

LES HORMONES SEXUELLES FEMELLES



Université Djilali Liabes
Faculté de médecine
Département de médecine
2ème année (2021/2022)

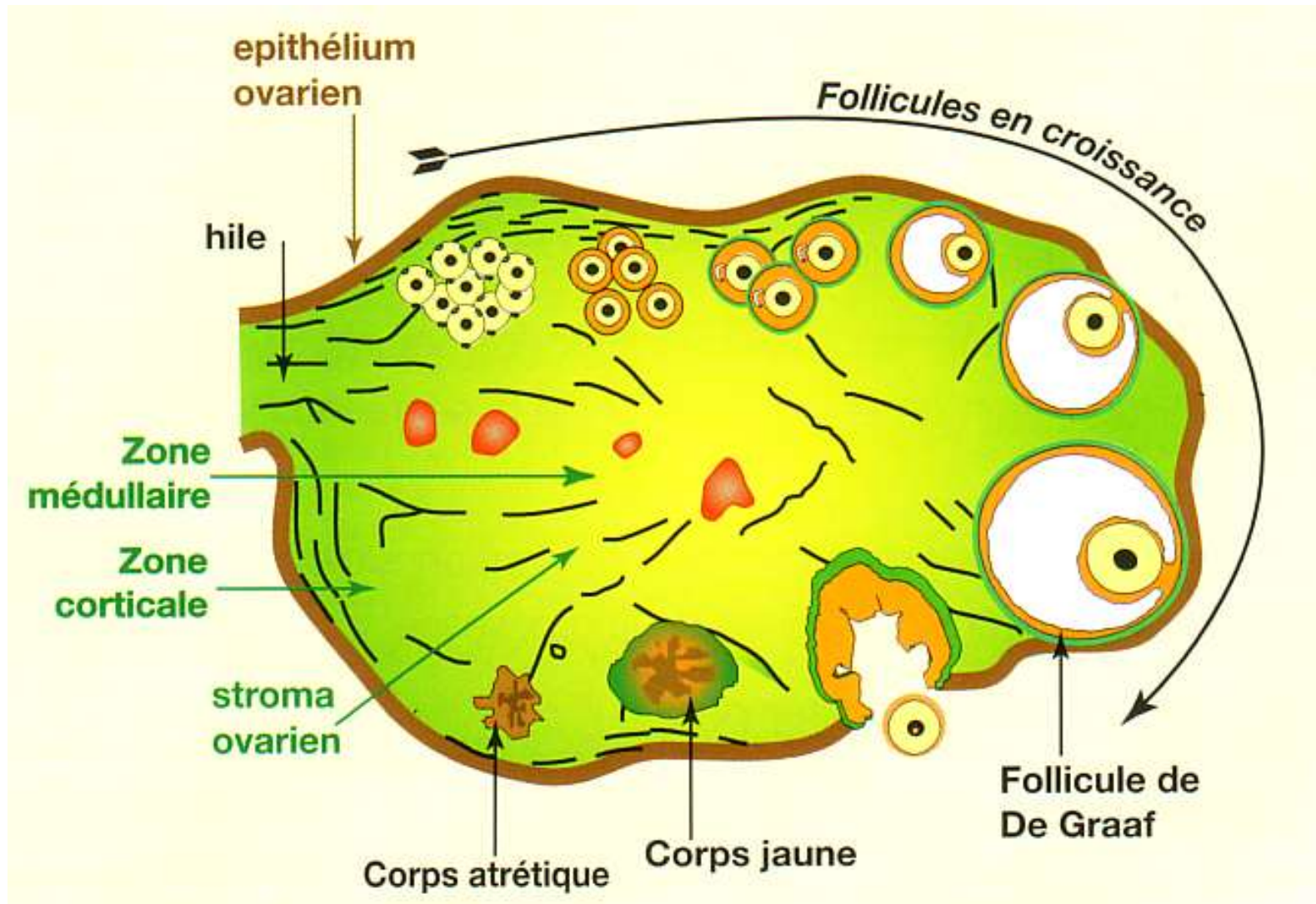
LES HORMONES SEXUELLES FEMELLES

- On appelle hormones sexuelles femelles: les hormones synthétisées par les ovaires.
- Deux grands types d'hormones "femelles" :
 - les œstrogènes
 - la progestérone
- Ces 2 types d'hormones sont synthétisées en des périodes déterminées selon un cycle appelé **cycle menstruel**

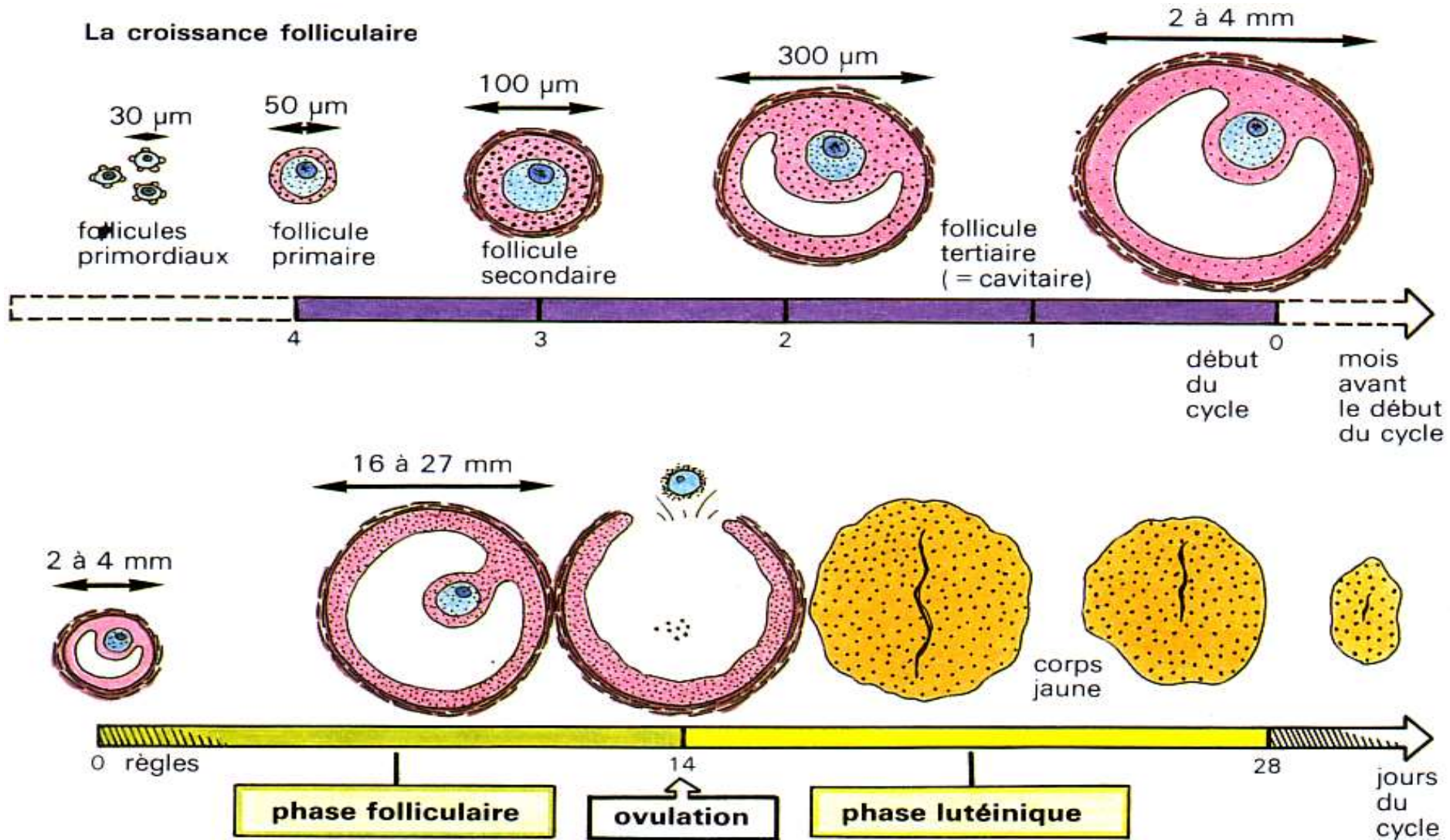
Les divers temps de la vie génitale

- 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%)

Les ovaires

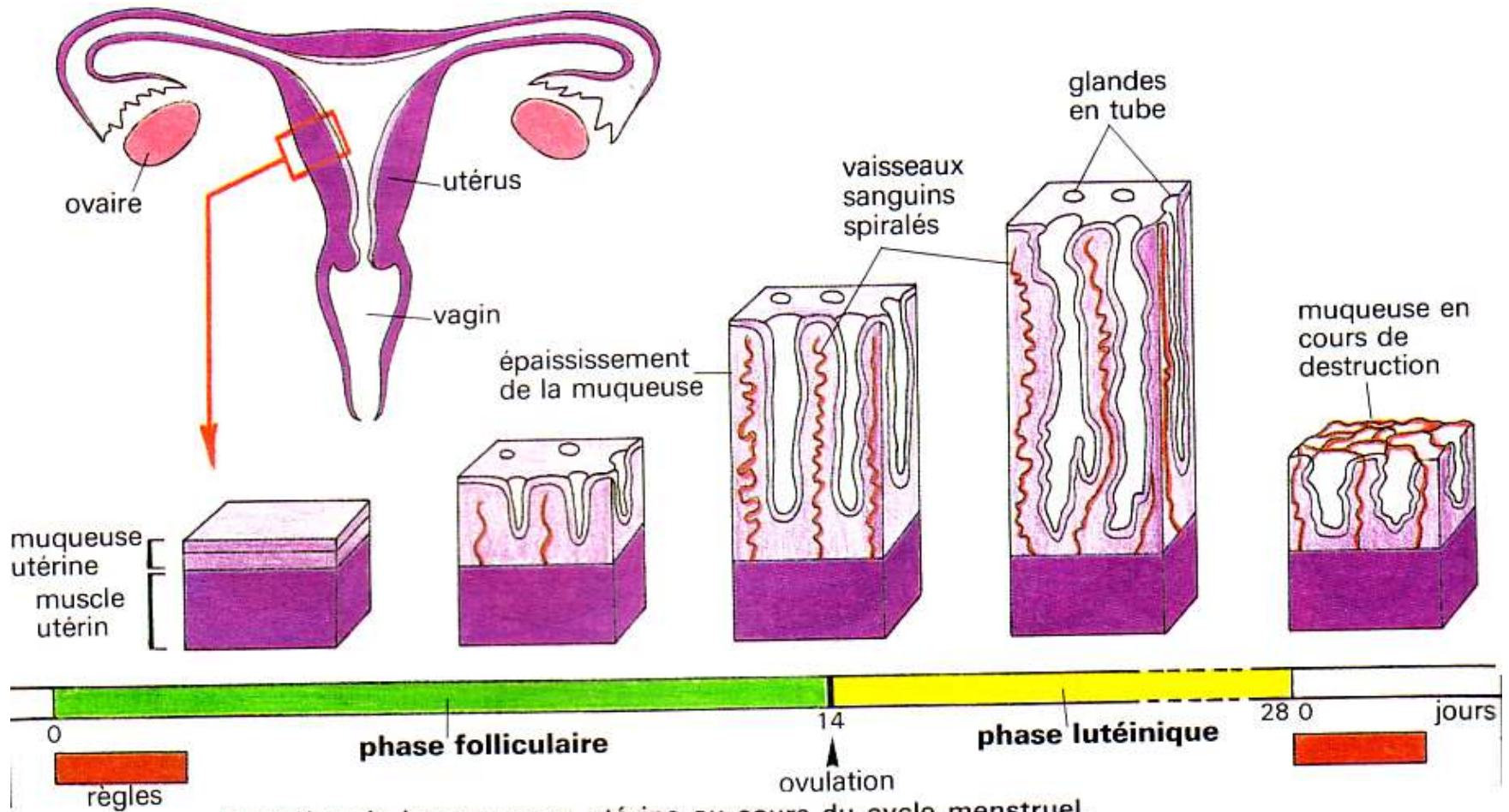


Cycle ovarien



- Les ovaires produisent des ovules de manière cyclique (cycle ovarien).
- Ce cycle de 28 jours est séparé en deux parties par l'ovulation.
 - La phase prè-ovulatoire est la phase folliculaire
 - La phase post-ovulatoire est la phase lutéale.
- L'ovocyte se développe dans un follicule ovarien dominant pendant la phase folliculaire
- Le corps jaune apparaît puis dégénère (s'il n'y a pas de fécondation) pendant la phase lutéale.

Cycle menstruel



Evolution de la muqueuse utérine au cours du cycle menstruel.

Cycle menstruel

- Témoin direct de l'intégrité de l'axe gonadotrope (SNC, hypothalamus, hypophyse, ovaires) et tractus génital (utérus, vagin) donc de l'axe reproductif féminin qui se termine par les menstrues.
- La menstruation = hémorragie utérine (élimination de l'endomètre nécrosé) se produit à ± 14 jours après l'ovulation, en absence de fécondation et de nidation.

Cycle menstruel

- Phase folliculaire (1er jour des règles jusqu'au pic de LH) subdivisée en 2 parties
 - Phase folliculaire précoce : sélection du follicule dominant (environ 5 jours)
 - Phase folliculaire tardive: J6- J13
- Phase péri-ovulatoire: 36 h / J14
- Ovulation: J14
- Phase lutéale ou phase post-ovulatoire : 15- J28

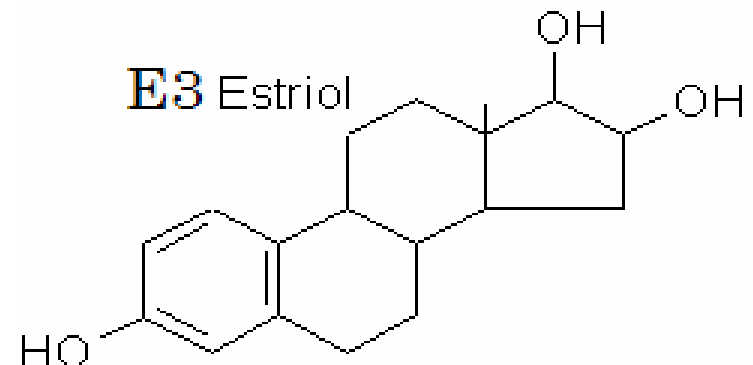
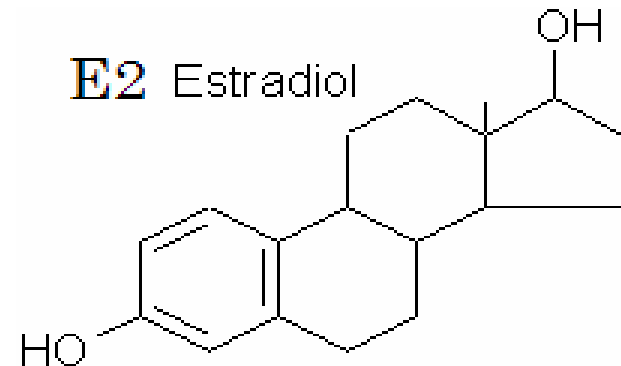
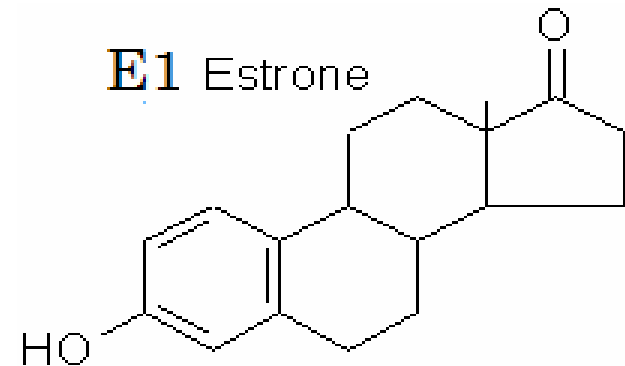
Durée du cycle: 24-35 jours

Durée de la menstruation: 2-7 jours

Abondance de la menstruation: <80 ml

STRUCTURE DES ESTROGENES

- Les œstrogènes = 3
- Effet biologique (même concentration)
 - $E1 > E2 > E3$
- E2 peut être converti réversiblement en E1.



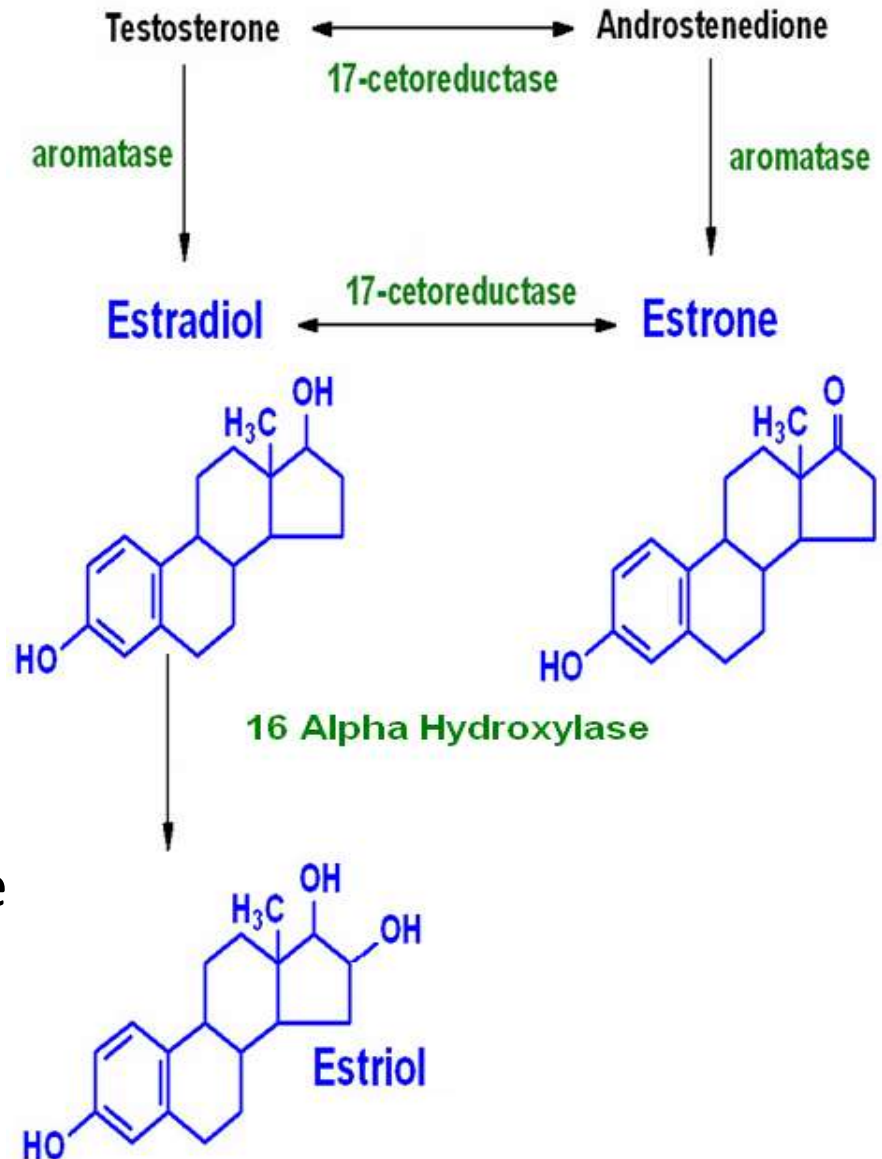
Les estrogènes

BIOSYNTHESE

- Synthèse dans les ovaires et le placenta
- Cholestérol → synthèse des androgènes → Aromatisation du cycle A (aromatases dans les microsomes)
- Action de l'aromatase :
 - Androstènedione → estrone
 - Testostérone → estradiol

CATABOLISME

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



Caractéristiques des estrogènes

□ Estradiol, E2 ou oestradiol

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

Caractéristiques des estrogènes

- **Estrone**, E1 placentaire,
Non véritable hormone ovarienne (sécrétion faible).
 - Chez la femme en âge de reproduction,
 - Conversion enzymatique de l'androstènedione
 - Chez la femme ménopausée et chez l'homme:
 - E1 et son sulfate: principal œstrogène circulant.

- **Estriol**, E3 Chez la femme en âge de reproduction:
Faibles concentrations.
Hydroxylation hépatique de l'E1 et de l'E2.
 - Au cours de la grossesse,
 - Quantité massive :
 - Synthétisé par l'unité foeto-placentaire.

ROLES DES ŒSTROGENES

□ E2 (chez la femme):

- Action sur le tractus génital femelle: maturation des organes génitaux et apparition des caractères sexuels secondaires femelles avec effet mitotique sur la muqueuse utérine et le sein,
- Au niveau de l'endomètre, elles induisent une augmentation de l'épaisseur
- Au niveau du myomètre, elles augmentent la puissance et la fréquence de la contraction
- Au niveau du col utérin, apparition de la glaire cervicale
- Sur les glandes mammaires, ils agissent sur la croissance des canaux galactophores
- Action métabolique générale :
 - Augmentation de la fixation du calcium :
 - Minéralisation de l'os.
- Effet rétrocontrôle (positif et négatif) sur la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires.

ROLES DES ŒSTROGENES

□ E1:

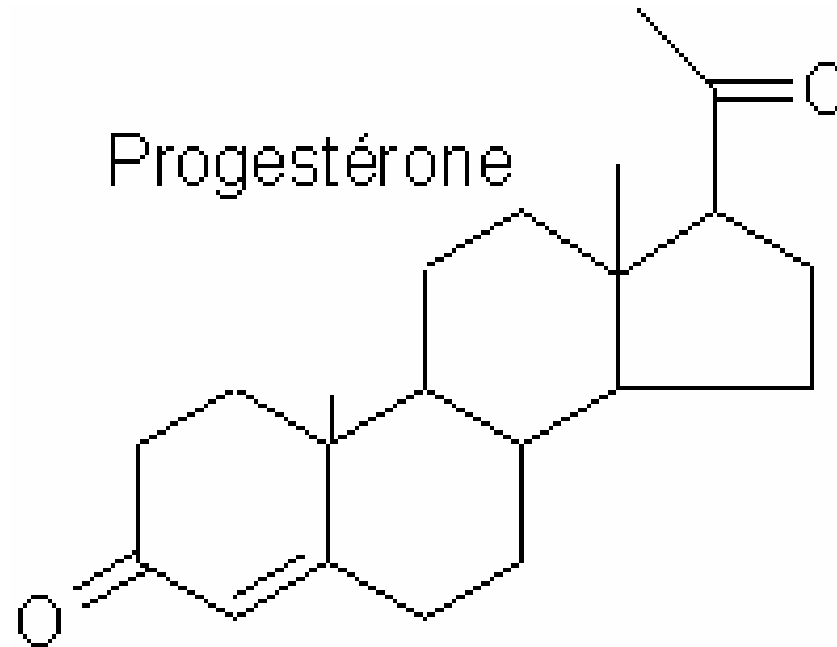
- fonction biologique spéculative mais possible effet régulateur qu'exercerait la conversion de l'E1 en E2 pour ajuster le degré d'estrogénisation.

□ E3 :

- rôle biologique inconnu.

LA PROGESTERONE

- STRUCTURE



LA PROGESTERONE

BIOSYNTHESE

- Précurseur des hormones stéroïdes = P4.
- Arrêt à ce stade dans les cellules du corps jaune.
- Chez la femme en âge de reproduction non enceinte
 - ovaire
- Chez la femme enceinte
 - Au début de la grossesse (inf. à 12 semaines)
 - corps jaune (ovaire)
 - Après 12-14 semaines
 - Placenta.
- Chez l'homme ou la femme ménopausée,
 - Surrénale

CATABOLISME

- P4 → Dihydrodérivé et tétrahydrodérivé:
 - Prégnanediol
- 17 OH P4 → Héxahydrodérivé:
 - Prégnanetriol
- Dérivés présents dans les urines.

Rôles de la progestérone

- Agit sur l'utérus en transformant la muqueuse utérine préstimulée par l'E2 en une muqueuse sécrétoire (elle forme la dentelle endométriale) capable d'accueillir un œuf fécondé (apte 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.



Autres stéroïdes synthétisés

L'ovaire secrète aussi:

- La 17 OH P4: sa courbe de sécrétion suit celle des œstrogènes.
- Des androgènes:
La Δ^4 androstenedione et la testostérone

Peptides synthétisés par l'ovaire

- Sont très nombreux et sont impliqués dans la maturation folliculaire.
- Parmi ces facteurs, on peut citer:
 - Des cytokines
 - Interleukine-1b, le TNFa
 - Des facteurs de croissance
 - L'IGF-1 et l'IGF-2 avec leurs protéines porteuses (IGFBPs)
 - L'EGF, le TGF- β , le FGF-2
 - Des peptides synthétisés par la granulosa
 - L'hormone anti-müllérienne (AMH).

Régulation

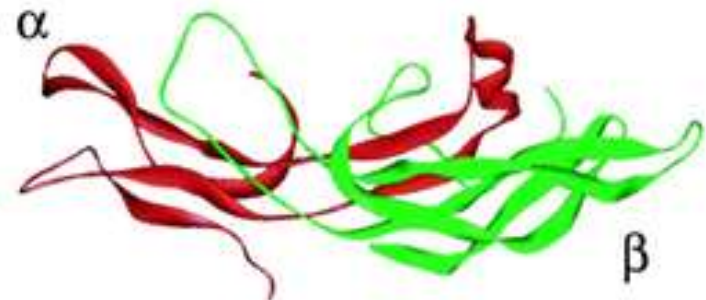
□ La libération d'estradiol et progestérone:

- Sous la dépendance des gonadotrophines hypophysaires, **FSH** et **LH**
- Qui sont 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.

L'Hormone Folliculostimulante, FSH

Structure

- Glycoprotéine, PM= 30 000 d (hypophyse).
- Hétérodimère: composée de 2 sous-unités : α et β .
 - α (89 aa) commune (FSH ,LH, hCG, TSH)
 - β (118 aa) spécifique de l'hormone
- La synthèse et la sécrétion 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.



L'Hormone Folliculostimulante, FSH

Fonction principale :

- 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'Hormone Lutéinisante, LH

□ Structure

- Glycoprotéine, PM : 30 000 d .
- Hétérodimère , 2 sous-unités : α et β .
 - α (89 aa) commune.
 - β (115 aa) spécifique

□ Synthèse et sécrétion de LH sous contrôle de régulateurs tels que:

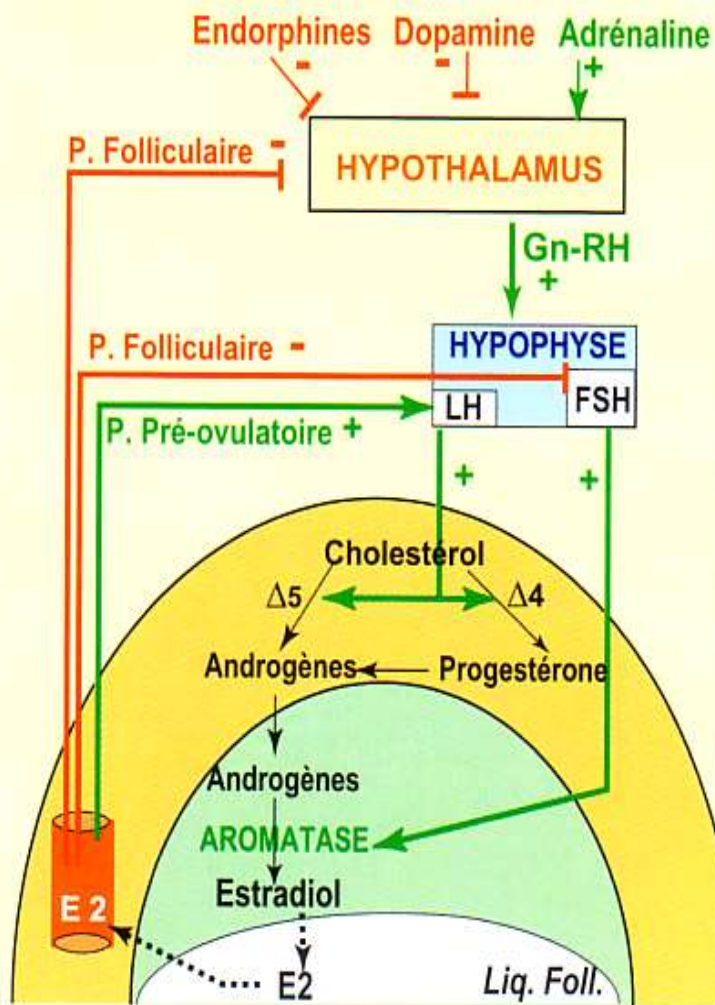
- La GnRH (gonadotropin releasing hormone d'origine hypothalamique)
- Les œstrogènes ovariens.

L'Hormone Lutéinisante, LH

□ Fonctions principales :

- Promouvoir la synthèse des androgènes par les cellules thécales de l'ovaire
- Déclencher l'ovulation (par stimulation d'une cascade d'enzymes protéolytiques conduisant à la rupture de la membrane basale du follicule)
- Maintient du corps jaune au cours du cycle menstruel et augmente la synthèse de progestérone

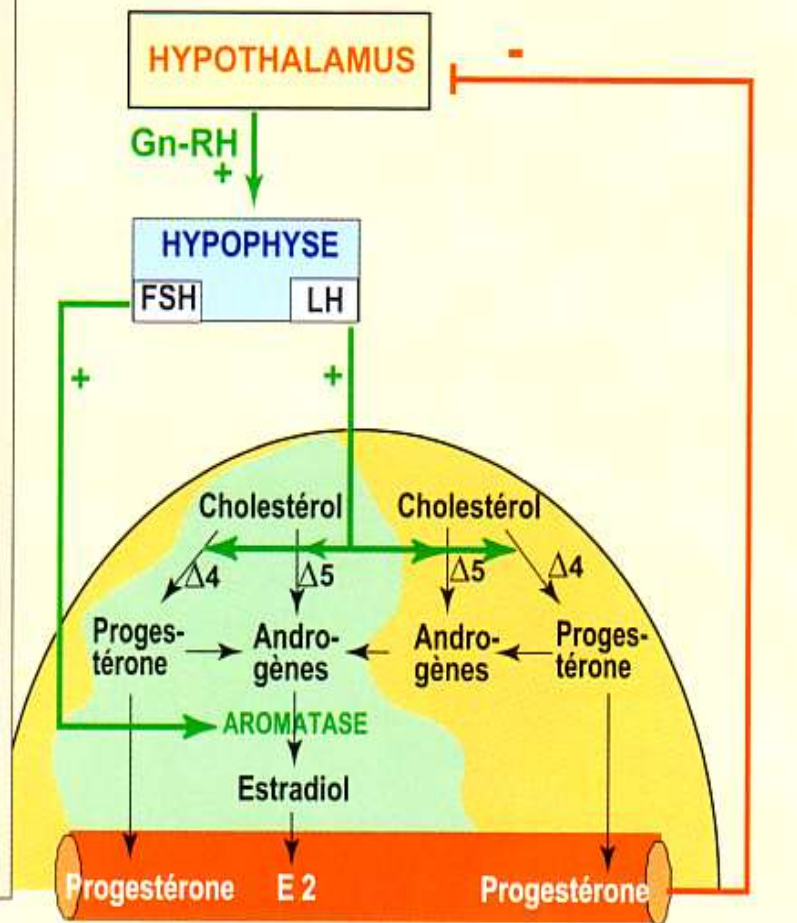
PHASE FOLLICULAIRE



Thèque interne Granulosa

PHASE LUTEALE

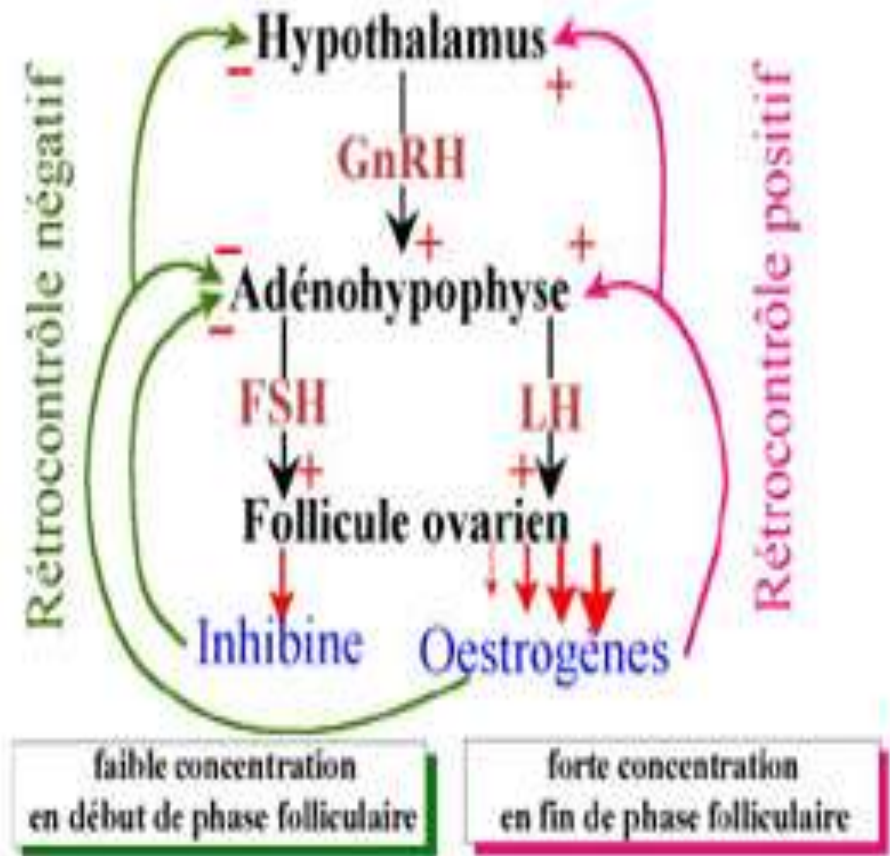
OVULATION



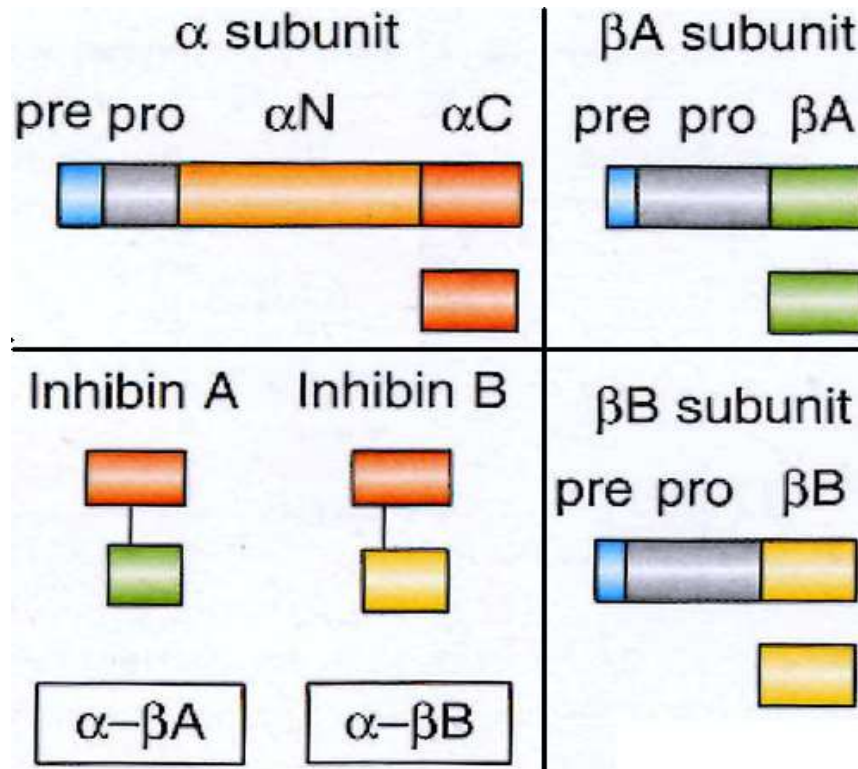
Grandes cellules Petites cellules

Pendant la phase folliculaire.

- La FSH provoque la libération d'inhibine aussi par le follicule (granulosa)
- L'inhibine agit négativement sur l'adénohypophyse afin de réduire la libération de FSH, pendant toute la phase folliculaire.



Les Inhibines

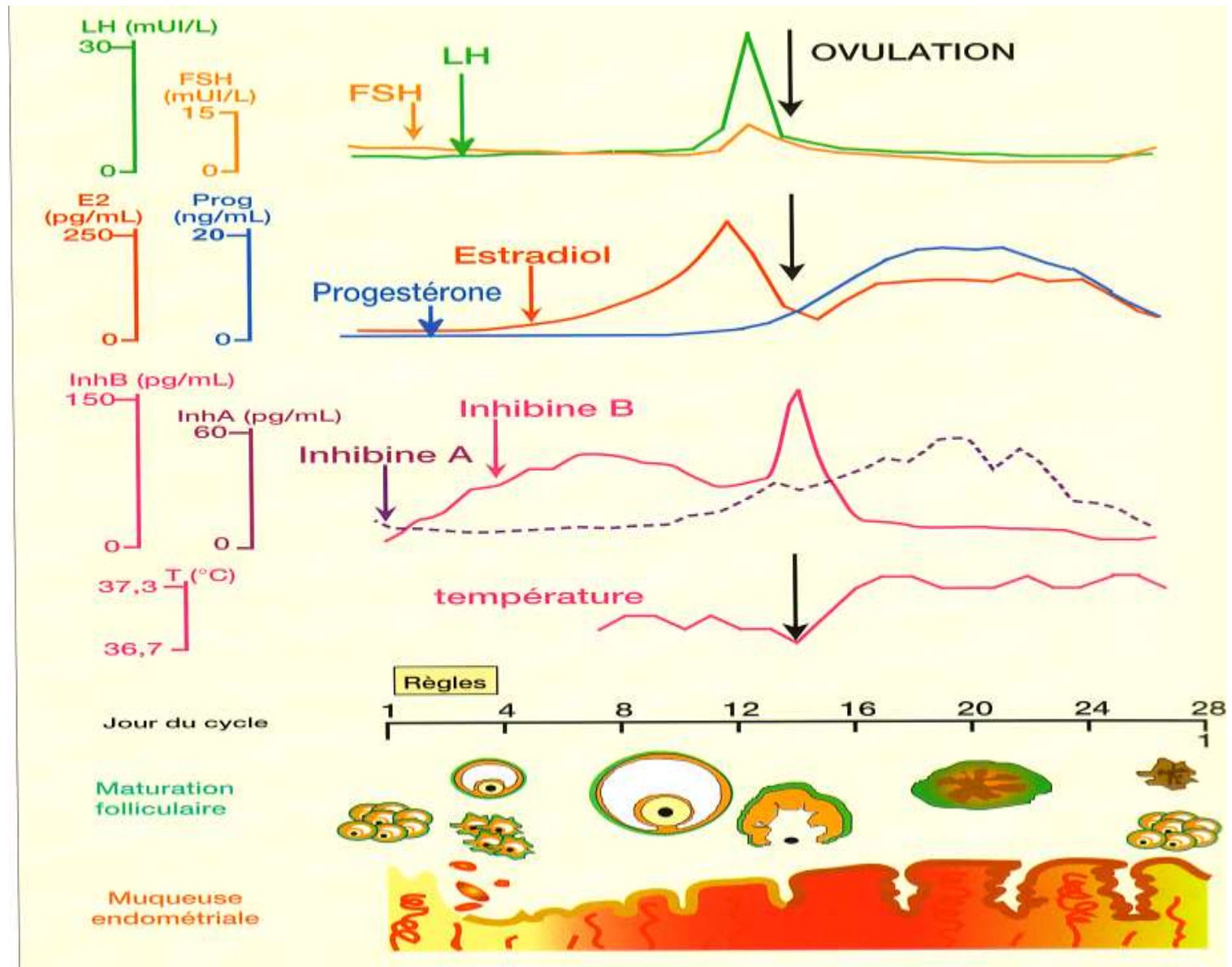


- Les Inhibines sont des glycoprotéines hétérodimériques constituées de deux chaînes, α et β, liées par un pont disulfure.
 - La chaîne β A est spécifique de l'Inhibine A (Inh A)
 - La chaîne β B est spécifique de l'Inhibine B (Inh B).
- La chaîne α est commune à l'Inh A et à l'Inh B.

Les Inhibines

- L'Inhibine A et l'Inhibine B sont présentes dans le sérum sous différentes formes issues d'un clivage protéolytique plus ou moins complet de leur précurseur.
- Leur masse moléculaire peut varier de 32 à 105kDa.
- L'Inhibine B est synthétisée au cours de la phase folliculaire précoce par les cellules de la granulosa des petits follicules en croissance de moins de 8 mm.
 - C'est la raison pour laquelle son évaluation est prescrite dans le cadre de la mesure dite de la «réserve ovarienne».
- L'Inhibine A est synthétisée par les cellules de la granulosa du follicule dominant et par les cellules de la granulosa lutéinisées (corps jaune).

Variation des hormones au cours du cycle menstruel



A retenir

- Les androgènes sont produits sous l'influence de la LH par les cellules thécales (follicule)
- Leur conversion en E2 a lieu dans les cellules de la granulosa grâce à l'aromatase.
- L'activité de l'aromatase dépend de la FSH.
- Une sécrétion harmonieuse de l'E2 dépend des 2 gonadotrophines hypophysaires.
- C'est le pic de LH à mi-cycle qui, en plus d'induire l'ovulation, provoque des changements biochimiques et phénotypiques des cellules de la granulosa, connus sous le nom de lutéinisation.

A retenir

- La lutéinisation des cellules de la granulosa les rend capables de produire de la P4.
- La P4 n'est mesurable qu'à partir du pic de LH, elle est produite essentiellement par le corps jaune.
- 2 mécanismes principaux conditionnent l'intégrité du cycle menstruel
 - Le pic préovulatoire d'estradiol à l'origine du pic ovulatoire de LH à mi-cycle
 - La lutéolyse du corps jaune au 14^{ème}
- Toute perturbation d'un maillon de cette chaîne peut entraîner une aménorrhée.

Exploration

A series of horizontal lines in teal and light blue colors, some solid and some dashed, extending across the bottom of the slide.

DOSAGES

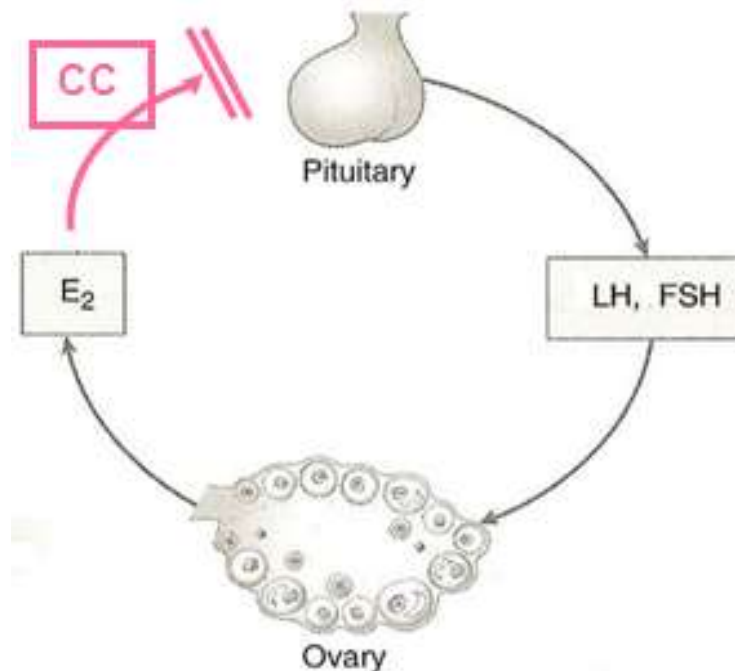
Par RIA ou Chimiluminescence

Paramètre	Unité	Phase folliculaire	Pic ovulatoire	Phase lutéale	Ménopause	Homme	Enfant
FSH	mUI/ml	3,5- 12,5	1,70 - 7	4,7-21,5	25,6-134,8	1,5-12,4	0,2-3,80
LH	mUI/ml	2,4-12,60	14 - 95,60	1 - 11,40	7,7- 58,5	1,7 - 8,60	0,2 -1,40
Pg	ng/ml	<0,15-1,1	-	1,5- 22,6	-	0,15-0,52	-
E2	pg/ml	24,5 - 195	66,1- 411	40 - 261	24,5	11 - 42,9	< 10 - 36

Les dosages (prélèvements) se font entre le 2eme et le 5 jours après le début du cycle.

Le test au Clomid®: Principe

- Explore l'axe gonadotrope.
- Nécessite que le rétro-contrôle hypothalamique soit fonctionnel et que l'hypophyse ait la capacité de répondre à la stimulation par la Gn-RH.
- Le citrate de Clomiphène (Clomid®) antagonise le rétrocontrôle négatif de l'estradiol au niveau hypothalamique mimant une déplétion en estrogènes.



Le test au Clomid®: Principe

- Dès le 3^e jour de traitement, on a une élévation de la FSH et de la LH permettant une croissance folliculaire ovarienne avec production d'E2.
- Mais le plus souvent : recherche de la survenue d'une ovulation par lecture de la courbe ménothermique.
- Si un décalage thermique se produit : il est éventuellement possible d'apprécier l'activité sécrétoire du corps jaune par le dosage de la progestérone plasmatique.
- Sa principale complication est le développement multifolliculaire et le risque de grossesse multiple.

Le test au Clomid®: Principe

❑ Réponse positive :

- L'augmentation de la FSH et de la LH (respectivement 50 % et 85 % par rapport à la valeur basale) est suivie d'une ovulation puis d'un décalage thermique.
- L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien est fonctionnel.
- La fin du cycle est marquée par des règles.

❑ Réponse négative :

- Il n'existe aucune modification du taux des gonadotrophines, pas de décalage thermique, pas de règles.
- Il s'agit d'une insuffisance hypothalamique ou hypophysaire.

Le test à la LH-RH (ou à la GnRH)

❑ Principe

- Explore la fonction gonadotrope hypophysaire.
- teste la capacité de réponse de l'hypophyse à un apport exogène et ponctuel de Gn-RH.

❑ Résultats normaux

- La LH atteint son maximum entre la 15^{ème} et la 30^{ème} minute,
- La FSH atteint son maximum entre la 30^{ème} et la 120^{ème} minute.
- La FSH doit atteindre au moins 1,5 fois sa valeur de base et la LH 3 à 5 fois.

❑ Résultats anormaux

- Si la réponse est faible → insuffisance hypophysaire
- Si la réponse est explosive → pathologie ovarienne ou ménopause.

PATHOLOGIES

A series of horizontal lines in teal and light blue colors, some solid and some dashed, extending across the bottom of the slide.

1- La puberté précoce

- Bilan: FSH et estradiol comme chez l'adulte.
- Apparition d'une pilosité pubienne
- Début de développement mammaire chez une enfant âgée de moins de 7 ans
- Etiologie:
 - Tumeur hypothalamique,
 - Puberté précoce idiopathique

2- Les retards pubertaires = Aménorrhées

- Absence de signes cliniques de développement pubertaire à l'âge de 12 ans, et de règles à 15 ans.

