

CONTRÔLE ENDOCRINE

I. Chez l'Homme

A. Généralités sur les hormones

On retrouve tous les modes de régulations au sein du testicule:

- **Endocrine**: cellule de Leydig avec testostérone
- **Autocrine**: cellule de Sertoli avec les facteurs de croissance pour s'autoréguler
- **Paracrine**: communication Leydig-Sertoli grâce à la testostérone / communication Sertoli-cellules germinales pour réguler la spermatogenèse

Les hormones interagissent avec la cellule cible en se liant à un Rc spécifique localisé:

- **Sur la membrane plasmique** → hormone polypeptidiques ou glycoprotéine
- **Dans le cytoplasme** (RC nucléaire) → hormones stéroïdiennes

B. Régulation hormonale sur le fonctionnement testiculaire

La fonction endocrine du testicule est portée par la cellule de Leydig. La formation de **testostérone par Leydig** est sous la dépendance de:

- **LH hypophysaire**
- **HCG** pendant la vie placentaire car il n'y a pas encore de sécrétion de LH pendant les 20-24 premières semaines de grossesse (permet la différenciation du tractus génital via la testostérone / du sinus urogénital et du tubercule via la DHT)

La testostérone agit: sur Leydig de façon **autocrine** (pour la croissance), sur Sertoli de façon **paracrine**, dans l'organisme de façon **endocrine** mais est également responsable d'un **retrocontrôle négatif**.

Lorsque le niveau de testostérone augmente, l'hypophyse arrête de sécréter la LH pour éviter une production excessive de testostérone.

L'hormone agit sur l'hypothalamus et régule ses sécrétions de GnRH de façon à les diminuer:

Trop de testostérone → inhibition des sécrétions de GnRH sur l'hypothalamus → **diminution** des sécrétions de LH par l'hypophyse → pas de surproduction de testostérone par Leydig

La **FSH** stimule la cellule de Sertoli.

Dans les sécrétions de Sertoli on retrouve l'**Inhibine**. Cette hormone est capable de **bloquer** la sécrétion hypothalamo-hypophysaire de GnRH et de FSH. Le but est de **réguler la spermatogenèse** pour ne pas avoir une production exagérée de cellules germinales.

La FSH, tout comme la LH, commence à être sécrétée durant la vie fœtale une fois seulement que l'hypophyse s'est différenciée (20-24 semaines de grossesse). La sécrétion de **FSH** est importante car elle permet la **multiplication des cellules de Sertoli**. Sans cette multiplication il n'y aurait pas suffisamment de spermatozoïdes à l'âge adulte.

La cellule de Sertoli se différencie plus précocement, car elle permet la sécrétion d'AMH nécessaire à la différenciation du tractus masculin mais elle ne rentre en multiplication qu'à partir du **3ème trimestre de grossesse**. On a alors un **pic d'hormone** jusqu'à environ **6 mois après la naissance** : c'est la **mini puberté**. Elle n'a pas d'intérêt particulier chez la fille mais est importante chez le garçon car elle **détermine le rendement de la spermatogenèse** à l'âge adulte.

Après ces 6 premiers mois, il n'y a plus du tout de sécrétion de LH et FSH car **l'hypothalamus s'est mis au repos: perte de pulsatilité de la GnRH**. Il faudra attendre la **puberté** avant d'observer une reprise du fonctionnement Sertolien et ainsi une entrée en méiose des cellules germinales. Le fonctionnement ne s'arrêtera plus jamais (contrairement à chez la femme).

C. Rôles de la testostérone et ses dérivés

Rôle de la **testostérone**:

- **Différenciation sexuelle**
- Développement des **caractères sexuels primaires et secondaires**
- Contrôle de la **spermatogenèse**
- Contrôle de la **trophicité des organes génitaux** via la réduction en DHT

La **DHT** est obtenue par réduction de la testostérone via la **5-alpha-réductase**.

Le système pileux est lié à la DHT (pas à la testostérone). Ce qui varie en fonction des individus, ce n'est pas la quantité de DHT mais la **réceptivité à la DHT**. En fonction du capital génétique, les récepteurs sont plus ou moins sensibles à la DHT. Plus le récepteur est sensible, plus l'individu aura de poils. C'est le cas aussi chez la fille de part la sécrétion d'androgènes au niveau de l'ovaire et de la surrénale.

La **testostérone** est également capable de **s'aromatiser en oestradiol**. L'intérêt est dans la détermination et le maintien de la masse osseuse.

Les **œstrogènes**:

- Soudent les cartilages de conjugaison
- Ont un effet important sur le système cardio-vasculaire
- Ont un effet sur la croissance de la prostate
- Si on a un excès on peut avoir une **gynécomastie** = bougon mammaire qui se développe par excès de testostérone transformée en oestradiol

II. Chez la Femme

A. Ontogénèse

Gonade primitive indifférenciée (4ème-6ème semaine de grossesse)

Elle est **bipotente**

Il y a trois éléments constitutifs :

- Le **blastème mésonéphrotique** colonisé par les cellules germinales primordiales extra-embryonnaires
- Les **canaux de Wolf**
- Les **canaux de Müller**

Elle se différencie à partir de la **5ème semaine de vie**.

La colonisation des cellules germinales suit exactement le même processus chez la fille et le garçon. La différence entre sexe masculin et sexe féminin débute après.

Chez la fille, on ne retrouve pas le gène SRY porté par le chromosome Y.

Par conséquent, on n'a pas de stimulation du développement des canaux de Wolf et pas de différenciation des cellules de Sertoli → pas d'AMH → pas de régression des canaux de Muller.

Pendant très longtemps on a cru que la différenciation se faisait par défaut chez la fille mais c'est faux car au moins 2 éléments sont indispensables à la bonne différenciation sexuelle féminine :

- **WNT4** : avec la voie de la bêta-caténine
- **FOXL2** : différenciation de l'ovaire

B. Contrôle endocrinien de la folliculogénèse

1. Niveaux de régulation

C'est long : environ **80/85 jours**.

- 1ère phase: peu ou pas dépendante des gonadotrophines: on n'a pas besoin de FSH ni de LH. Correspond à la croissance basale qui est l'augmentation de volume de l'ovocyte et du follicule. Il n'y a **aucune production de stéroïdes et pas d'oestrogène** en particulier. Ça dure à peu près **60/70 jours**. Ce qui veut dire que ça **commence au moins 3 cycles avant l'ovulation**. Progressivement, le follicule va passer du stade primaire à secondaire puis pré-antral et restera en pré-antral avant de démarrer le cycle ovulatoire.
- 2ème phase: c'est le **recrutement de la cohorte folliculaire**. Il est totalement **asynchrone**. À un moment du cycle, on va décider de faire démarrer la croissance terminale d'une cohorte de follicules. Ce démarrage est directement lié à la sécrétion de **FSH** avec la notion de **fenêtre de FSH** qui correspond à la première partie de la phase folliculaire.

- 3ème phase: c'est le **domaine de dominance ou de croissance régulée** où le follicule est capable de terminer sa croissance **indépendamment des gonadotrophines** donc indépendamment de la FSH pour aller jusqu'à l'ovulation.

La FSH a des récepteurs **uniquement sur la granulosa**. Son rôle va être dans la sélection de la cohorte folliculaire et dans la dominance du follicule ovulatoire.

Explication: on avait une cohorte asynchrone, à un moment donné on va décider de faire rentrer en croissance terminale **10 à 12 follicules**. Ceux-ci ont commencé leur croissance 60-70 jours avant. Leur croissance n'a pas été synchronisée, donc il y en a certains qui sont un peu plus avancé que d'autres. Néanmoins, **le corps va sécréter de la FSH qui va permettre à la granulosa d'avoir des récepteurs**. La granulosa va continuer à s'amplifier et une cohorte de follicules va grossir différemment.

La FSH c'est l'hormone de croissance du follicule qui va continuer à grossir.

7 jours après le début des règles: **baisse de la sécrétion de la FSH** volontaire par le corps. La FSH va diminuer à nouveau pour atteindre un taux relativement bas juste avant l'ovulation.

Le fait de ne plus apporter de FSH va faire que les follicules qui ne se sont pas suffisamment développés seront incapables de continuer puisqu'il faut avoir eu suffisamment de FSH pour passer au cap de follicules pré-ovulatoires.

Finalement, **un seul follicule** sera capable d'aller jusqu'à l'ovulation. Ceci est permis uniquement car la FSH commence à remonter en début de cycle et redescend avant l'ovulation: **fenêtre de FSH**.

Le follicule est capable de continuer car il va avoir des Rc à la LH. La LH a des Rc sur la thèque interne. La **LH** en agissant sur la thèque dans le follicule est responsable de la **synthèse d'androgènes**.

Les **androgènes** sécrétés au niveau de la thèque seront transformés en œstrogènes mais surtout, permettront de **réguler l'ovulation**. Sans ces androgènes, on n'aurait pas le phénomène de dominance et ni le phénomène ovulatoire complet.

Autre sécrétion: l'**AMH**, sécrétée pendant cette phase de croissance **entre le 1er et le 7ème jour**, permet de **mesurer le nombre de follicules en croissance**. **Ce ne sont que les follicules primordiaux et primaires qui sont capables de sécréter de l'AMH**.

On peut évaluer la réserve ovarienne d'une jeune fille en mesurant le taux d'AMH au niveau sanguin.

L'AMH a longtemps été considérée comme marqueur purement masculin mais c'est faux, elle est sécrétée par les follicules primaires et va marquer la réserve ovarienne.

2. Fonction endocrine de l'ovaire

Ce qui est produit en termes d'hormones au niveau de l'ovaire, ce sont les œstrogènes.

L'hormone principale est l'**œstradiol** (c'est le miroir de ce que l'on avait dans le sexe masculin avec la testostérone).

L'oestradiol (E2) permet:

- Le **développement des caractères sexuels secondaires** à la puberté (modification de la vulve, restauration de la trophicité vaginale, et apparition de la glande mammaire et son développement)
- Le **développement de l'endomètre** au cours du cycle (pour être apte à la nidation il doit subir une transformation après sa prolifération)
- Un **rétrocontrôle positif** sur la sécrétion de LH (ovulation).
Habituellement, on a un rétro contrôle négatif des oestrogènes sur l'hypophyse. C'est valable dans la phase folliculaire et dans la phase lutéale. Particularité: au moment de l'ovulation les oestrogènes entraînent un rétro contrôle positif sur l'hypophyse → décharge de LH → ovulation
À un moment où la concentration d'oestrogènes est suffisante dans le sang, on va stimuler l'hypophyse et non plus l'inhiber et on va entraîner ce pic de LH pour permettre l'ovulation.
La sécrétion des oestrogènes a lieu principalement pendant la phase folliculaire mais également au moment de la phase lutéale qui est moindre, sinon on ne pourrait pas avoir de maintien de l'endomètre
Dans la phase dite lutéale, après l'ovulation, on a plus de cellules de la granulosa, plus de cellules de la thèque mais on a des cellules lutéinisées par cette invasion vasculaire. **Ces cellules lutéales vont changer l'équipement enzymatique et ne vont plus sécréter des oestrogènes mais de la progestérone.**

La **progestérone** permet:

- Le **maintien et développement de l'endomètre** après l'ovulation: transformation de l'endomètre pour le faire devenir apte à la nidation et **verrouille la glaire cervicale** pour la rendre imperméable aux spermatozoïdes.
- La **trophicité de la glande mammaire**
Elle va augmenter la taille de la glande mammaire et surtout permet la différenciation terminale de la glande mammaire indispensable au moment de la lactation
- Rôle **utéro-relaxant** pour empêcher les contractions de l'utérus
- Rôle de **freinage de l'axe gonadotrope**, inhibe fortement la sécrétion de FSH et LH pour éviter une nouvelle ovulation et un nouveau recrutement folliculaire alors que le cycle n'est pas terminé

3. Mode d'action de la GnRH

1/2 vie extrêmement courte = 4-7 min → en 20 min on n'a plus de GnRH circulant

Sa sécrétion est pulsatile:

- **Début de phase folliculaire: 1 à 2 pulses par heure**
- **Fin de phase folliculaire et période pré-ovulatoire:** fréquence augmentée notamment au moment de l'ovulation
- **Phase lutéale:** ralentissement des pulses à **1 pulse/4h**, principalement lié à l'action de la progestérone

Particularité de GnRH:

- Si **sécrétion pulsatile** dans sa version habituelle : on a une sécrétion de FSH et de LH
- Si **sécrétion continue**: on a une saturation des récepteurs et donc, les récepteurs aux GnRH vont disparaître et les cellules vont devenir insensibles. Le fait d'avoir du GnRH en continu va inhiber la sécrétion de FSH et de LH
- Si **pas de FSH ni de LH**, on ne peut pas avoir de cycle menstruel ni d'ovulation donc pas de règles chez la fille et pas de spermatogenèse chez le garçon. Chez le garçon, on ne voit pas qu'il n'y a pas de spermatogenèse, cependant, chez la fille, on voit qu'il y a un retard ou une absence de règles

4. Mode d'action des gonadotrophines

FSH et LH: grosses glycoprotéines qui font entre 28 000 et 33 000 Da. Leur 1/2 vie est beaucoup plus longue que celle du GnRH:

- **1/2 vie FSH = 2-3h**
- **1/2 vie LH = 20-30 min**

Caractéristique:

Hétérodimère à 2 chaînes peptidiques avec une sous-unité α et une sous-unité β :

- **Sous-unité α** identique pour FSH, LH, TSH (qui va réguler la thyroïde) et hCG (sécrétée par le placenta)
→ permet la liaison au récepteur
- **Sous-unité β spécifique** → **responsable de la cascade moléculaire** sous-jacente

La sécrétion de LH est pulsatile: **pics sur 5h**

Rétrocontrôle par les hormones stéroïdes:

- Si taux **bas** d'E2 → **augmentation** de FSH et LH
- Si taux **élevé** d'E2 → **baisse** de FSH et LH pour éviter que le mécanisme s'emballe

Exception à ce rétrocontrôle: période péri-ovulatoire où l'oestradiol est capable de stimuler la sécrétion de LH pour entraîner l'ovulation

Fin du cours!

Dédi time:

Au temps passé sur ce cours :')

A vous même qui avez lu cette fiche

Au Pr. Chevalier

Courage pour ce semestre ❤️