

EXPLORATION DE L'AXE GONADOTROPE

Dr Fatou Cissé Ndiaye

Biochimie Médicale

Objectif

1. Définir l'exploration de l'axe gonadotrope
2. Citer au moins 5 hormones de l'axe gonadotrope
3. Décrire la variations des gonadotrophines au cours du cycle menstruel
4. Citer 5 tests explorant la fertilité chez la femme
5. Décrire le protocole et l'intérêt du test au GnRH dans la diagnostic des troubles pubertaires

Plan

I. GENERALITES

1. Définition
2. Intérêt
3. Rappels

II. HORMONES DE L'AXE GONADOTROPE

1. Au niveau hypothalamique
2. au niveau hypophysaires
3. Au niveau des ovaires
4. Au niveau des testicules

Plan

III. METHODES D'EXPLORATION

1. Étape pré analytique
2. Principe des dosages
3. Etude statique
4. Etude dynamique

IV. APPLICATIONS

1. Diagnostic des troubles pubertaires
2. Diagnostic d'hypofertilité
3. Suivi de la PMA

Généralités

1. Définition

Ensemble des moyens:

- Évaluation des fonctions de l'axe HHG
- Diagnostic des troubles associés

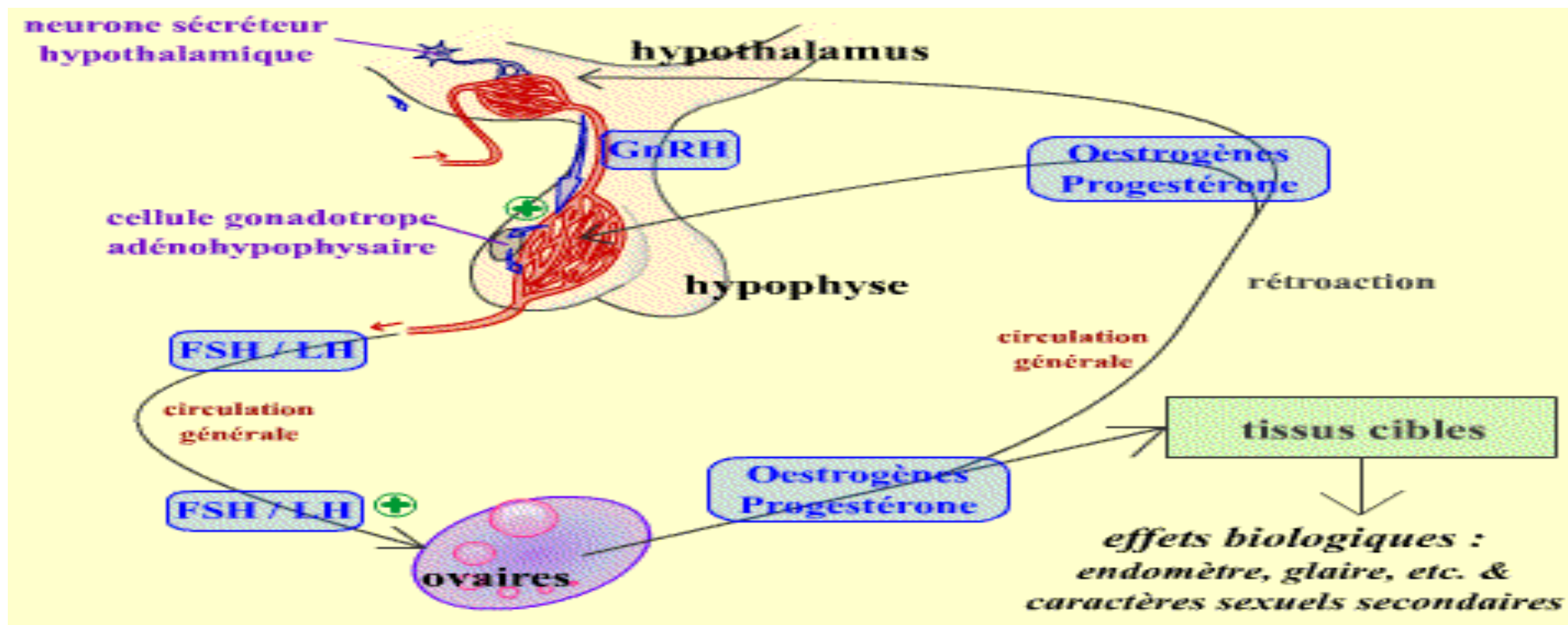
Généralités

2. Intérêt

- Fonctionnel: rôle important des hormones sexuelles
- Médical
 - adulte: stérilité
 - enfant: troubles pubertaires

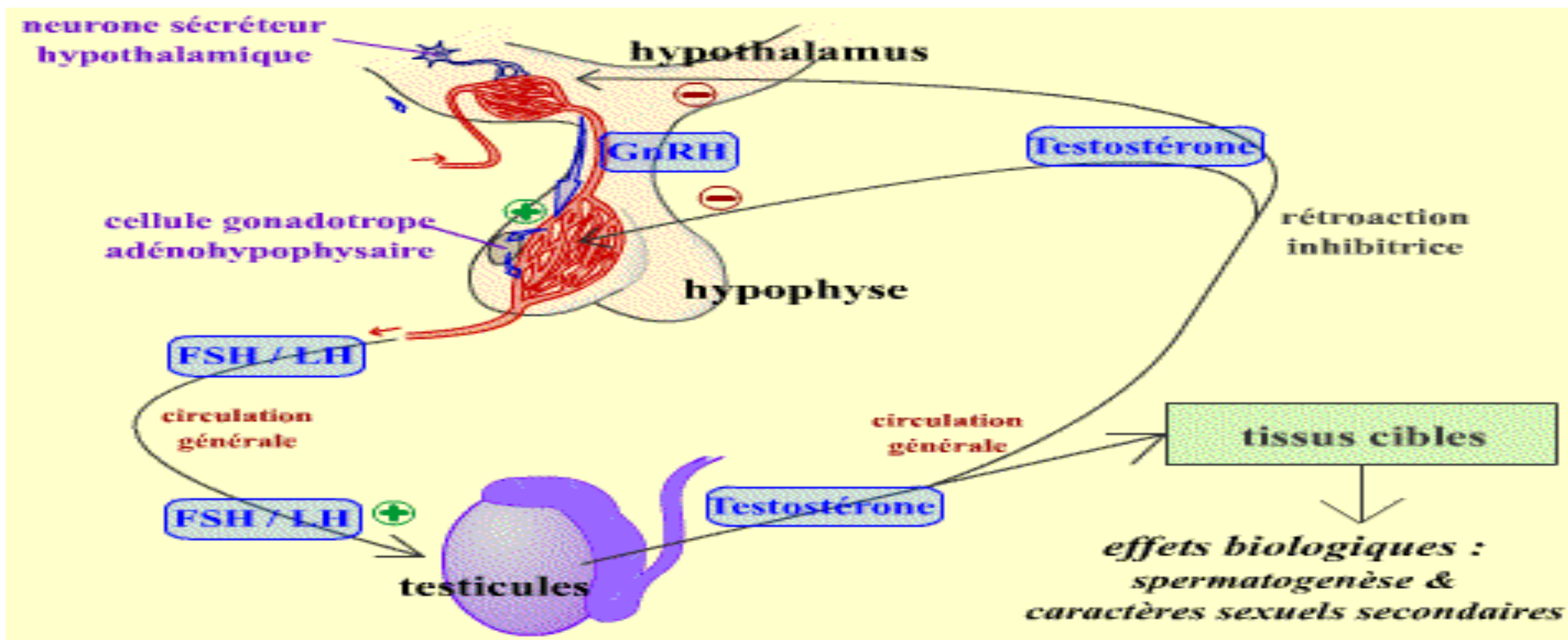
Généralités

3. Rappels



Généralités

3. Rappels



HORMONES DE L'AXE GONADOTROPE

1. HYPOTHALAMUS

❖ GnRH

- GnRH = LHRH = gonadoliberine = gonadoreline

- ***Nature***

Décapeptide

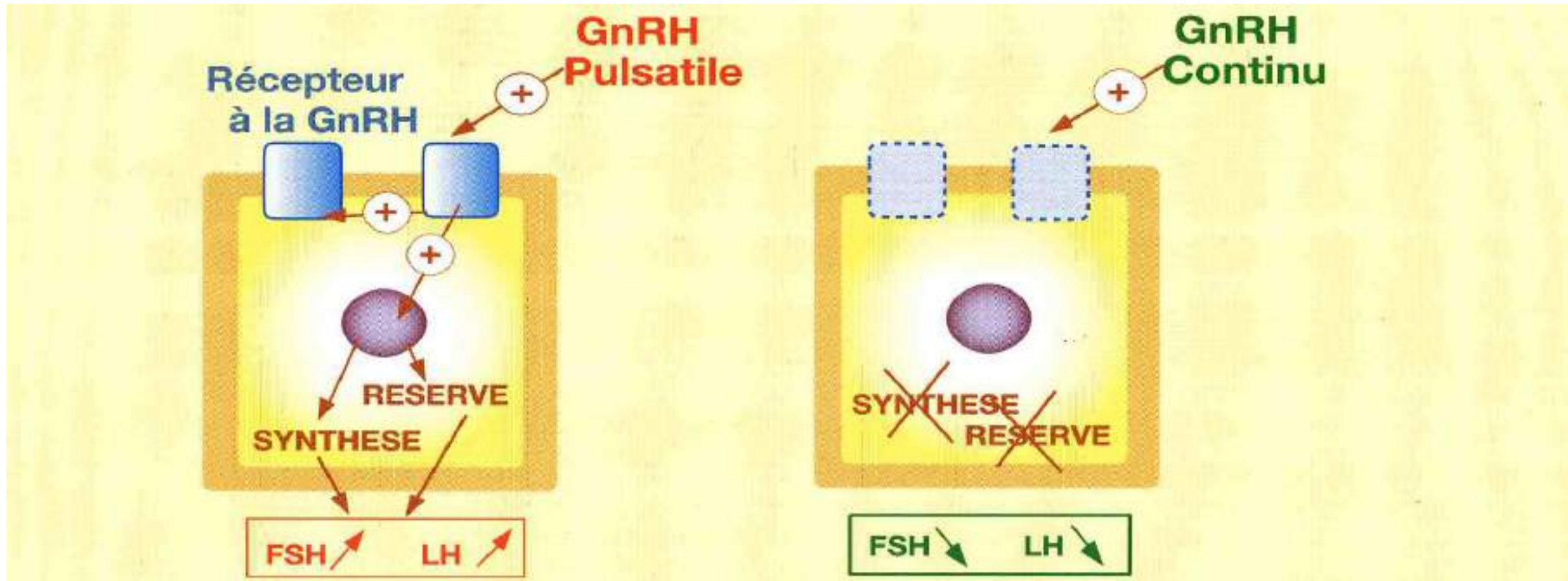
- ***Sécrétion***

Sécrétion pulsatile variable en fréquence et en amplitude au cours du cycle

$\frac{1}{2}$ vie = 4 -7 mn

HORMONES DE L'AXE GONADOTROPE

1. HYPOTHALAMUS



HORMONES DE L'AXE GONADOTROPE

2. HYPOPHYSE

❖ GONADOTROPHINES: FSH et LH

- FSH = follicle stimulating hormone
- LH = Luteinizing hormone
- ***Nature***

Glycoprotéines de 28000 et 33000 Da

Hétérodimères 2 chaînes peptidiques α et β

- Dissociation des 2 ss-unités = perte de l'activité biologique
- Chaîne β = spécificité immuno et biologique de l'hormone

HORMONES DE L'AXE GONADOTROPE

2. HYPOPHYSE

❖ GONADOTROPHINES: FSH et LH

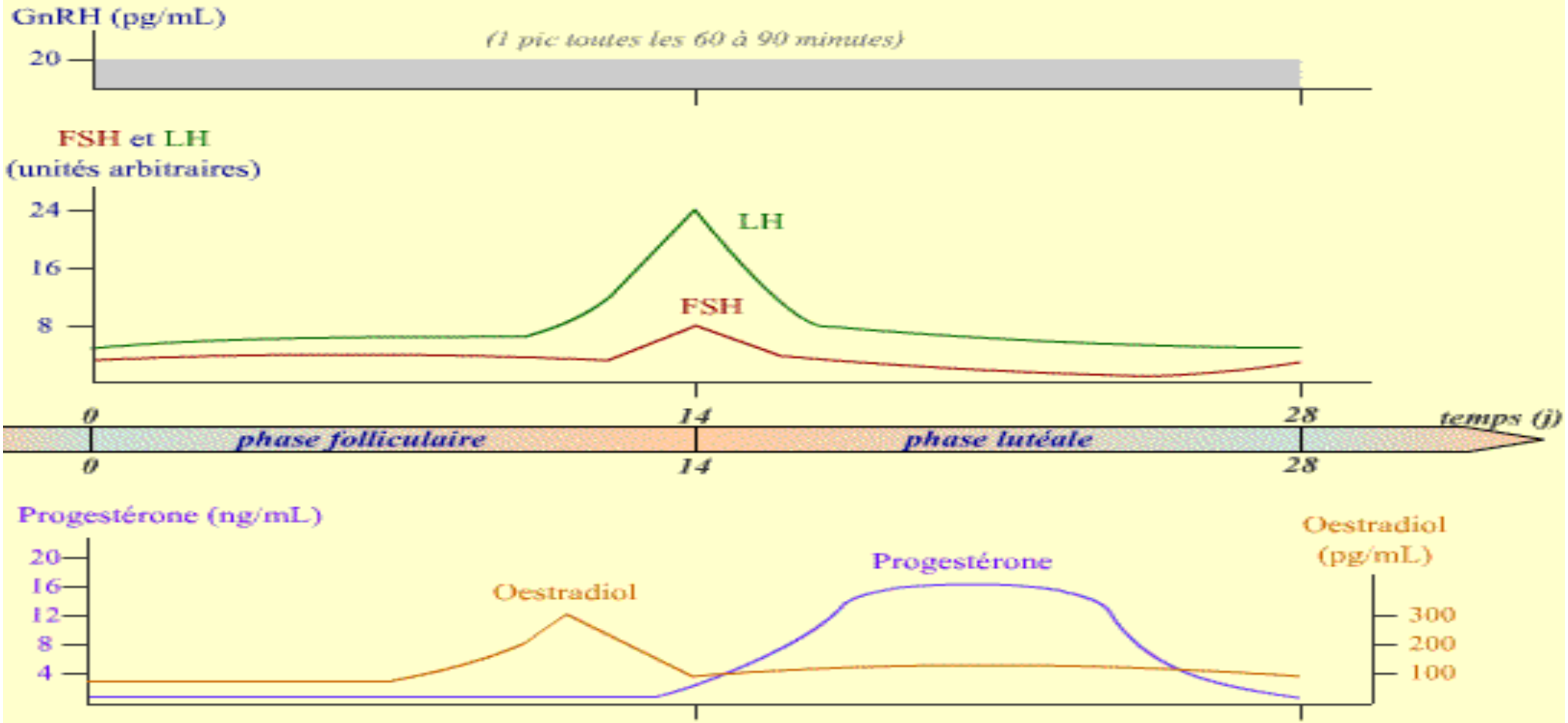
- *Sécrétion*

Stimulée par la GnRH

Rétrocontrôle par les hormones stéroïdes

Inhibition FSH par les inhibines

HORMONES DE L'AXE GONADOTROPE



HORMONES DE L'AXE GONADOTROPE

2. HYPOPHYSE

❖ GONADOTROPHINES: FSH et LH

- Demi-vie

$\frac{1}{2}$ vie FSH = 2-3 h jusqu'à 10h

$\frac{1}{2}$ vie LH = 20-30 mn

HORMONES DE L'AXE GONADOTROPE

2. HYPOPHYSE

❖ GONADOTROPHINES: FSH et LH

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'œstrogènes 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 testostérone◆ Parfois appelé ICSH chez l'homme (interstitial cell stimulating hormone)

HORMONES DE L'AXE GONADOTROPE

2. HYPOPHYSE

❖ PROLACTINE

- ***Nature***

Hormone peptidique, une seule chaîne de 198 AA en 3 boucles

- ***Sécrétion***

cellules lactotropes de l'hypothalamus

- contrôle inhibiteur : hypothalamus (dopamine)
- stimulée par : TRH, œstradiol à forte dose
- Sécrétion pulsatile, rythme nyctéméral
faibles variations au cours du cycle menstruel

HORMONES DE L'AXE GONADOTROPE

2. HYPOPHYSE

❖ PROLACTINE

- ***Demi-vie:*** 30mn
- ***Role***

Hormone lactotrope

Augmente tout le long de la grossesse,

Montée laiteuse après accouchement

Développement glande mammaire

HORMONES DE L'AXE GONADOTROPE

2. HYPOPHYSE

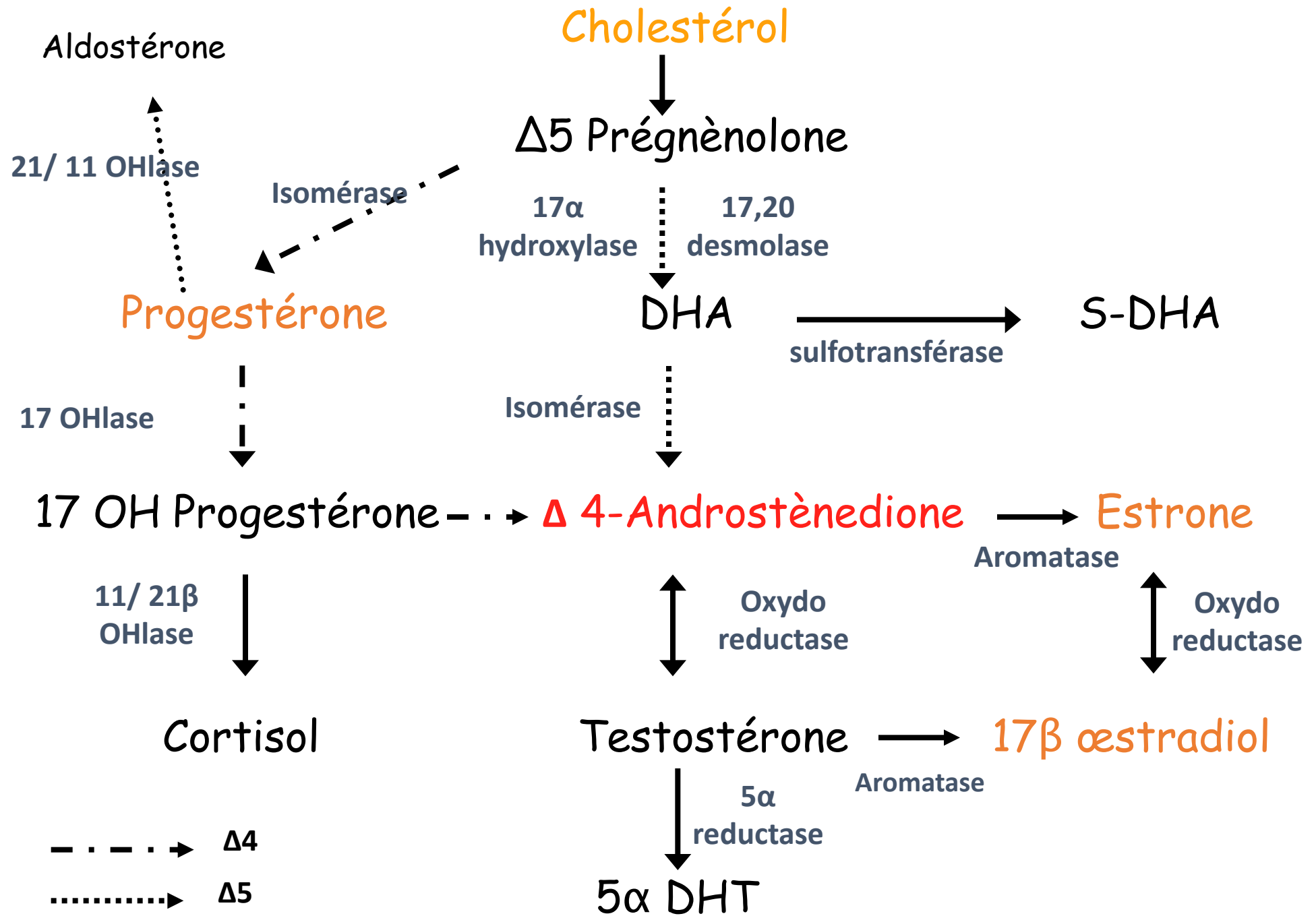
❖ PROLACTINE

- ***Demi-vie:*** 30mn
- ***Role***

Diminue la pulsativité de la GnRH (dysovulation) = amenorrhée
hypofertilité !

HORMONES DE L'AXE GONADOTROPE

3. HORMONES OVARIENNES



HORMONES DE L'AXE GONADOTROPE

3. HORMONES OVARIENNES

- Les androgènes
 - $\Delta 4, T$, synthétisées par le stroma ovarien et la thèque interne du follicule
 - DHT synthétisée à partir de la T au niveau de la peau
- Les oestrogènes
 - **Estrone** (E1) et **estradiol** (E2) secrétées à partir des androgènes sous l'action d'une aromatasase
 - Sécrétées à chaque étape du cycle par l'ovaire
 - Peuvent être sécrétées par le tissu adipeux
- Les hormones progestatives
 - **Progesterone et 17OHP**

HORMONES DE L'AXE GONADOTROPE

3. HORMONES OVARIENNES

❖ ESTROGENES

- Tractus génital → activité trophique
- Autres tissus: croissance, minéralisation osseuse, maturation squelettique, répartition gynoïde du tissu adipeux

HORMONES DE L'AXE GONADOTROPE

3. HORMONES OVARIENNES

❖ **PROGESTERONE**

- Optimise la muqueuse de l'endomètre pour la nidation
- Effet hyperthermique → décalage thermique
- Effets sédatifs à des taux élevés

❖ **ANDROGENES OVARIENS**

Modification de l'appareil pilo-sébacé

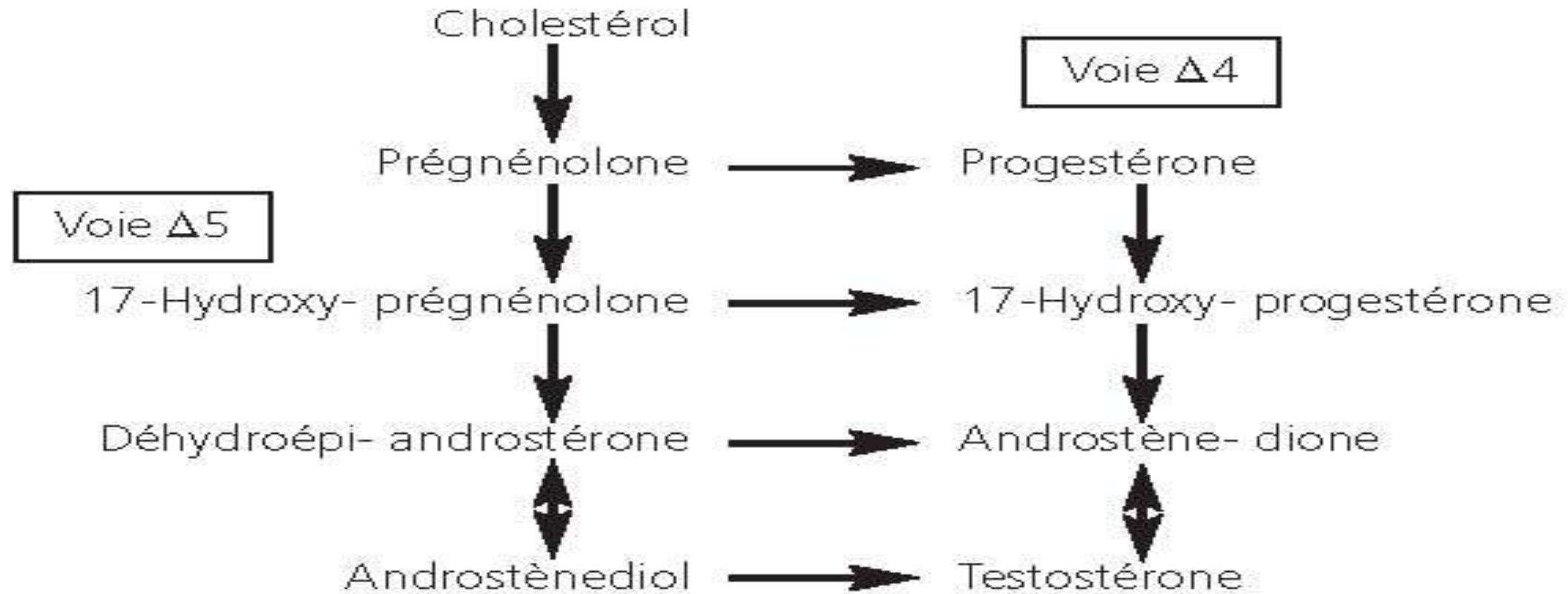
HORMONES DE L'AXE GONADOTROPE

3. HORMONES OVARIENNES

- ❖ **Autres sécrétions ovariennes**
 - **Les inhibines A et B**
 - **Activines**
 - **L'AMH** (hormone anti-mullérienne)

HORMONES DE L'AXE GONADOTROPE

4. HORMONES TESTICULAIRES



HORMONES DE L'AXE GONADOTROPE

4. HORMONES TESTICULAIRES

❖ TESTOSTERONE

- Chef de file des hormones mâles
- Produite par les cellules de Leydig
- Transformation intracellulaire en dihydrotestostérone (DHT)
=> forme biologique active

HORMONES DE L'AXE GONADOTROPE

4. HORMONES TESTICULAIRES

❖ TESTOSTERONE

- protéines de liaison
- SBP ou SHBG (Sex Hormone Binding Protein)
- TeBG (Testosterone estradiol Binding Globulin),
- la transcortine ou CBG (Corticosteroid Binding Globulin) et l'albumine sérique.

HORMONES DE L'AXE GONADOTROPE

4. HORMONES TESTICULAIRES

❖ TESTOSTERONE

- Trophicité des OGE
- Entretien de la spermatogenèse
- Caractères sexuels secondaires
- Effets métaboliques

HORMONES DE L'AXE GONADOTROPE

4. HORMONES TESTICULAIRES

❖ AUTRES

- AMH
- Inhibines et activines

METHODES D'EXPLORATION

1. ETAPE PREANALYTIQUE

- Nature du prélèvement :
 - Sérum (+++), plasma (attention aux anti-coagulants),
 - Urines (diurèse des 24h)

- Renseignements cliniques
 - sur le patient (âge, sexe, stade pubertaire)
 - Date des dernières règles
 - Traitement en cours

METHODES D'EXPLORATION

2. PRINCIPE

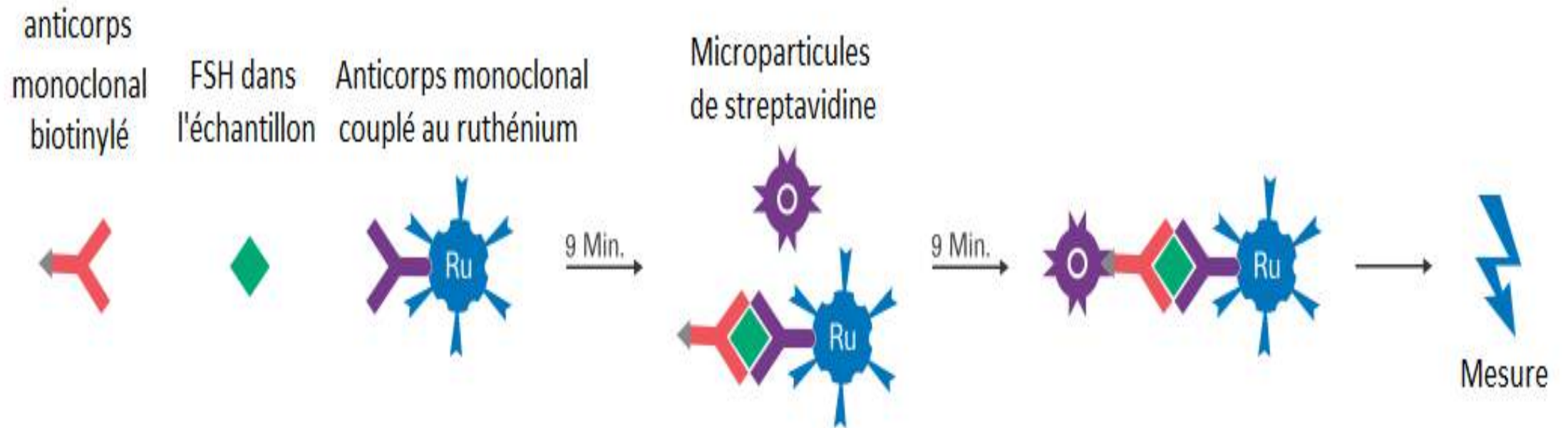
Méthodes immunologiques dites « sandwich »

Marqueurs utilisés: enzymatiques, fluorescents, radio-actifs, luminescents

Electrochimiluminescence +++

METHODES D'EXPLORATION

2. PRINCIPE



METHODES D'EXPLORATION

3. ETUDE STATIQUE

❖ DOSAGE DES GONADOTROPHINES

- INTÉRÊT

Chez l'adulte: exploration fertilité

Chez l'enfant exploration puberté

- VALEURS USUELLES

Fonction du cycle chez la femme

METHODES D'EXPLORATION

3. ETUDE STATIQUE

❖ DOSAGE DES GONADOTROPHINES

- VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Lors de la puberté

Au cours du cycle

Chez la femme enceinte

Chez la femme ménopausée

METHODES D'EXPLORATION

3. ETUDE STATIQUE

❖ DOSAGE DES GONADOTROPHINES

• VARIATIONS PATHOLOGIQUES

- Taux élevés de FSH et LH
 - Dysgénésie gonadique
 - Ménopause précoce
 - Diminution réserve ovarienne

METHODES D'EXPLORATION

3. ETUDE STATIQUE

❖ **DOSAGE DES GONADOTROPHINES**

- **VARIATIONS PATHOLOGIQUES**
- Taux bas de FSH et LH
 - Adénome hypophysaire compressif
 - Insuffisance gonadotrope centrale
 - Contraception
- Élévation isolée LH seule
 - SOPK

METHODES D'EXPLORATION

3. ETUDE STATIQUE

❖ DOSAGE PROLACTINE

• INTÉRÊT

Diagnostic hypofertilité, galactorrhée..

• VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

-Cycle menstruel: phase lutéale > phase folliculaire

-Ménopause : ▼ PRL

METHODES D'EXPLORATION

3. ETUDE STATIQUE

❖ **DOSAGE PROLACTINE**

• **VARIATIONS PATHOLOGIQUES**

- HyperPRL
 - Adénome
 - Hypothyroïdie
 - IR
 - SOPK
 - Atteinte hypothalamique ou hypophysaire

METHODES D'EXPLORATION

3. ETUDE STATIQUE

❖ DOSAGE ŒSTRADIOL

INTÉRÊT

- L'œstradiol plasmatique est en phase folliculaire le reflet de la maturation et de la croissance folliculaire
- Les concentrations plasmatiques d'E2 et de Prog sont en phase lutéale le reflet de l'activité stéroïdogène du corps jaune

METHODES D'EXPLORATION

3. ETUDE STATIQUE

❖ DOSAGE ŒSTRADIOL

- INTÉRÊT

- Exploration de la fonction de reproduction chez la femme :
- Suivi des protocoles d'induction de l'ovulation

METHODES D'EXPLORATION

3. ETUDE STATIQUE

❖ DOSAGE ŒSTRADIOL

• VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Puberté

Cycle menstruel

Ménopause , l'œstrogène circulant est l'estrone : $E2/E1 < 1$

Grossesse: sécrétion d'estriol (E3) par l'unité foeto-placentaire

•

METHODES D'EXPLORATION

3. ETUDE STATIQUE

❖ DOSAGE ŒSTRADIOL

- **VARIATIONS PATHOLOGIQUES**

- Taux élevés: contraceptifs, tumeurs

- Taux diminués: Insuffisance ovarienne, hypogonadisme, SOPK...

-

METHODES D'EXPLORATION

3. ETUDE STATIQUE

❖ DOSAGE TESTOSTERONE

• INTÉRÊT

- Chez la femme : signes d'hyperandrogénie clinique associés à des troubles des règles ou de la fertilité
- Chez l'homme, bilan d'impuissance et d'hypofertilité

METHODES D'EXPLORATION

3. ETUDE STATIQUE

❖ **DOSAGE TESTOSTERONE**

• **VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES**

Sexe

Cycle

ménopause

METHODES D'EXPLORATION

3. ETUDE STATIQUE

❖ **DOSAGE TESTOSTERONE**

• **VARIATIONS PATHOLOGIQUES**

- Chez l'homme: taux faibles retard pubertaire ou hypogonadisme
- Chez la femme taux augmentés: tumeurs ou dystrophies ovariennes, blocs enzymatiques surrénaliens...

METHODES D'EXPLORATION

3. ETUDE STATIQUE

❖ DOSAGE AMH

- **INTERET**

Chez l'enfant : marqueur de présence testiculaire

Chez la femme: marqueur de réserve folliculaire

- **VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES**

- Age, sexe
- Cycle menstruel
- ménopause

METHODES D'EXPLORATION

3. ETUDE STATIQUE

❖ **DOSAGE AMH**

- **VARIATIONS PATHOLOGIQUES**

_taux indétectables: chez le garçon: anorchidie, chez l'adulte azoospermie

-taux élevés chez la femme: tumeur de la granulosa, SOPK

METHODES D'EXPLORATION

3. ETUDE STATIQUE

❖ AUTRES

- Progestérone (17OHP)
- Dosage androgènes chez la femme ($\Delta 4$, DHT, SDHEA et DHEA)
- Inhibines
- Protéines porteuses

METHODES D'EXPLORATION

4. ETUDE DYNAMIQUE

❖ TEST AU GnRH (LH-RH)

- **INTÉRÊT**

- Évaluation réserve hypophysaire en gonadotrophines

- **PROTOCOLE**

- Injection IV de 100ug de LH-RH

- Dosage FSH, LH à T-15,T0,T15,T30,T60,T90,T120

METHODES D'EXPLORATION

4. ETUDE DYNAMIQUE

❖ TEST AU GnRH (LH-RH)

- INTERPRETATION

- Réponse normale

- ✓ Chez l'enfant: élévation limitée chez le garçon, réponse FSH chez la fille

- ✓ Chez la femme réglée (J2-J5): réponse FSH faible en phase folliculaire, réponse LH marquée en période ovulatoire

METHODES D'EXPLORATION

4. ETUDE DYNAMIQUE

❖ TEST AU GnRH (LH-RH)

- INTERPRETATION

- Réponses pathologiques

- hyperfonctionnement: dysgenesies ovarienne

- réponse dissociée: SOPK

- hypofonctionnement: insuffisance gonadique, insuffisance hypophysaire

- chez l'enfant troubles pubertaires

METHODES D'EXPLORATION

4. ETUDE DYNAMIQUE

❖ TEST AU TRH

- TRH stimule la synthèse de PRL et TSH
- **PROTOCOLE Cf**
- **RÉSULTATS**

Sujet normal : $\times 2$ à $t = 15$

Adénome : aucune modification

APPLICATIONS

1. DIAGNOSTIC TROUBLES PUBERTAIRES

➤ *Puberté précoce+++*

Développement de caractères sexuels secondaires avant les limites d'âge définies statistiquement pour une population de référence (8 ans)

Fréquence filles+++

APPLICATIONS

1. DIAGNOSTIC TROUBLES PUBERTAIRES

➤ *Puberté précoce+++*

Intérêt du test au GnRH: différencier les pubertés précoces

- D'origine centrale: activation précoce de l'AHHG: forte augmentation de la réponse de LH et du rapport pic LH / pic FSH
- D'origine périphérique : sécrétion gonadique autonome: réponse faible ou nulle
- Dissociée: réponse dissociée

APPLICATIONS

1. DIAGNOSTIC TROUBLES PUBERTAIRES

➤ *Retard pubertaire*

l'absence de tout signe de puberté au-delà de l'âge de 13 ans chez la fille et de 14 ans chez le garçon

Distinguer les hypogonadismes hypogonadotropes (pas d'augmentation FSH LH sous GnRH) des hypogonadismes hypergonadotropes

APPLICATIONS

2. DIAGNOSTIC D'INFERTILITE

Femme+++

FSH, LH, E2, PRL à J3
+/- AMH, Inhibine B

FSH ↑
AMH ↓
Inhibine B ↓
Insuffisance ovarienne

FSH ↓
LH ↓
**Hypogonadisme
hypogonadotrope**

FSH ↑↑
LH ↑↑
E2 ↓↓
AMH ↓↓
Inhibine B v ↓
Ménopause précoce

PRL ↑
Hyperprolactinémie

APPLICATIONS

2. DIAGNOSTIC D'INFERTILITE

- Si bilan normal
- Progesterone J22 ; ovulation
- En fonction du contexte clinique: dosage androgenes et 17OH progestérone

APPLICATIONS

3. SUIVI PMA

- Intérêt dosage E2 dans les stimulations ovariennes
 - déterminer l'efficacité du blocage
 - suivre l'efficacité de la stimulation
 - déterminer la valeur seuil pour le déclenchement de l'ovulation
- AMH: meilleur examen prédictif de la réponse ovarienne.