculaire

REMARQUE:

• La contribution des androgènes surrénaux peut être non négligeable dans certaines pathologies.

• Leurs effets virilisants sont en général peu visible chez l'homme adulte où la testostérone testiculaire prédomine largement.

• Ces effets sont non négligeables chez le jeune homme, avant la puberté.

• Ils seraient déterminants dans le développement de la libido et d'une masculinisation chez la femme.

Regulation des Androgènes:

• Androgènes surrenaux = sous le contrôle de l'ACTH (mais pas de rétrocontrôle)

• Androgènes gonadiques = axe hypothalamo-hypophysio-gonadique

• Chez l'homme la testostérone règle et contrôle la sécrétion des gonadotrophines.

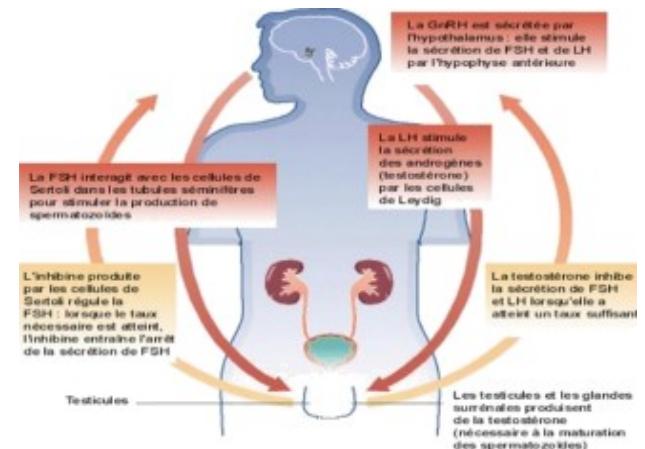
❖ Les hormones gonadotrophines antéhypophysaires sont produites en réponse à une stimulation hypothalamique par le GnRH :

▪ l'Hormone Folliculostimulante (FSH)

- Agit sur les cellules de Sertoli (Stimule la spermatogénèse)
- Stimule l'inhibine
- Inhibé par l'inhibine des cellules de Sertoli

▪ l'Hormone Lutéinisante (LH)

- Stimule les cellules de Leydig (production de Testostérone)



NOTER :

- Effet paracrine de la testostérone sur la spermatogénèse
- Collaboration entre testicules

I/ Biosynthèses particulières

2/ sexe détermination

3/ stéroïdes en situations physiologiques

4/ Exploration biologique des stéroïdes

5/ Stéroïdes et cancers hormonaux dépendants

6/ Pathologies

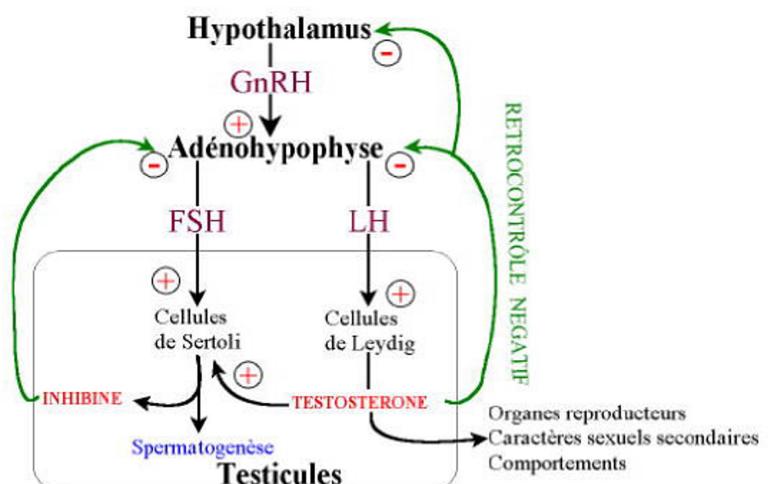
Biosynthèse Particulière

*STÉROÏDES AU COURS DE LA GROSSESSE (placenta)

*STÉROÏDES DU CERVEAU (neurostéroïdes)

En cas de fécondation:

- Pas de chute de l'oestradiol
- Pas de chute de la progesterone
- Pas de règles



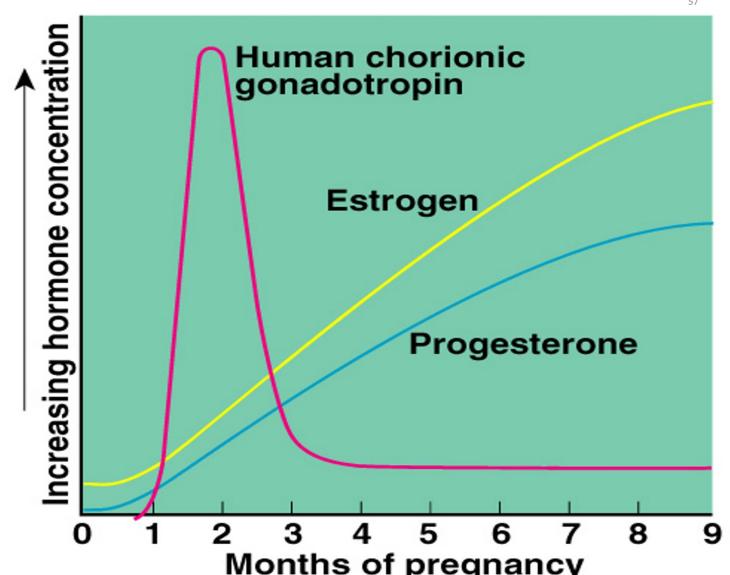
Rôle Hormonal du Placenta :

1/ HCG

0 L'hormone gonadochorionique (HCG) est de structure peptidique elle permet le maintien de la grossesse

0 Son action est LH like, elle assure le maintien du Corps jaune et la sécrétion d'œstrogènes et de progesterone

0 Éliminée dans les urines, elle sert au Diagnostic de grossesse



2/ hormone lactogène placentaire (HCS)

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

3 / Oestrogènes

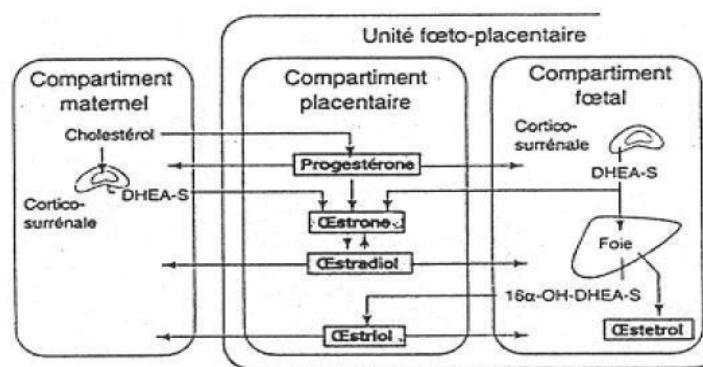
o Les oestrogènes sont sécrétés par l'Unité foeto-placentaire après régression du Corps Jaune (à partir du 2ème mois de grossesse) le placenta prend le relai

- o Chez le fœtus Rôle de croissance
 - chez la mère: décharge de prolactine pour l'accouchement et, montée laiteuse
- o L'Oestriol: E3 est éliminé dans les urines de la mère Son dosage = bon reflet du développement fœtal et vitalité du Placenta

4/ Progestérone

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

Unité foeto-materno-placentaire 10ème semaine le placenta n'exprime pas de 17alpha hydroxylase (ne produit pas d'androgènes) mais exprime une aromatase le fœtus possède une 17 alpha hydroxylase mais pas d'aromatase



. La production des stéroïdes placentaires.

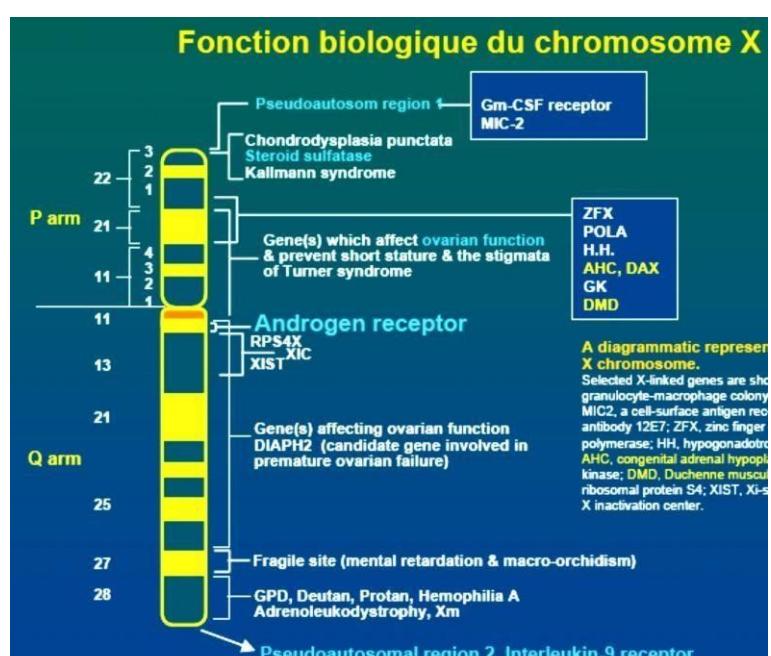
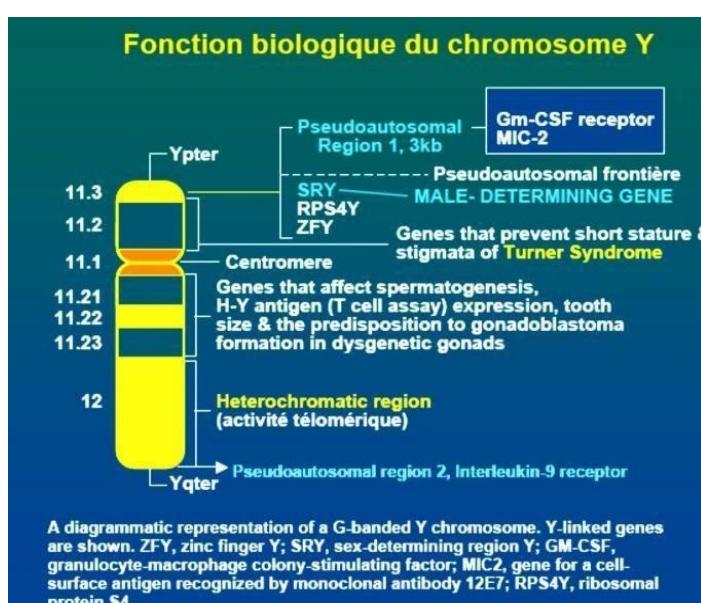
Les "neurostéroïdes" sont des stéroïdes synthétisés dans le SNC et SNP, indépendamment de l'activité des glandes. Les neurostéroïdes incluent principalement la prégnénolone, la (DHEA) libre ou sulfates, la progestérone

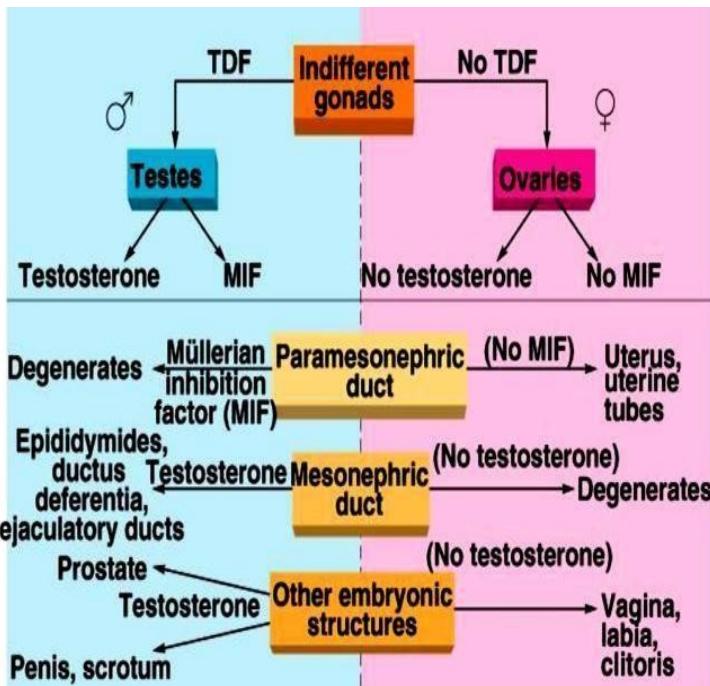
Le terme de "neurostéroïdes" se réfère donc à leur lieu de synthèse (SNC ou SNP)

2. Sexe détermination

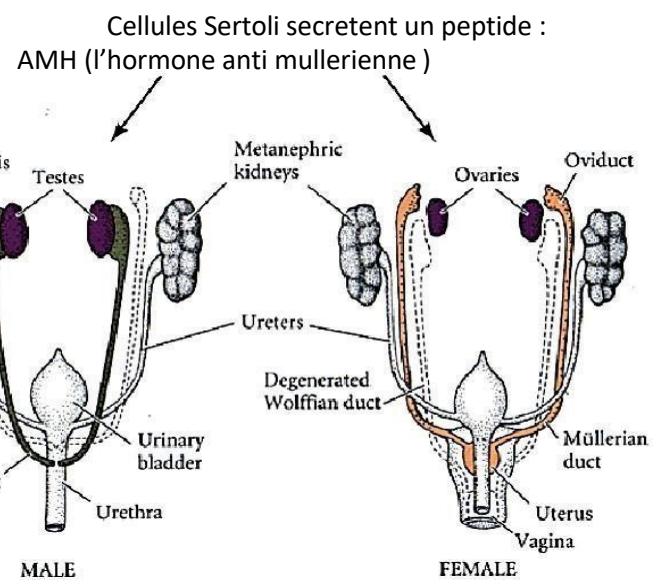
Le chromosome X porte le gène du récepteur des androgènes

gène SRY du chromosome Y code pour le TDF





SEX DETERMINATION



Rôle embryologique des androgènes

Structures internes:

-Testostérone :

Développement des Canaux de Wolff

-Facteur antiMullérien (AMH)(peptidique) :

Dégénérescence des canaux de Muller

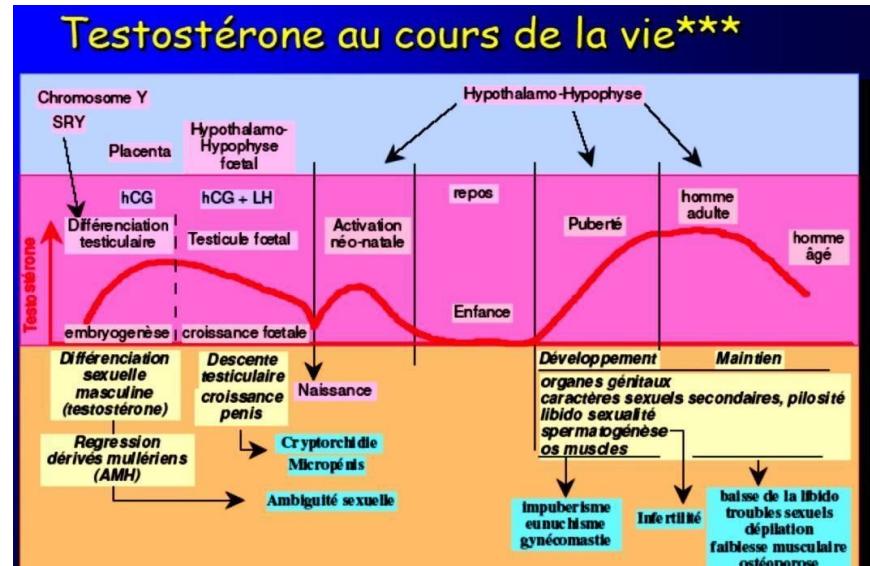
externes: DHT

1-Allongement du Pénis (clitoris chez la femme)

2-Fermeture du sinus urogénital (vulve)

3-Formation du scrotum et descente des testicules

Cryptorchidie: Défaut de migration des testicules de l'abdomen vers le scrotum .4- Prostate



Autres fonctions de la testosterone embryologiques et post embryologiques

1. Stimulation de la spermatogenèse

2. Développement des caractères sex primaires (app genital), différenciation sex du cerveau et libido(homme et femme)

3. Croissance et arrêt de la croissance

4. caractères sex secondaires : Pilosité ,rocité de la voix, silhouette androïde Taille et masse musculaire plus développée

5. Chez l'homme :

Pendant les trois Premiers jours de la vie, destruction du centre hypothalamique antérieur responsable de l'activité LH cyclique chez la femme

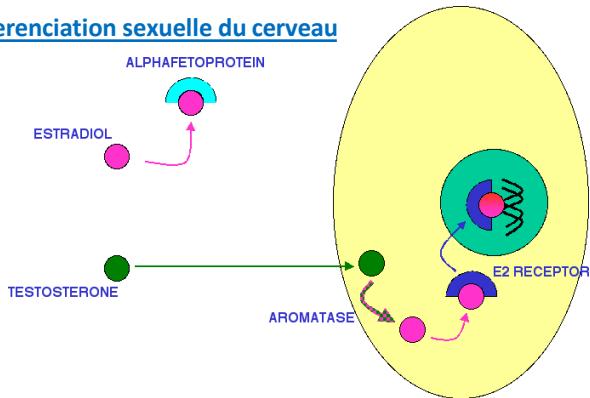


les œstrogènes n'ont Pas d'action

chez l'homme sauf si pathologie il y aura gynécomastie (excès d'œstrogènes)

Masculinisation du cerveau masculin

differentiation sexuelle du cerveau



3.Stéroïdes en situations physiologiques

Puberté Grossesse Parturition
Lactation Contraception
Ménopause / Andropause

LA PUBERTÉ

DÉFINITION

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

Chronologie des troubles de la ménopause

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

La puberté : (du latin pubescere, se couvrir de poils)

	FILLES	GARÇONS
Début de la puberté	10,9 ans (8,5-13,3)	11,2 ans (9,2-14,2)
Pic de croissance	12,2 ans	13,9 ans
Durée de la puberté	2-3 ans	3-5 ans
Ménarche/ Changement de la voix	12,9 ans (10-15)	14,6 ans (12-17)

Lactogenesis (Milk Synthesis)

Progesterone : inhibe la lactogenèse

cortisol: Stimule la lactogenèse (si adrenalectomie pas de lactogenèse)

NB : l'allaitement est un contraceptif naturel

Contraception orale

principalement deux types :

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

mode d'action :

- Ils suppriment l'ovulation
- Ils favorisent l'épaississement de la glaire cervicale augmentant la difficulté pour les spermatozoïdes de se rendre jusqu'à l'ovule.
- Ils modifient la paroi interne de l'utérus, ce qui rend l'implantation difficile. Il s'agit d'une des méthodes contraceptives réversibles et efficaces

CONTRAGESSION : Pillule abortive

Mifepristone :

- Inhibiteur compétitif de la progesterone et stimulate les contractions utérines en provoquant des avortements (contragestif)

La ménopause :

Disparition définitive des menstruations (aménorrhée), secondaire à l'arrêt du fonctionnement ovarien.
= épuisement folliculaire de l'ovaire

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

ATRESIE FOLLICULAIRE

Diagnostic de ménopause

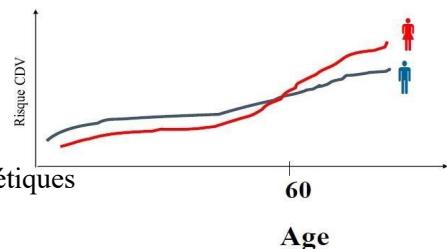
• Diagnostique clinique : chez la femme de 51 ans en moyenne avec une aménorrhée >3 mois (confirmation 12 mois)

• diagnostic biologique : il existe 2 périodes:

Préménopause = 5 à 6 ans avant la ménopause avec insuffisance lutéale (baisse de P4) et FSH élevée

Ménopause = confirmée baisse conjointe de E2 et P4 avec FSH et LH élevées

Risque cardiovasculaire en fonction du sexe et de l'âge



INVOLUTION DES FOLLICULES	
De la vie fœtale à la Ménopause	
In utero	6 Millions
Naissance	900 000
Puberté	300 000
20 ans	100 000
45-50 ans	100

Le Concept de l'Andropause

• L'andropause est l'ensemble des modifications physiologiques et psychologiques qui accompagnent la diminution naturelle et progressive de l'énergie mentale et physique associée à une baisse de l'activité sexuelle chez l'homme provoquée par la

- Biologiquement : diminution de la production des androgènes (testostérone diminue de 1% à partir de l'âge de 40 ans) et la DHEA diminue

4. Exploration biologique des stéroïdes

Stéroïdes et cancers hormonaux dépendants

- pathologies des hormones stéroïdes

Un bilan hormonal doit toujours s'accompagner d'un bilan **biochimique classique** tel que Equilibre acide – base, Bilan phospho-calcique et Ionogramme (pour l'aldostéron et le cortisol), Glycémie (cortisol)

Doser également le transporteur, les précurseurs

(prégnénolone ou P5,17OH P4) les hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire, la rénine), Caryotype (pathologies des gonades), recherche d'auto-anticorps

Tenir compte de la période du cycle pour le dosage des stéroïdes sexuels chez la femme : P4 (22ème j), E2 (2ème au 4ème j), FSH et LH (3ème j)

5. Stéroïdes et cancers hormonaux dépendants

- Seins : E2
- Prostate : DHT
- Endomètre : E2
- Ovaies : E2

B/ Cancer de la Prostate

Traitement hormonal du cancer de la prostate

ANTIANDROGENES :

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

6. pathologies des hormones stéroïdes

SYNDROME ADRENO GENITAL

• Sécrétion excessive d'androgènes :

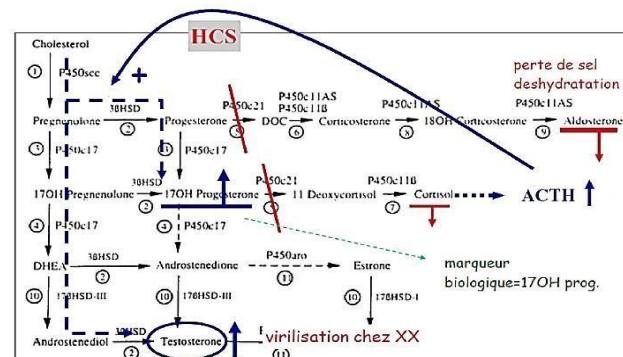
• Virilisation (fille)

• Puberté précoce (garçon)

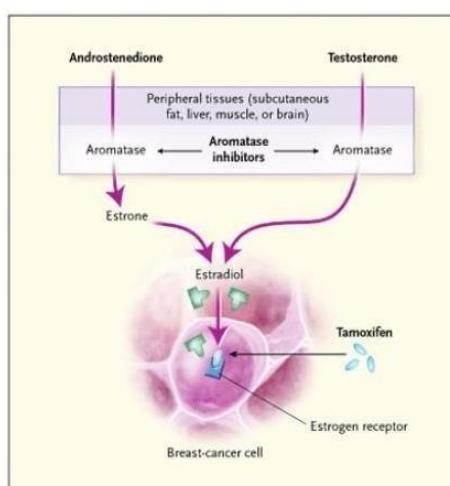
Causes fréquentes :

• tumeurs malignes, déficit en 21-hydroxylase++++ (CAH) (hyperplasie congénitale des surrenales)

Déficit en 21 hydroxylase



A/ Cancer du Sein : mécanismes thérapeutiques



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

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) pseudo hermaphrodisme féminin

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

Pathologies de la différenciation sexuelle

(génétique et hormonale)

- AMBIGUITE GENITALE -

Si à un stade embryonnaire précoce l'évolution vers le phénotype masculin ou féminin se fait

de manière incomplète, il en résulte un «état intersexué» ou hermaphrodisme dans lequel l'histologie des gonades et l'anatomie des organes génitaux extérieurs sera ambiguë.

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

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

au caryotype.

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

Pseudo-hermaphrodisme chez la femme

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

Le cerveau est masculinisé.

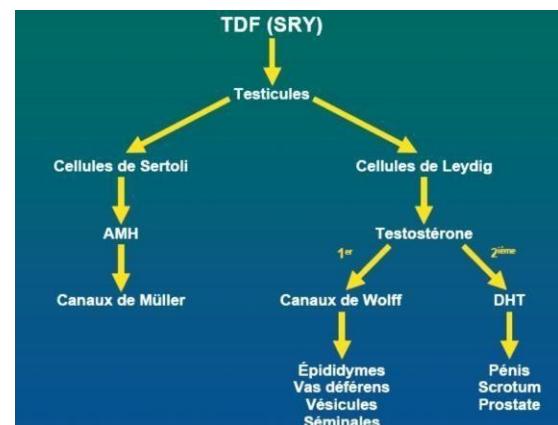
Pseudo-hermaphrodisme chez l'homme

Déficit des enzymes de biosynthèse en testostérone

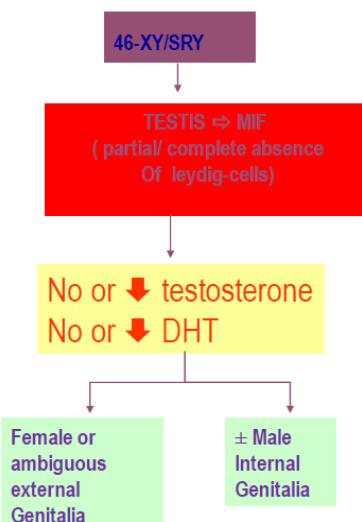
la DHT provenant exclusivement de la testostérone. Si des mutations affectent les enzymes requis pour la synthèse de la testostérone, les conséquences vont affecter toutes les structures dépendantes des androgènes (DHT et testostérone) pour leur différenciation: Absence de différenciation des canaux de Wolff, les testicules ne descendent pas, les organes génitaux externes et comportement sont féminins.

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

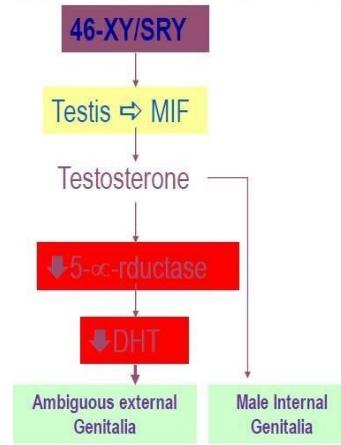
RAPPEL



1/ Agenesie des cellules de Leydig



2/ 5-alpha-reductase deficiency



il y a absence de DHT mais Les testicules produisent l'AMH

Le développement psychique est masculin.

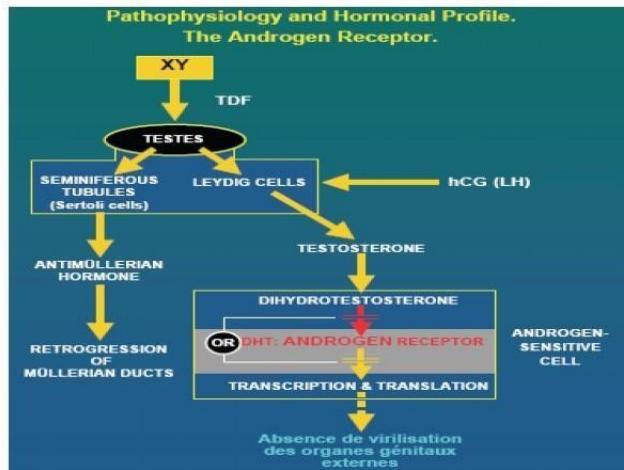
Le déficit en 5-alpha réductase est une pathologie rare entraînant une ambiguïté sexuelle à la naissance (organes génitaux externes féminin ou aspect masculin avec micropénis).

Les organes génitaux internes sont bien développés, les canaux Mülleriens sont régressé normalement.

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

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

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



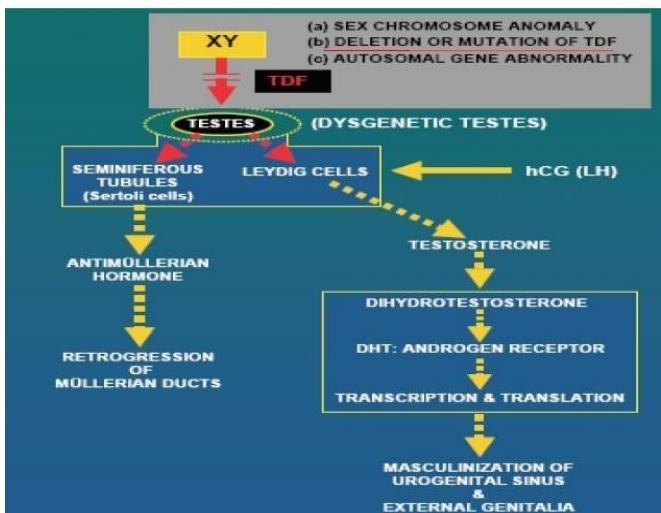
3/Récepteurs aux androgènes anormaux

(insensibilité aux androgènes)

forme la plus fréquente de pseudohermaphrodisme masculin, Maladie récessive liée au chromosome X. Le taux des androgènes est normal, mais les cellules cibles sont résistantes

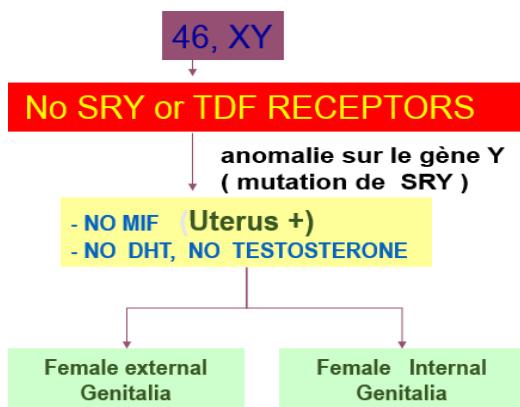
Les testicules sécrètent de l'AMH, ainsi les canaux de Müller régressent. En l'absence de sensibilité des tissus cibles à la testostérone, les canaux de Wolff dégénèrent (OGI). Les OGE sont féminins ainsi que le développement psychique. Les testicules ectopiques sécrètent des œstrogènes qui provoquent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

4/ Anomalies du TDF

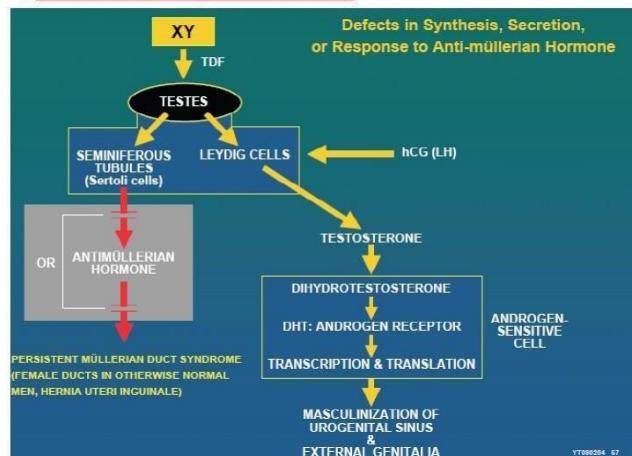


4/ Syndrome de Swyer :

Déficit en SRY ou déficit en récepteur du TDF



5/Anomalies de l'AMH



5/Persistent Müllerian duct syndrome:

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

Pathologie des androgènes

chez l'homme

- o défaut de synthèse ou d'action des androgènes
- o pendant la vie fœtale : défaut de virilisation/ambiguité génitale
- o puberté/adulte : hypogonadisme masculin/ infertilité

chez la femme

- o Excès de synthèse des androgènes
- o pendant la vie fœtale : virilisation/ambiguité génitale
- o puberté/adulte : hirsutisme /hypogonadisme et infertilité

Chez l'homme Adulte

Hypogonadisme :

Hypogonadisme **primaire** hypergonadotrophique
Hypogonadisme **secondaire** de type hypogonadotrophique avec des taux bas de FSH, LH et testostérone.

Hypogonadisme est associé à la cryptorchidie, ambiguïté sexuelle, au retard pubertaire et à l'infertilité à l'âge adulte.

Désordres pubertaires chez les garçons

Puberté précoce

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

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

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

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

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

Puberté retardée

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

-Constitutionnelle

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

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

HYPERANDROGENIE (femme)

- o Acné, hirsutisme
- o troubles du cycle (de la simple aménorrhée jusqu'à l'infertilité)
- o Causes cortico-surréaliennes (SDHEA élevée) exemples : blocs enzymatiques, tumeur de la cortico-surrénale
- o Causes ovariques (SDHEA normale) exp SOPK : syndrome des ovaires poly kystiques (excès de E2 et des androgènes)

LES AMENORRHEES

Points importants

Aménorrhée = absence prolongée de règles.

Aménorrhée primaire chez la jeune fille de 17 ans ou plus qui n'a jamais eu ses règles

Aménorrhée secondaire chez la femme n'ayant pas eu ses règles depuis au moins trois mois (grossesse en 1) Dues à une perturbation d'un maillon de la chaîne hypothalamo-hypophyso-gonadique.

Interrogatoire + examen clinique + examens complémentaires = diagnostic étiologique

- Estradiol et de FSH + de la prolactine Important.
- Estradiol + FSH bas = hypothalamo-hypophysaire
- Taux élevé de FSH = insuffisance ovarienne.

Aménorrhées hypergonadotrophiques

Aménorrhées primaires: Agénésies ; absence d'ovaires dysgénésies ; syndrome de turner

Aménorrhées secondaires: ménopause précoce ; castration

❖ **Causes centrales hypophysaires:** Insuffisance hypophysaire gonadotrope isolée / Panhypopituitarisme: syndrome de SHEEHAN / Syndrome tumoraux d'origine hypophysaire.

❖ **Causes centrales hypothalamiques:** Anoréxie mentale / Dysplasie olfacto-génitale: Syndrome de DE MORSIER-KALLMAN

Célébrités hirsutes



❖ Syndrome tumoral d'origine hypothalamique

I. Aménorrhée primaire avec impubérisme :

1) Retard staturo-pondéral et pubertaire + déficit global des fonctions hypophysaires :

Tumeur hypothalamo-hypophysaire. Craniopharyngiome,

Adénomes hypophysaires: Adénome à prolactine ou Adénome non sécrétant (GH, ACTH)

Faire bilan de retentissement sur les fonctions hypophysaires (thyroidien, somatotrope, cortico-surrénalien et ADH).

Traumatisme crânien, arachnoïdite, méningite

2) Le déficit gonadotrope isolé :

Hypogonadisme hypogonadotrophique. Adénome hypophysaire

Syndrome de De Morsier-Kallman : rare ; = hypogonadisme ; + anosmie ; + grande taille chez les jeunes filles (pas soudure des cartilages de conjugaison).

3) Dysgénésie gonadique :

➤ Clinique: Impubérisme + anomalies du morphotype

➤ Diagnostic: Syndrome de Turner: Petite taille, Impubérisme, Dysmorphies ; Caryotype XO

➤ Bilan: Hypogonadisme hypergonadotrophique ; Estradiol effondré Gonadotrophines élevées (> 50 mUI/l)

4) Le retard pubertaire simple :

Plus fréquente et retenue une fois éliminées les autres causes.

II. Aménorrhée primaire sans impubérisme :Puberté normale + aménorrhée primaire.

1) Anomalies des organes génitaux : (Morphotype normal)

□ Causes: Absence congénitale de vagin . Syndrome de Rokitansky- Kuster = Absence d'utérus + de vagin.

□ Bilan: Hormones hypophysaires et estradiol normaux.

2) Syndrome de féminisation testiculaire :

Rare, apparition à la puberté de caractères sexuels secondaires + absence de pilosité pubienne ou axillaire.

□ Causes: mutations du gène codant pour le récepteur des androgènes sont à l'origine d'une insensibilité complète aux hormones mâles, chez des sujets aux sexes génétique et gonadique masculins.

□ Bilan: Testostérone haute, 2 à 3 X taux masculins; Estradiol hauts, entre 100 et 200 pg/ml ; LH haute, FSH normal ou peu élevé. Caryotype = 46 XY

3) Syndrome des ovaires polykystiques :

□ Clinique: Si aménorrhée primaire = syndrome des ovaires polykystiques de type I (trouble est primitif): spioménorrhée intense, anovulatoire, hyperandrogénie clinique (hirsutisme, acné), Gros ovaires lisses à l'examen clinique

Micropolykystiques en échographie.

□ Bilan: Androgènes élevés,(Δ4-A +++) ;Les taux de gonadotrophines sont dissociés : haut pour la LH, normal ou bas pour la FSH. Le test à la GnRH : réponse explosive de la LH.

4) L'hyperplasie congénitale des surrénales :

Si déficit complet et sévère: à la naissance ambiguïté sexuelle ± un syndrome de perte de sel, + 17 OH P4 élevée (si 21 hydroxylase) et composé S élevé (si 11 hydroxylase).

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

III. Aménorrhées secondaires :

Penser en premier à la grossesse = +++ confirmation par bhCG .

1) Aménorrhées épiphénomènes

Au cours de Maladies générales (insuffisance rénale, cardiopathie, hépatopathie)

- **Endocrinopathie:** pathologies thyroïdiennes, pathologies surrénales (maladie d'Addison , hypercorticisme)

2) Origine utérine : (synéchies utérines)

Après processus infectieux (tuberculose, endométrite à germes banals) , Ou traumatique (curetage abrasif).

Bilan hormonal normal .

3) Origine ovarienne

a) Insuffisance ovarienne

Aménorrhée secondaire + bouffées de chaleur.

- **Causes:** Antécédents de radio- ou chimiothérapie. Ménopause précoce: (épuisement du capital folliculaire ovarien) : Dysgénésie gonadique (mosaïque du caryotype), Ovarite auto-immune avec anticorps anti-ovaires Syndrome de Résistance des Ovaies aux Gonadotrophines.
- **Bilan:** Oestradiol effondré et FSH très haut

b) Syndrome des Ovaies Polykystiques :

Responsable d'une aménorrhée primaire, ou d'une aménorrhée secondaire, (spioménorrhée) + hyperandrogénie + surcharge pondérale. Due à une anomalie du rapport FSH/LH, au profit de LH,

Associé à d'autres causes :Cause locale (endométriose),Générale (variation pondérale), Endocrinienne (hyperprolactinémie , hyperthyroïdie, syndrome de Cushing, hyperplasie bilatérale des surrénales) ; Médicamenteuse (hyperprolactinémiant, certaines micropilules progestatives)

c) Tumeur ovarienne virilisante :

Hyperandrogénie (acné, hirsutisme) + aménorrhée secondaire chez une femme jusqu'à là bien réglée.

- **Bilan:** Testostérone : souvent supérieurs à 1,5 ng/ml (Nle entre 0,2 et 0,4 ng/ml). Gonadotrophines effondrés, Grandes quantités de D4- androstenedione

4) Origine hypophysaire :

a) Causes tumorales :

(mécanisme peut en être mixte, à savoir l'existence d'une insuffisance gonadotrope liée d'une part au volume tumoral et d'autre part à l'hypersécrétion d'une hormone)

Hyperprolactinémies adénomes à prolactine

D'autres adénomes les adénomes non sécrétants ou ceux responsables d'une maladie de Cushing.

b) Causes non tumorales :

Adénomectomie hypophysaire (insuffisance gonadotrope)

Insuffisance gonadotrope liée à une nécrose hypophysaire (syndrome de Sheehan) ou traumatisme

- **Bilan:** panhypopituitarisme. Hormones périphériques Basses

Autres causes non tumorales :

➤ **Traumatique:** (section de la tige)

➤ **Chirurgicale:** après exérèse d'adénome hypophysaire

➤ **Infectieuse:** arachnoïdite, séquelles de méningite

➤ **Infiltration de la base:** sarcoïdose, réticulose X...

5) Origine hypothalamique dite "psychogène"

Aménorrhées survenant chez une jeune fille bien réglée (anorexie mentale, traumatisme affectif, entraînement physique intensif).

- **Bilan:** Oestradiol effondrés ; Gonadotrophines effondrés. La réponse au test à la LH-RH est nulle.

Le mécanisme : encore discuté mais l'existence d'un stress à l'origine d'une hyperstimulation du CRF et ensuite de b-endorphine, inhibiteur de l'ovulation, est le mécanisme le plus probable.

6) Aménorrhée post-pilule

Quand les règles ne sont pas survenues trois mois après l'arrêt d'une pilule. Eliminer une grossesse.

- **Bilan:** Faire prolactine (hyperprolactinémie préexistante à la prise de la pilule et masquée pendant la prise de celle-ci). L'hyperprolactinémie représente 25% des aménorrhées post-pilule. Si absence d'anomalie hormonale = simple inertie de l'axe gonadotrope;

Syndrome de Stein –Leventhal ou SOPK :

Ce syndrome est caractérisé par un rapport LH/FSH > 2, aménorrhée succédant à la spioménorrhée (allongement progressif de la période qui sépare les règles)

Hyperandrogénie : acné, séborrhée, hypertrichose. Des ovaires lisses augmentés de volume. Syndrome métabolique

- Biologie:** testostérone augmentée Delta 4androstene dione augmenté LH augmenté, FSH normal, test LHRH : LH explosive

Hyperprolactinémie :

Chez la femme, une hyperprolactinémie est une cause d'aménorrhée et d'anovulation. Cause d'infertilité dans 25% des cas.

○ Au cours de la Folliculogénèse : inhibition de l'induction de l'aromatase provoquée par la FSH entraîne une diminution de l'estadiol et de la LH.

○ Au cours de la Phase lutéale: diminution de l'estadiol et de la progesterone.

○ Au niveau hypothalamique : affecte la sécrétion de la GnRH

Galactorrhee n'est pas un signe obligé de l'hyperprolactinémie.

Chez l'homme, l'hyperprolactinémie peut s'accompagner d'une perte de libido et d'impuissance mais non d'infertilité.

- Causes:** Prolactinome ; Troubles du système nerveux central Hypothyroïdie primaire Médicaments anti – dopaminergique

