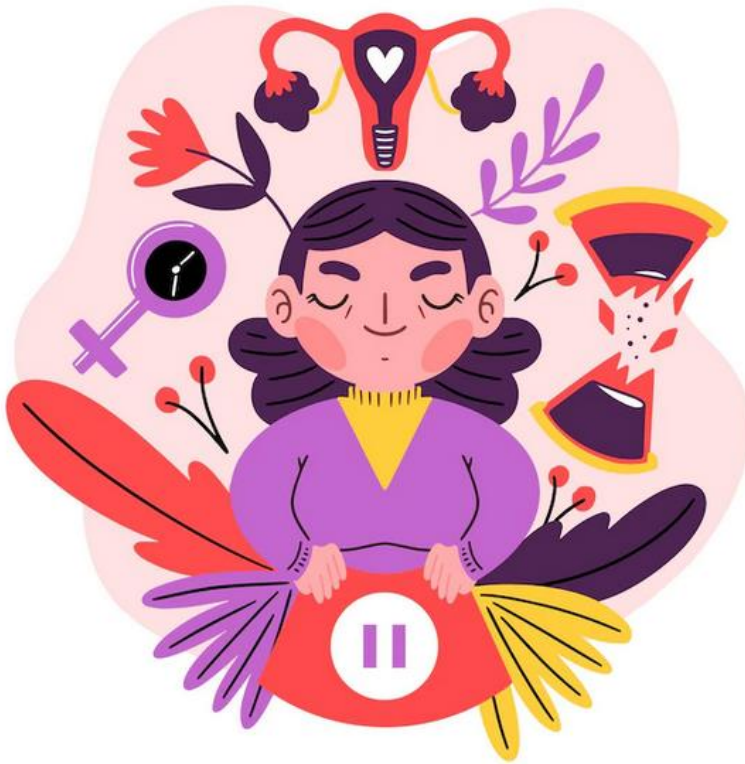


# Les hormones sexuelles



Cours inscrit dans le Système Reproducteur

marie.cohen@unige.ch

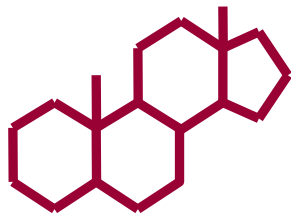
# Les Hormones

- Molécules produites par les glandes endocrines
- Sécrétées dans la circulation sanguine
- Synthétisées à partir d'un seul aa, hormones peptidiques et stéroïdes

## Hormones liposolubles

Les hormones thyroïdiennes

### Les Stéroïdes



Poids moléculaire = 300 Da  
Circulent liés à des protéines  
Diffusent dans les cellules  
Récepteurs intracellulaires

## Hormones hydrosolubles

Les catécholamines

### Les Peptides

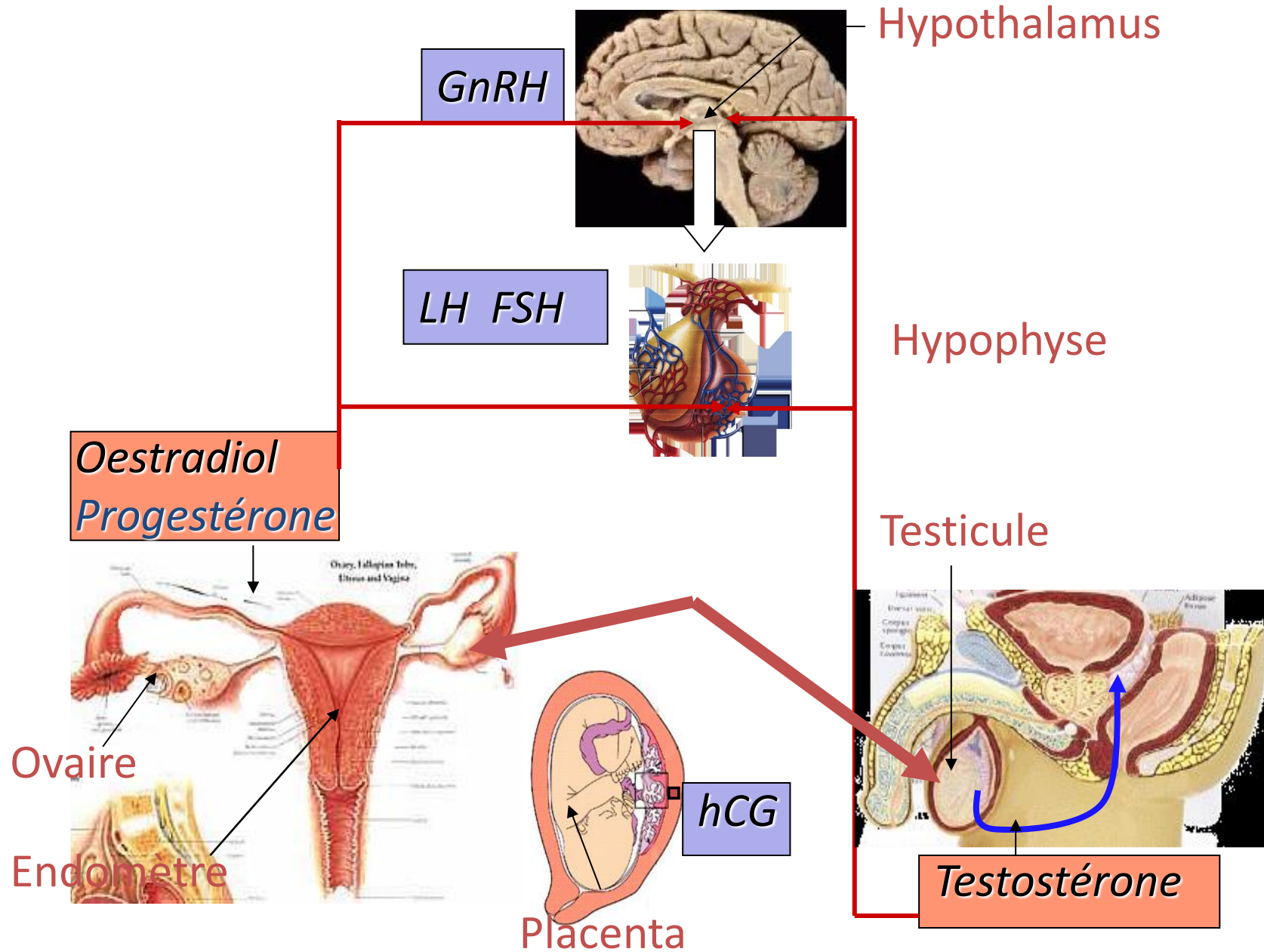


Généralement > 1000 Da  
Circulent librement  
Restent hors des cellules  
Récepteurs membranaires

# Les Hormones sexuelles

- Hormones produites par les gonades
- Stimulent les organes reproducteurs, la maturation des gamètes et le développement des caractères sexuels secondaires

# Le Système Endocrinien Sexuel



# Les Hormones Impliquées

**GnRH**

**Gonadotropin-Releasing Hormone**

Stimule la sécrétion de LH et FSH



**LH**

**Luteinizing Hormone**

Stimule la stéroïdogénèse et induit l'ovulation

**FSH**

**Follicle-Stimulating Hormone**

Stimule la croissance folliculaire et la spermatogénèse

**hCG**

**Chorionic Gonadotropin**

Maintient le corps jaune (pdt grossesse)

**Oestradiol**

Assure le développement de l'endomètre et des caractères sexuels secondaires féminins.

**Progestérone**

Induit la différenciation de l'endomètre.

**Testostérone**

Assure la spermatogénèse et le développement des OGI et des caractères sexuels secondaires masculins.

**Dihydrotestostérone**

Assure le développement des OGE et des caractères sexuels secondaires masculins.

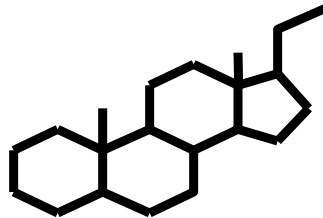
# Synthèse des stéroïdes

- Organes capables de stéroïdogénèse: gonades, surrénales, placenta (cas particulier)
- Molécule de base: cholestérol
- Transport du cholestérol dans la mitochondrie pour subir la première étape de la stéroïdogénèse
- La majorité des autres étapes de la stéroïdogénèse se produisent dans le réticulum endoplasmique

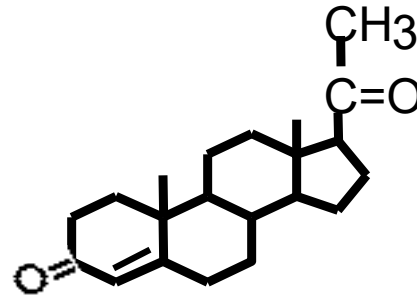
# Stéroïdes sexuels

---

Pregnane



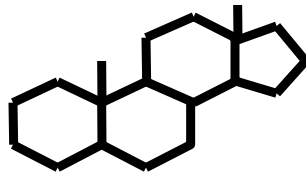
C21



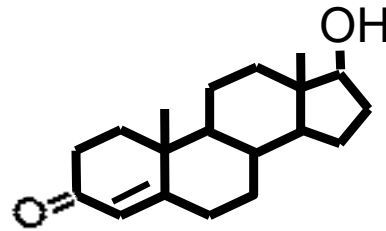
Progestérone

---

Androstane  
(androgènes)



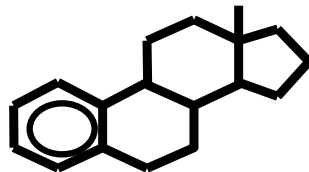
C19



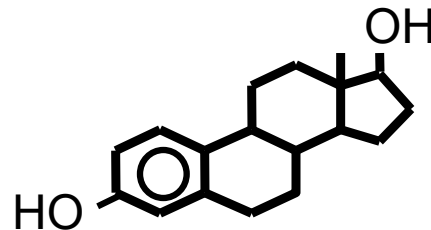
Testostérone

---

Estrane  
(estrogènes)

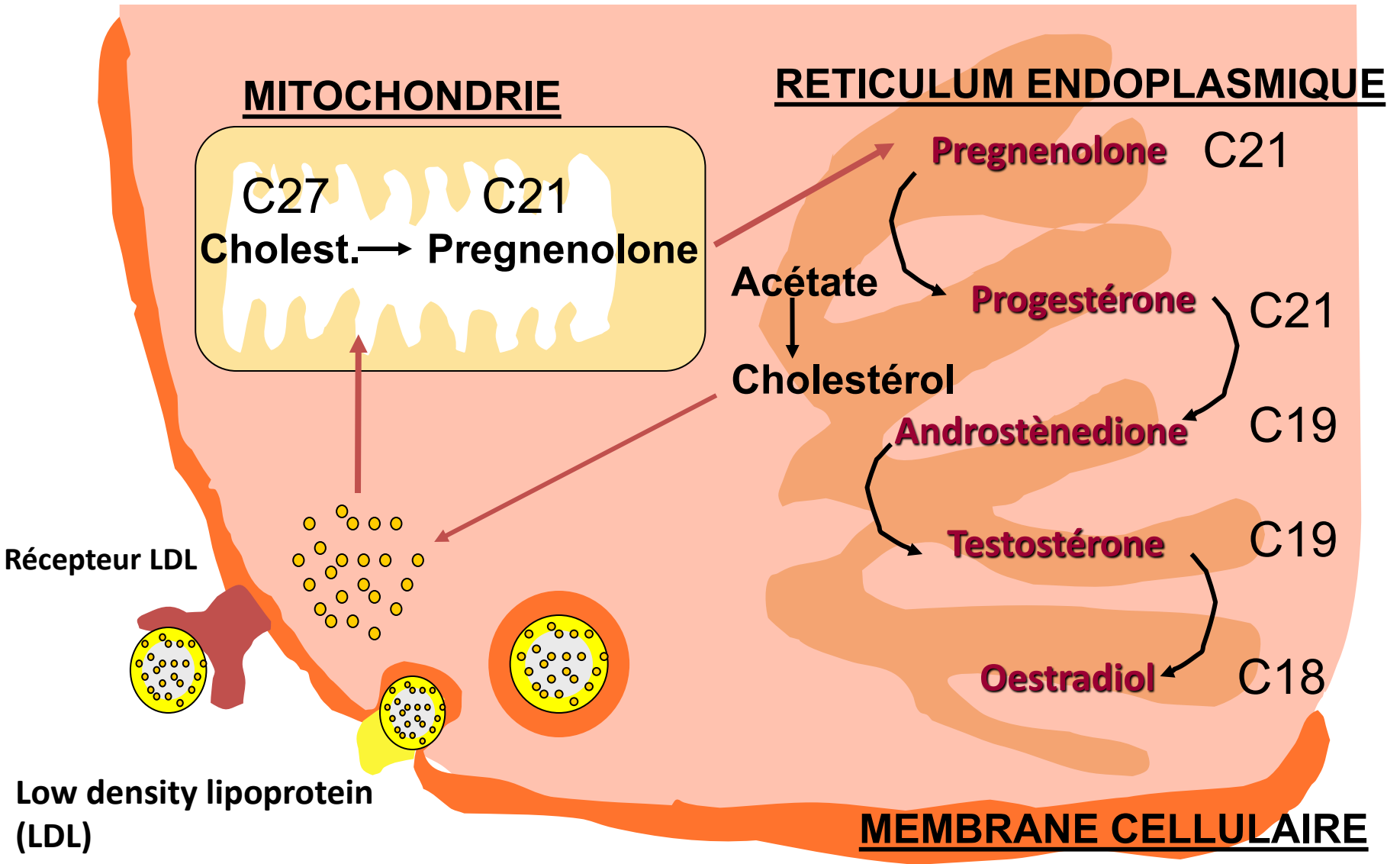


C18



Estradiol

# Synthèse des stéroïdes



# Transport des stéroïdes

## Albumine

*Haute capacité, faible affinité*

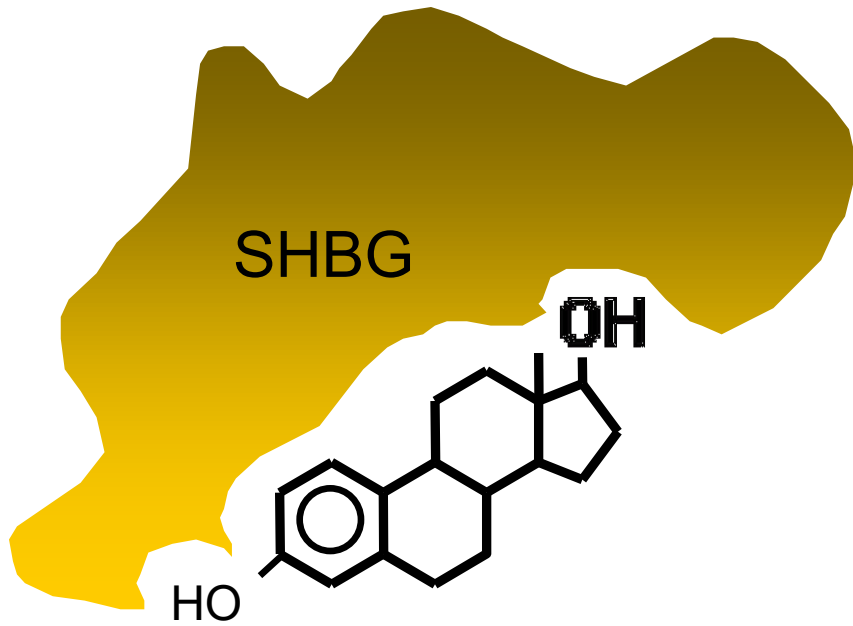
## Protéines Spécialisées (CBG, SHBG)

*Faible capacité, haute affinité*

*Compétition entre différents stéroïdes*

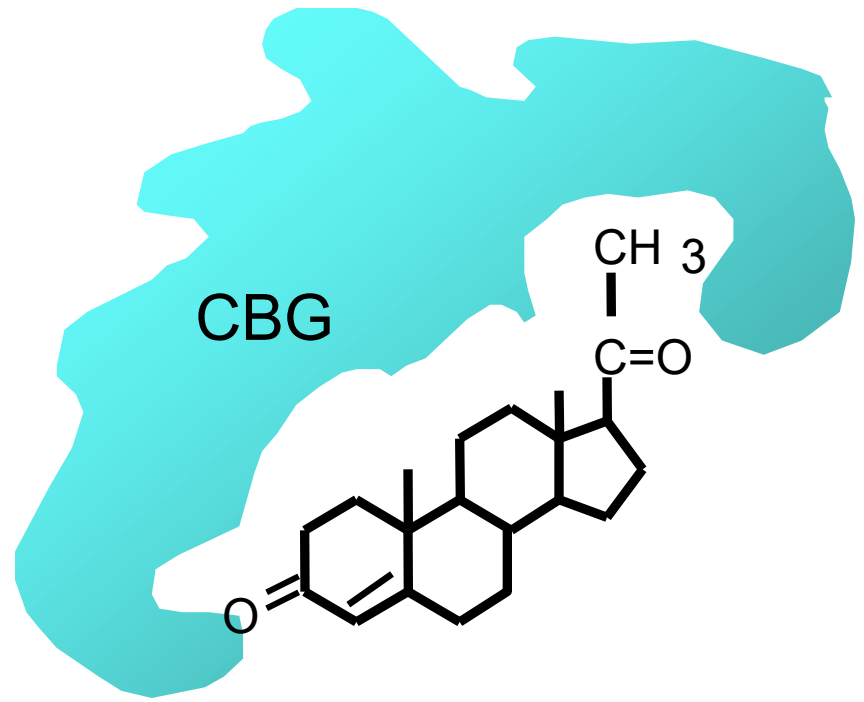
## Fraction libre ( $\approx 2\%$ )

*Stéroïde actif*



Sex Hormone Binding Globulin

DHT, Testostérone > Estradiol



Corticosteroid Binding Globulin

Progestérone = Cortisol

*Compétition entre différents stéroïdes*

Modification de concentration de ces transporteurs affectent l'action biologique des stéroïdes en altérant leur quantité disponible pour les cellules

Insuline, testostérone	→	diminution SHBG
Estrogène, thyroxine, âge	→	augmentation SHBG

Affinité de la SHBG: DHT > Testostérone > Estradiol

↘ SHBG	→	↗ T libre et ↗ T/E libre
↗ SHBG	→	↘ T libre et ↘ T/E libre

En cas d'hypothyroïdie → ?

Chez l'homme âgé → ?

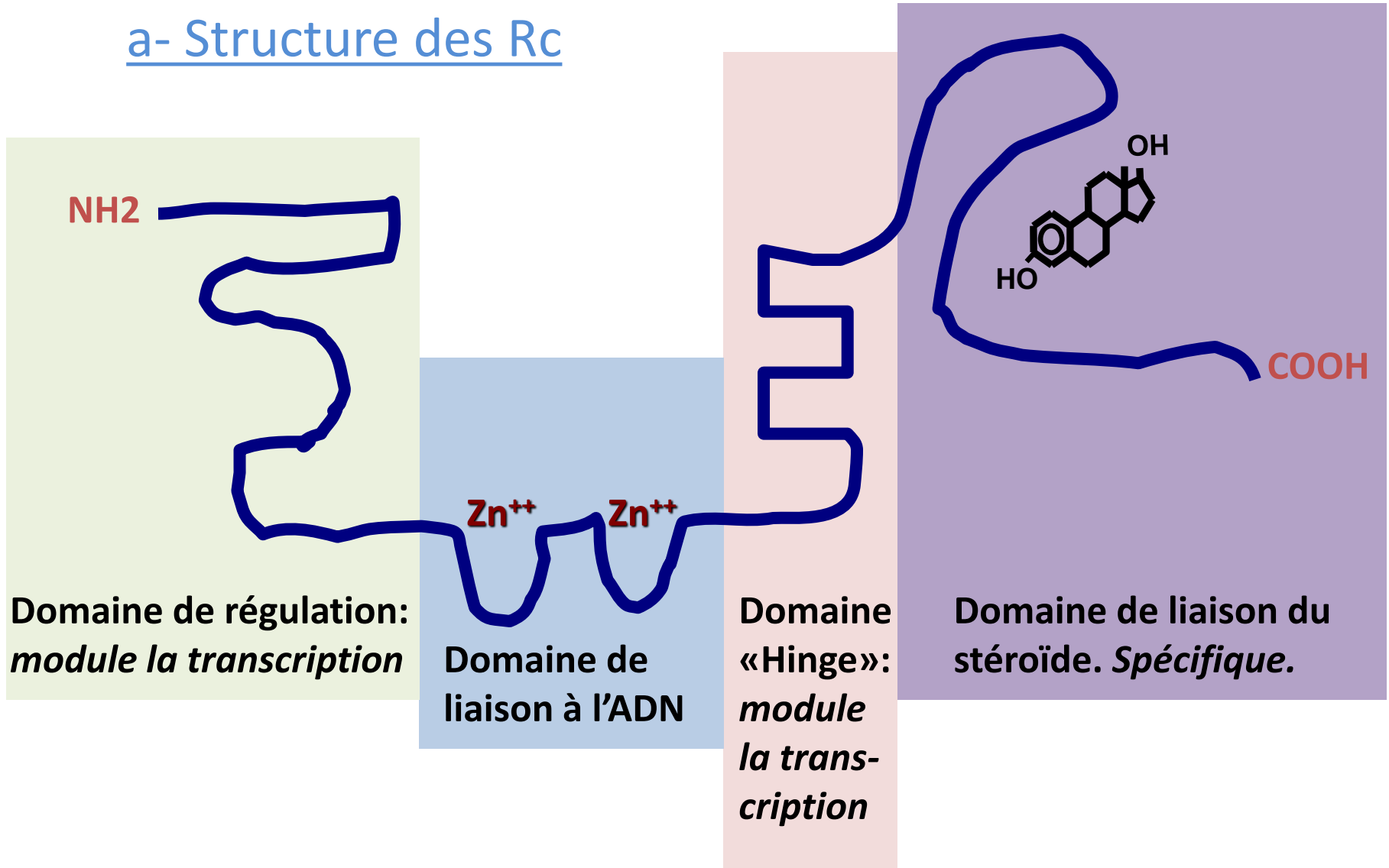
# Mécanisme d'action des stéroïdes

## 1- Action génomique des stéroïdes sexuels

- Délai d'action
- Sensible aux inhibiteurs de la transcription
- Résulte de la fixation du stéroïde sur des récepteurs spécifiques qui sont des facteurs de transcription

# Action génomique des stéroïdes sexuels

## a- Structure des Rc



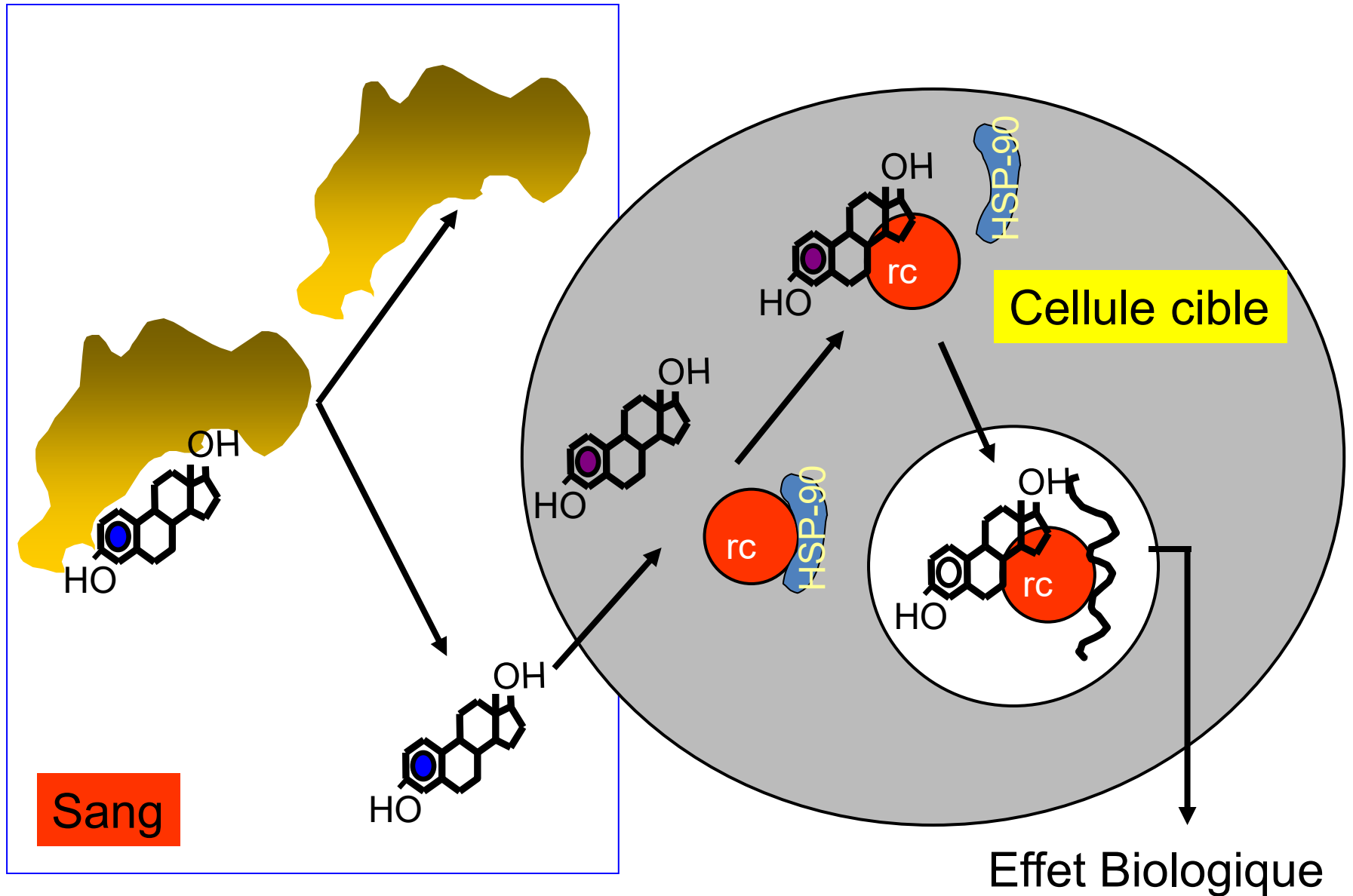
# Action génomique des stéroïdes sexuels

## b- mécanisme d'action

- Fixation H sur rc (répartition nucléocytoplasmique)
- Transport complexe H/rc dans le noyau
- Fixation du complexe H/rc à l'ADN
- Activation ou répression de l'initiation de la transcription des gènes hormonalement régulés.

# Les Récepteurs des Stéroïdes

*Pour info seulement*



Le potentiel d'un stéroïde dépend de la conjonction de l'**affinité** du **rc** pour l'**hormone** et de l'**efficacité** de la **régulation génique** par le complexe Hormone-Récepteur

Ex: RA, testostérone et DHT; RE, estradiol et estrone...

Agoniste: se lie au site de liaison chromatinien du complexe H/Rc et stimule la transcription

Antagoniste: se lie au site de liaison chromatinien du complexe H/Rc mais empêche le couplage ARN-pol avec les facteurs nécessaires à la transcription.

Tamoxifène: anti-estrogène, puissant antagoniste au niveau de la glande mammaire/agoniste au niveau des tissus utérins et osseux

## 2- Action non génomique des stéroïdes sexuels

*Pour info seulement*

- Action rapide (minute)
- Action cellulaire implique des cascades de seconds messagers ainsi que des variations de pH intracellulaire ou de concentrations de calcium intracellulaires
- Effet induit soit par:
  - La fixation du stéroïde sur des rc
  - La modulation par le stéroïde du fonctionnement d'autres rc
  - ...

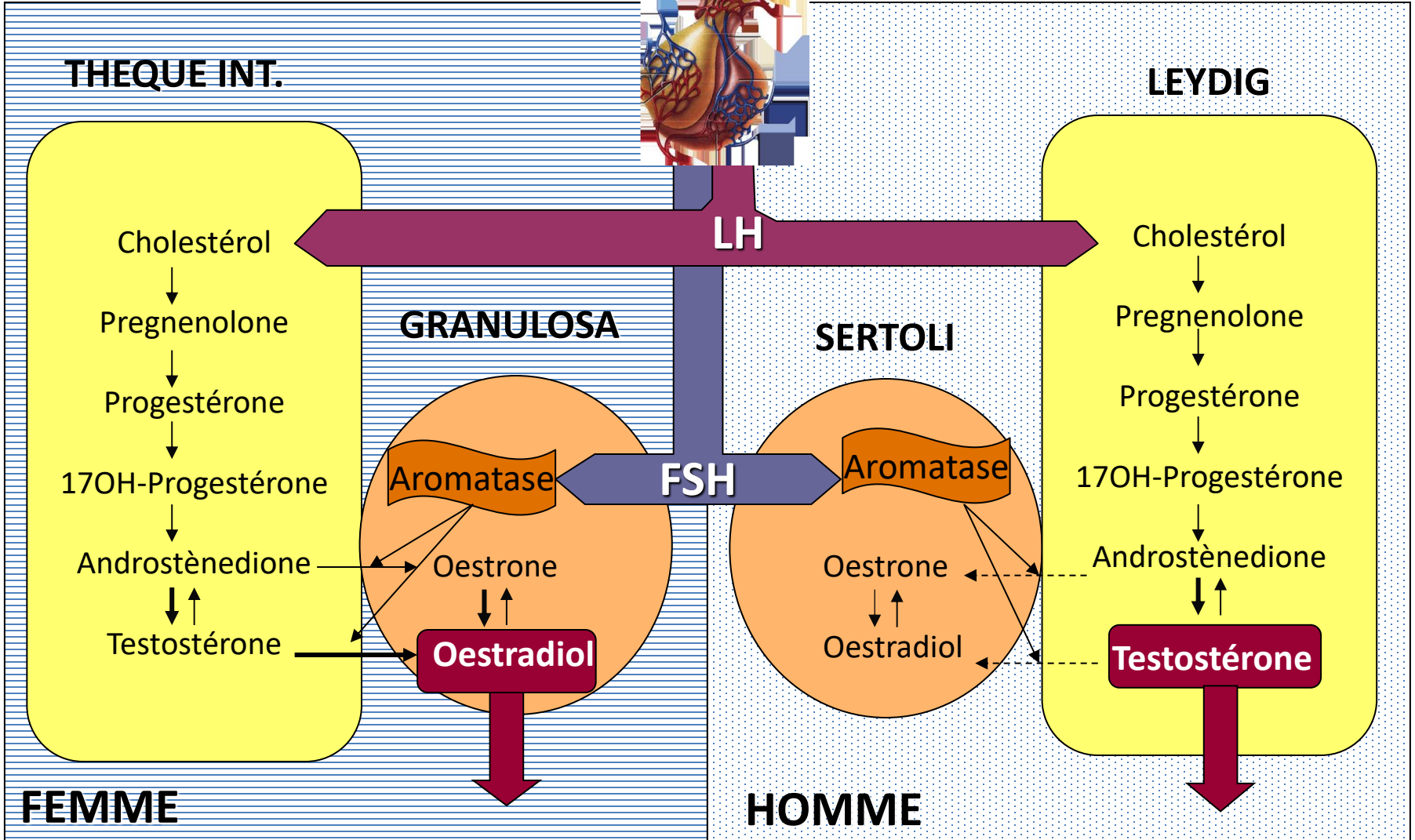
Parfois, aucun rc n'est impliqué, effet lié à l'intercalation du stéroïde dans la mb entraînant des modifications de fluidité ainsi que dans le microenvironnement des autres rc membranaires

Etudes des effets non génomiques récentes et encore mal comprises.

# Régulation de la stéroïdogénèse

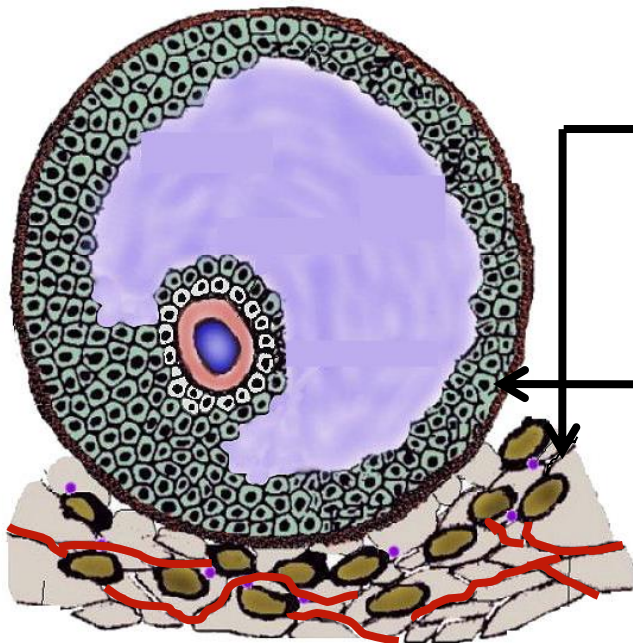
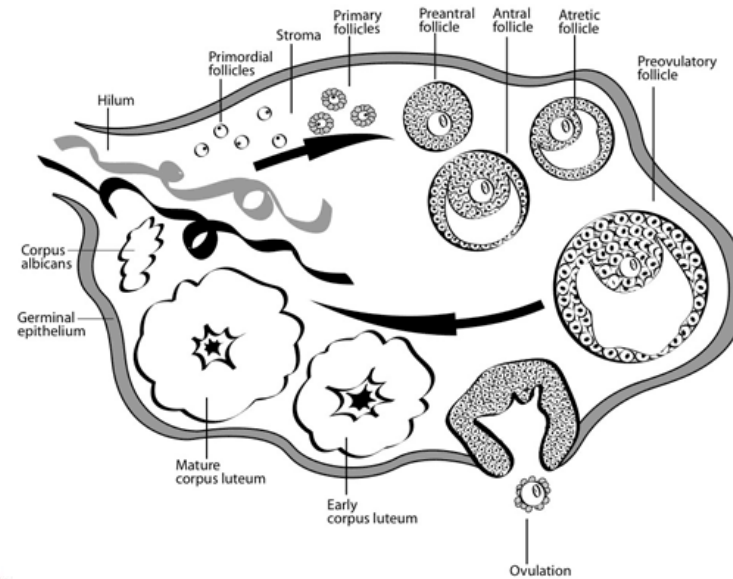
Ovaire

Testicule



# Au niveau de l'ovaire,

→ Cours Dre Soulie



Cellules thécales: production androgènes

Cellules granulosa: conversion des androgènes en estrogènes

# **Les différentes hormones sexuelles, et leurs rôles**

# 1- La progestérone

1- structure

2- site de production

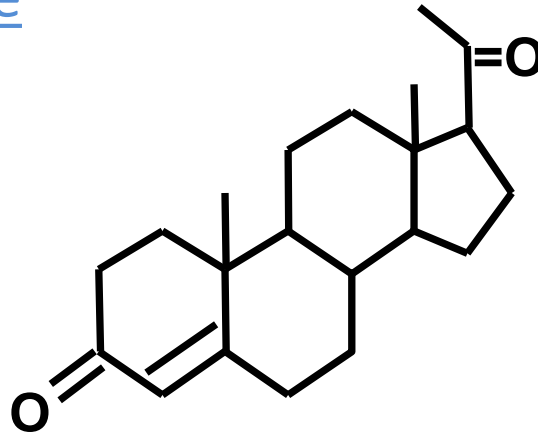
3- transport

3- régulation

4- rôles principaux

## 1- Structure

21 C

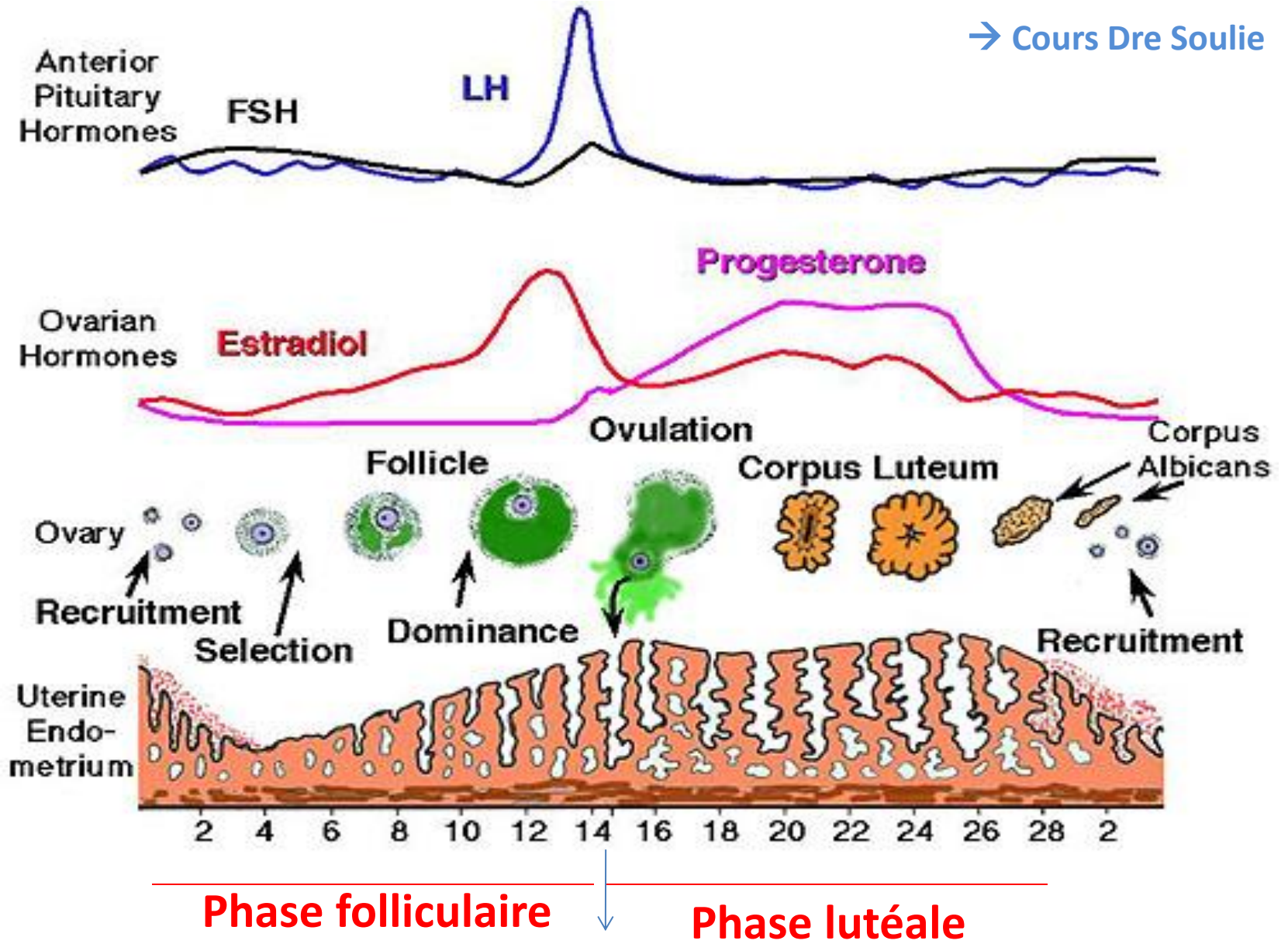


## 2- Production

- Hormone (essentiellement féminine) dérivée du cholestérol
- Produite par les cellules lutéales du corps jaune et les glandes surrénales

# Bref rappel du cycle menstruel

→ Cours Dre Soulie



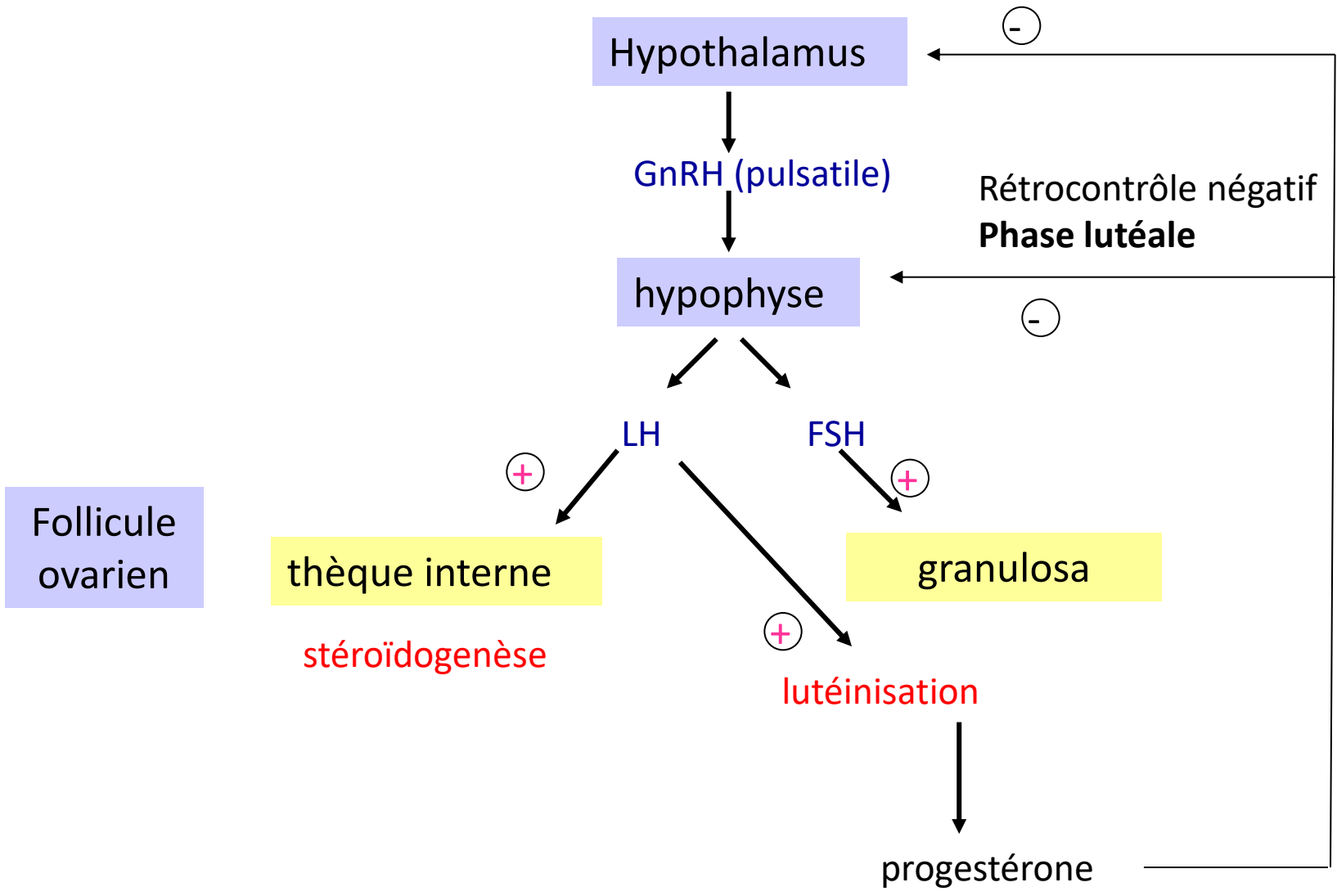
### 3- Transport

Protéines de transports:  
Albumine, CBG

### 4- Régulation

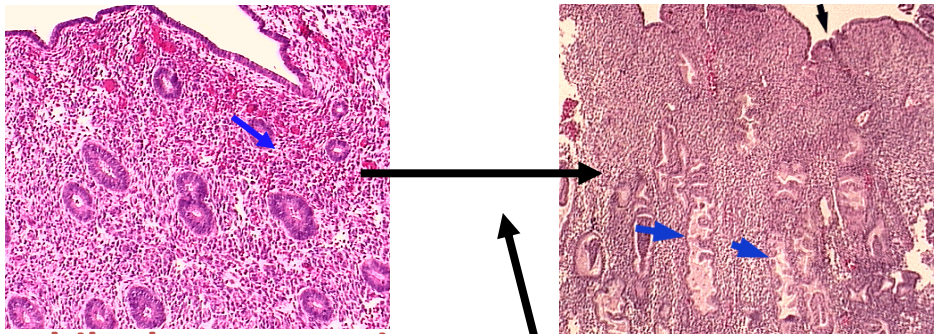
LH stimule la formation du corps jaune et la sécrétion de la progestérone par celui-ci.

La progestérone exerce un rétrocontrôle négatif au niveau hypothalamo-hypophysaire (phase lutéale du cycle menstruel).

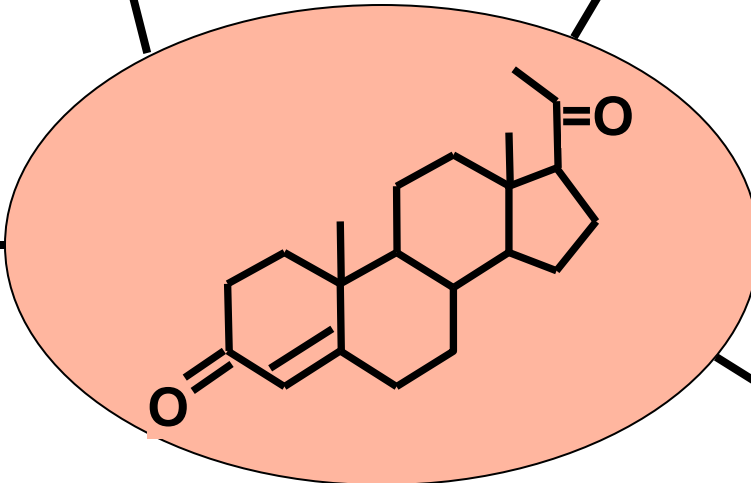
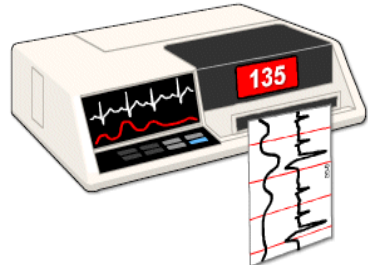
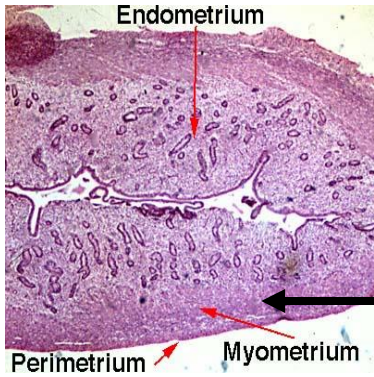


# 5- Rôles principaux:

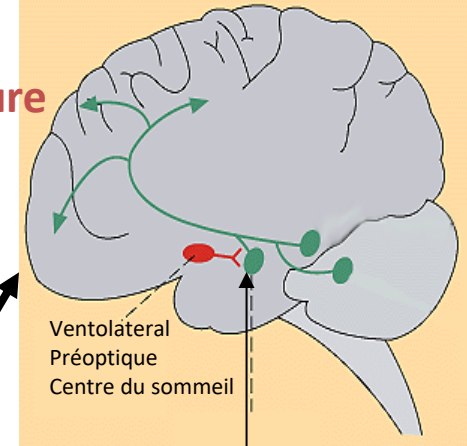
Induit la différenciation endométriale



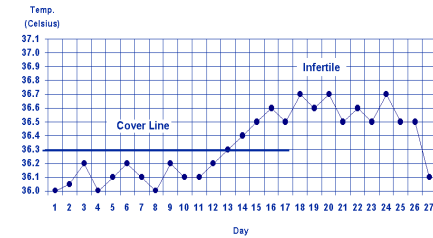
Inhibe les contractions utérines



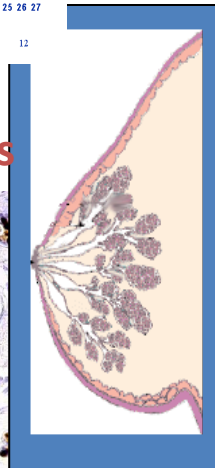
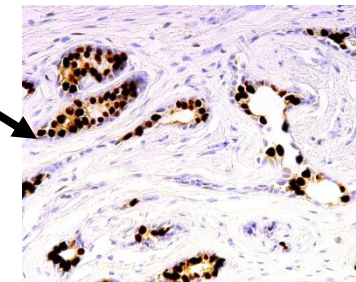
Régule la température du corps



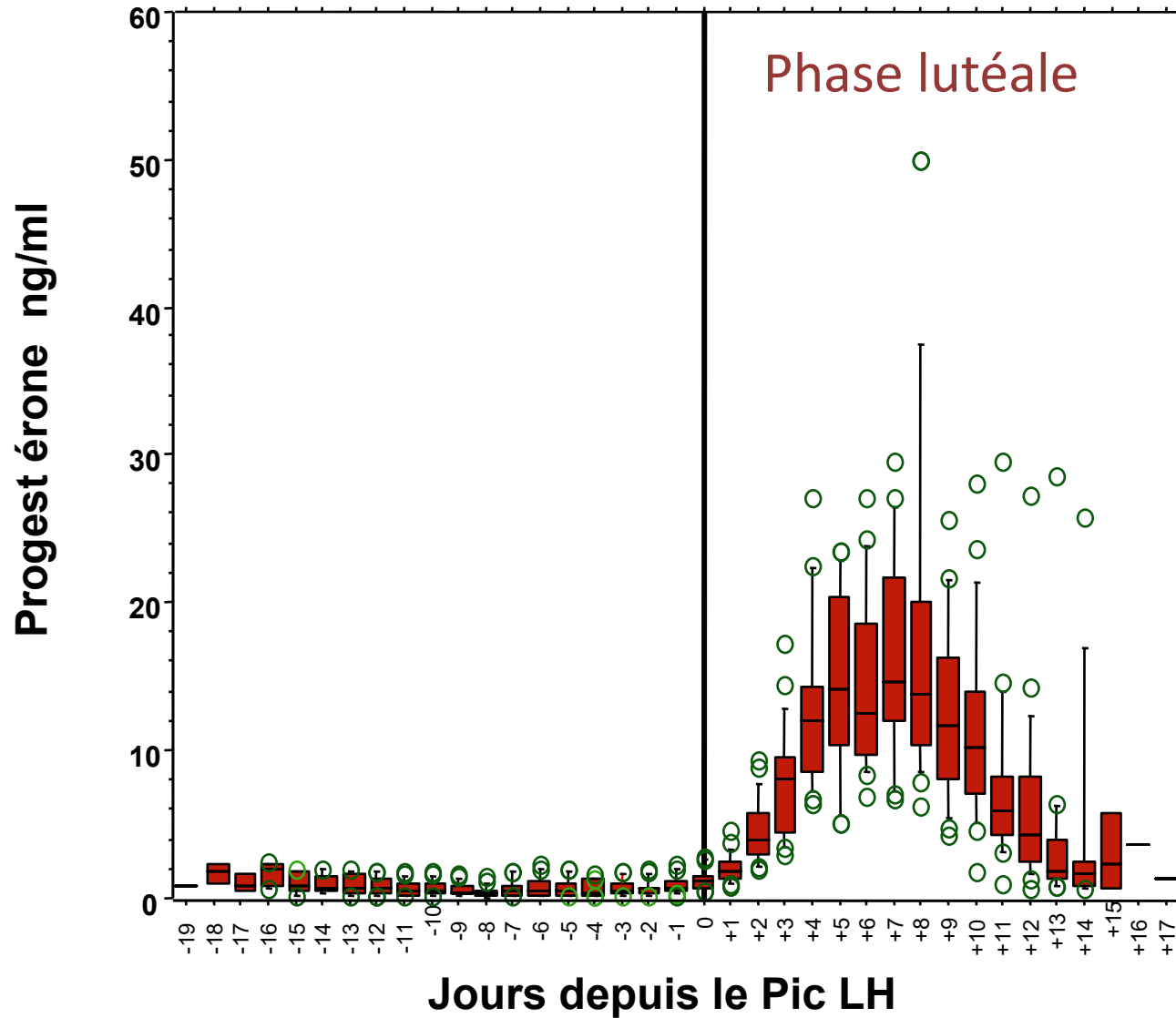
Centre de la température

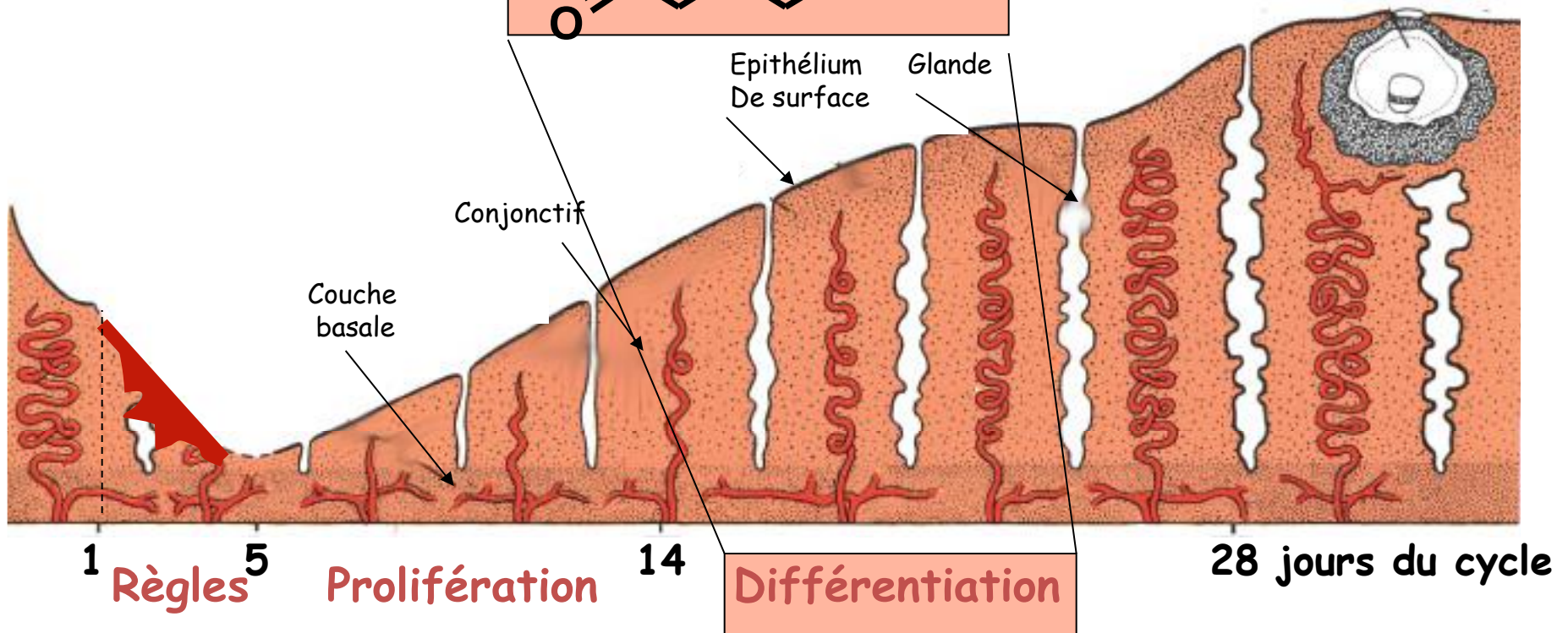
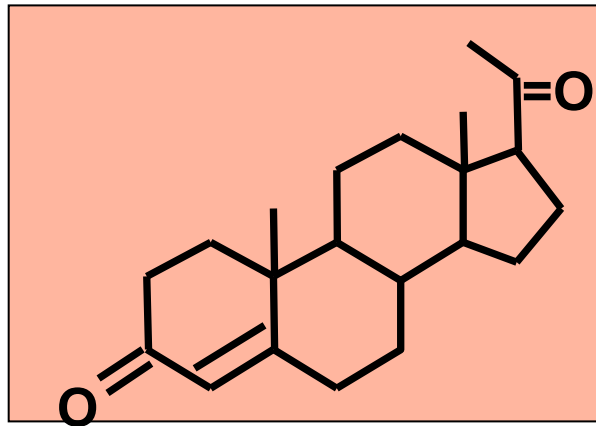
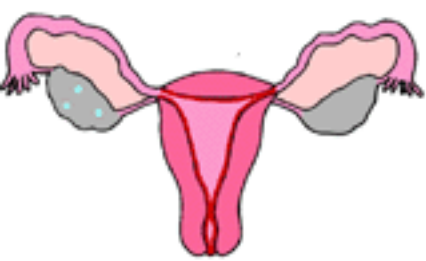


Induit la différenciation des alvéoles



## Durant le cycle menstruel



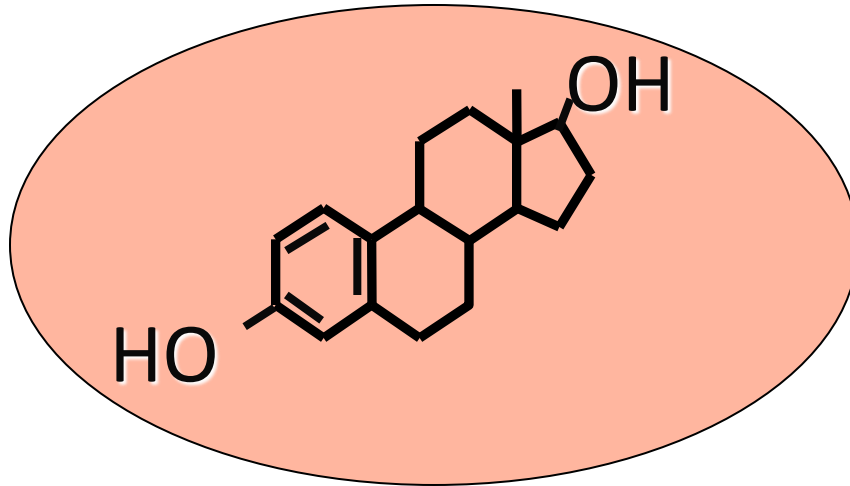


## 2- Les estrogènes

- 1- structure
- 2- site de production
- 3- transport
- 3- régulation
- 4- rôles principaux

## 1- Structure

18 C: **estradiol**, estrone, estriol



Estradiol

## 2- Production

- Estrogènes produits par conversion des androgènes par l'aromatase: **testostérone** → **estradiol** et androsténedione → estrone, grâce à l'**aromatase**
- Dans les cellules de granulosa principalement (chez la femme), mais également dans: la peau, le tissu adipeux, la glande mammaire, SNC, os, prostate, testicule

### 3- Transport

Protéines de transport:

Albumine, SHBG (Sex Hormone Binding Globulin)

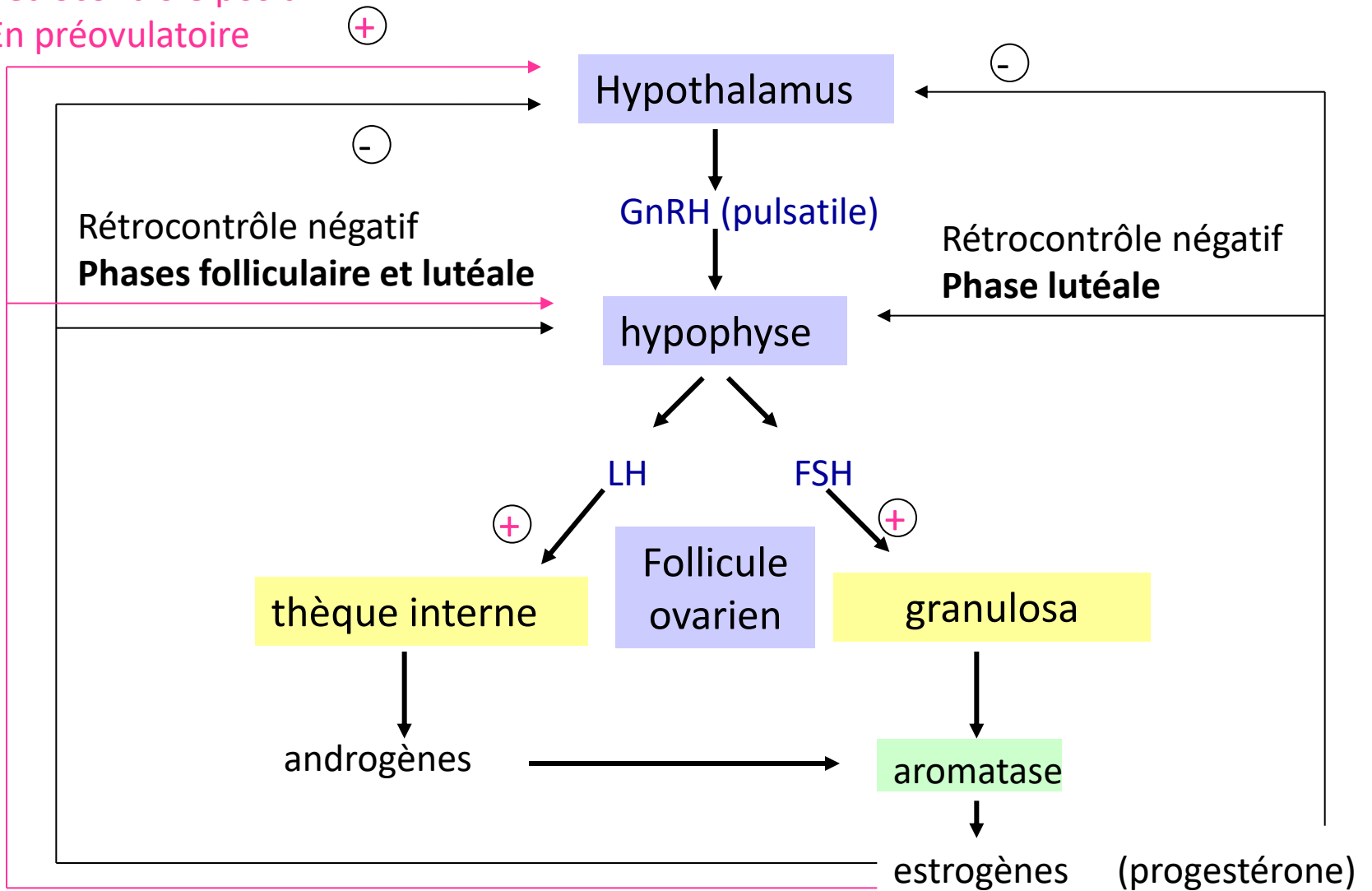
### 4- Régulation

LH stimule la thèque interne à produire des androgènes, précurseurs des estrogènes.

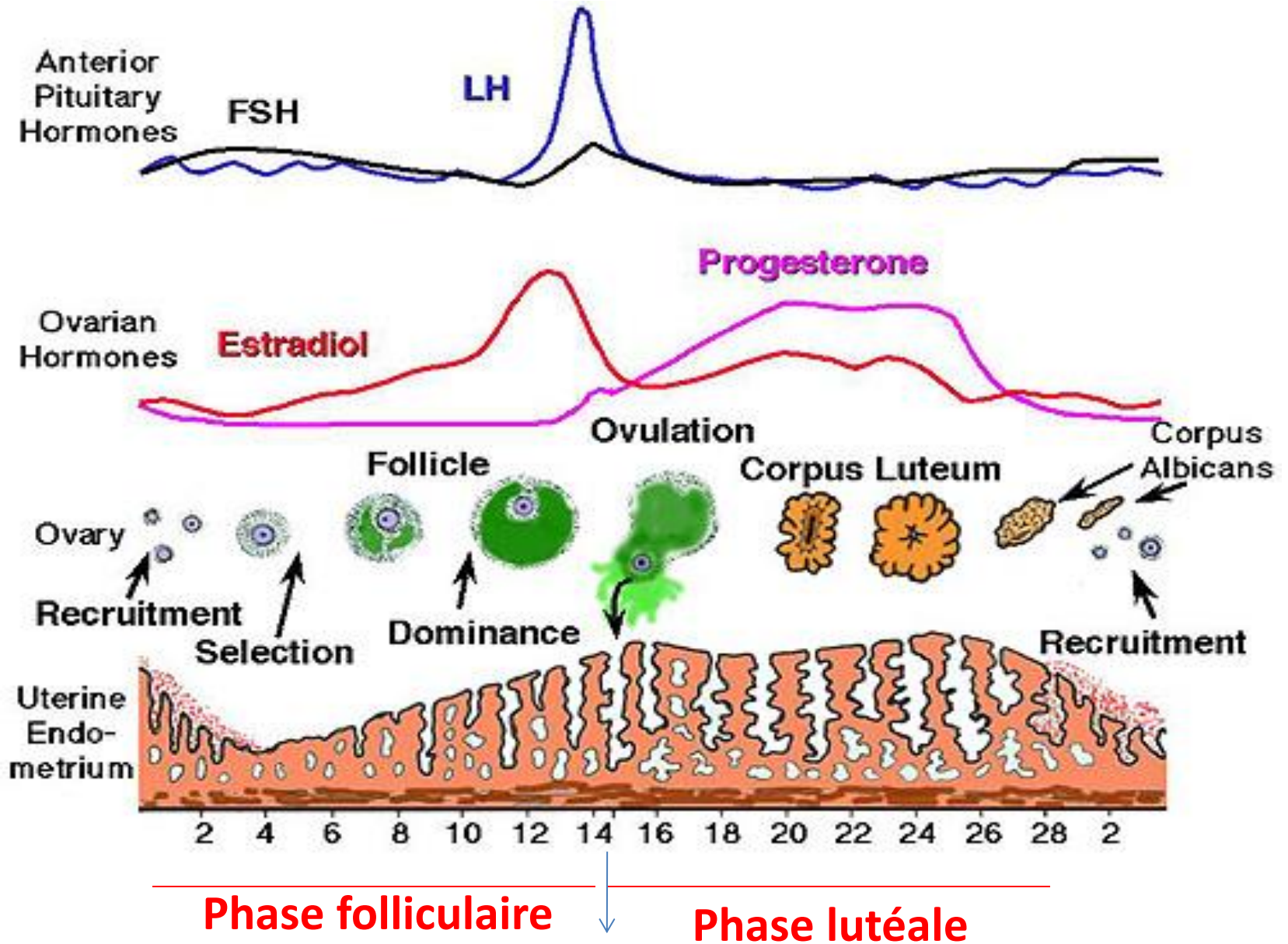
FSH stimule les cellules de la granulosa (ou de Sertoli chez l'homme) à produire l'aromatase, induisant la conversion des androgènes en estrogènes.

Les estrogènes exercent un rétrocontrôle au niveau hypothalamo-hypophysaire.

Rétrocontrôle positif  
En préovulatoire



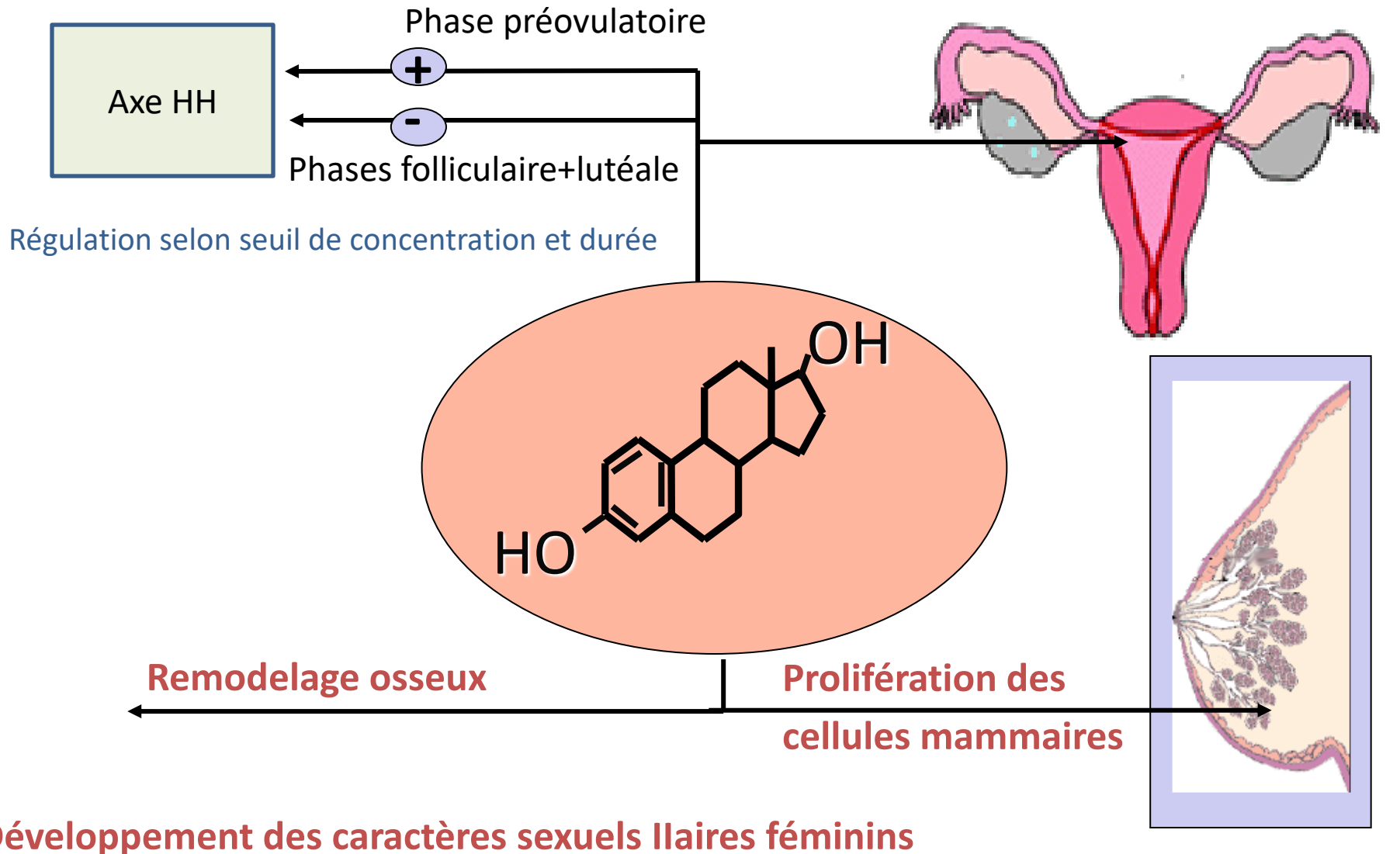
# Bref rappel du cycle menstruel



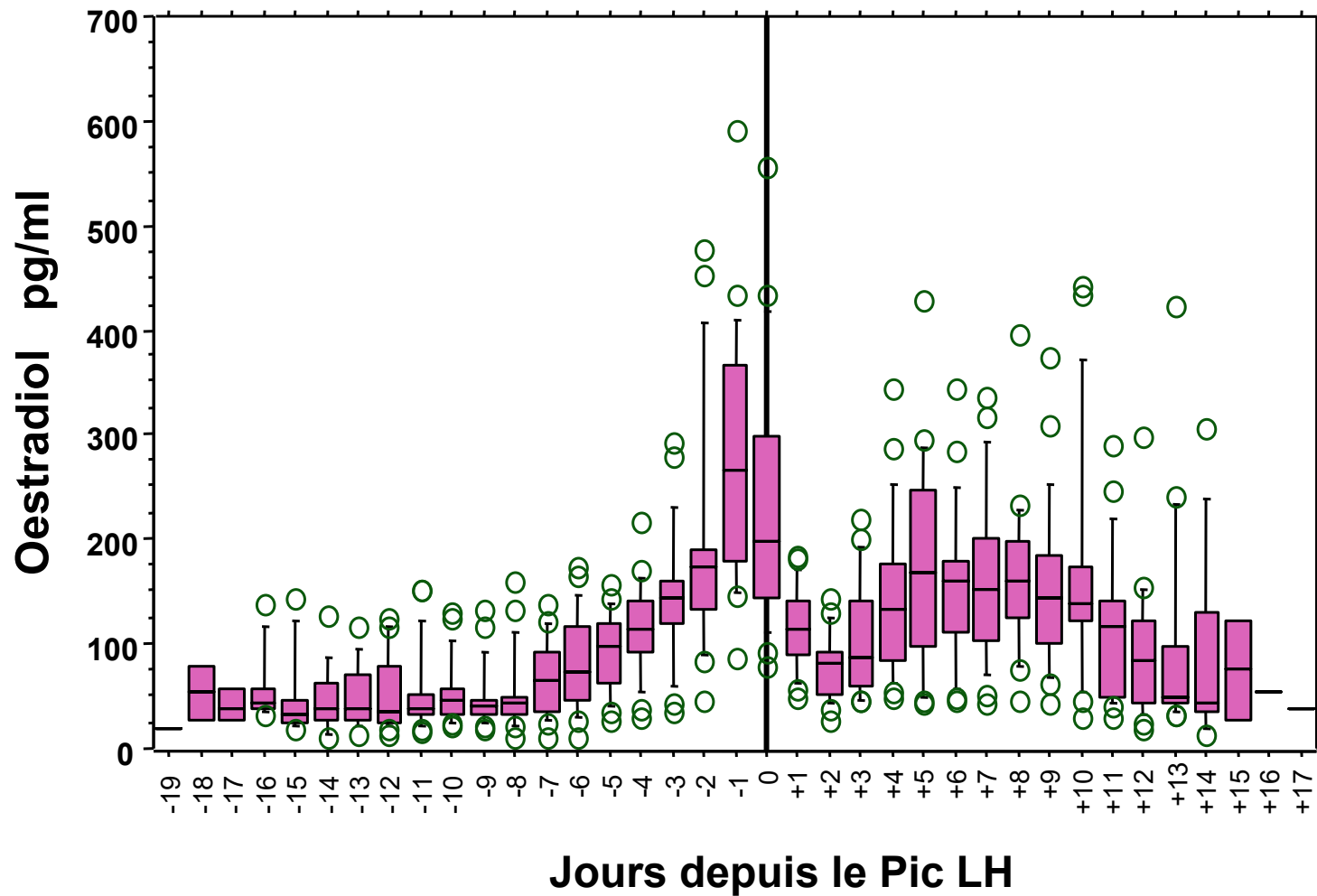
## 5- Rôles principaux:

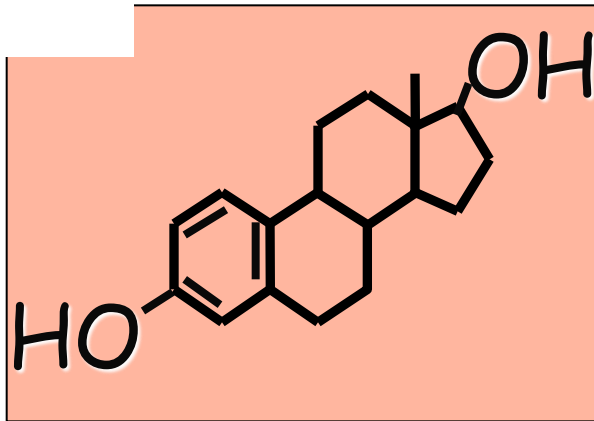
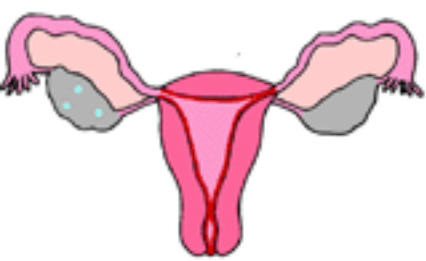
### Régulation de LH, FSH, GnRH

### Prolifération de l'endomètre

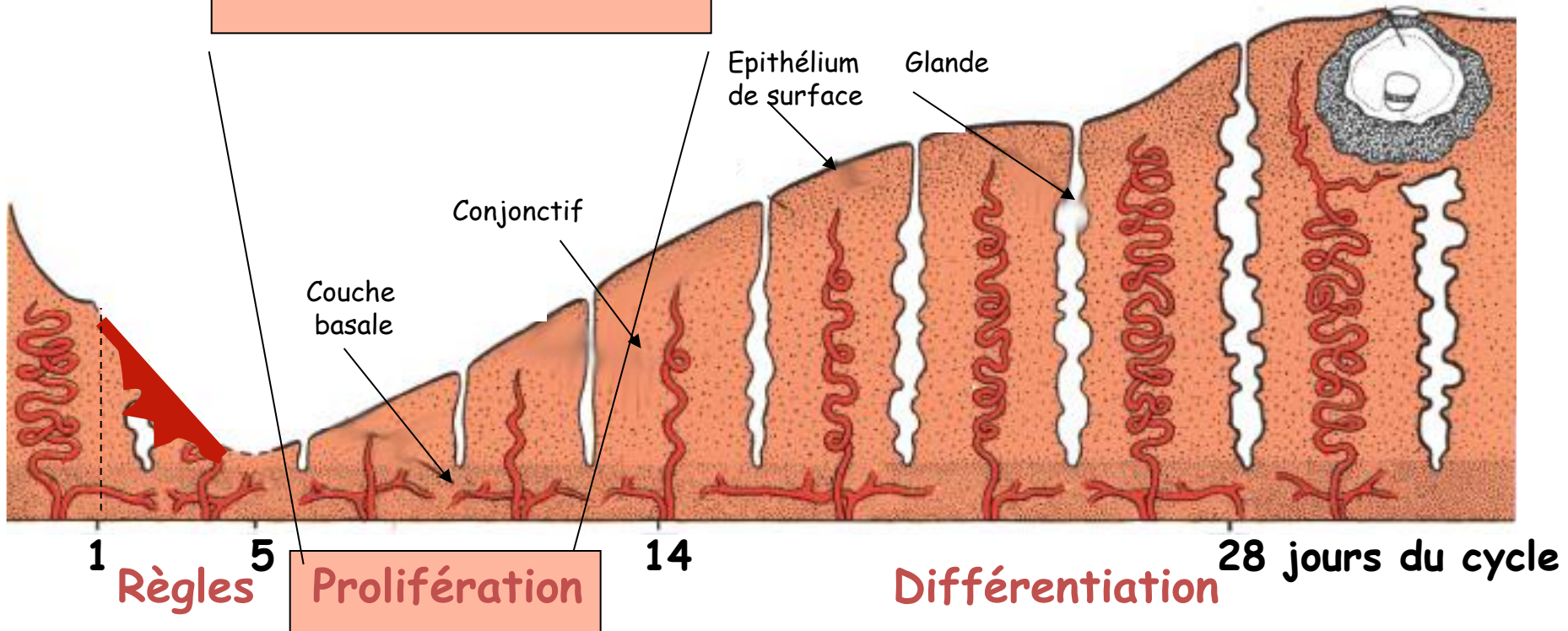


## Durant le cycle menstruel





- 1- Prolifération des cellules endométriales
- 2- Responsable du pic LH



## Développement des caractères sexuels secondaires féminins

L'augmentation de la synthèse d'estrogènes à la puberté (levée d'inhibition axe HH) conduit au développement des caractères sexuels secondaires chez les filles:

- pilosité pubienne
- développement mammaire
- croissance des petites et grandes lèvres vulvaires
- augmentation du volume de l'utérus
- dépôt accru du tissu adipeux des hanches et des cuisses

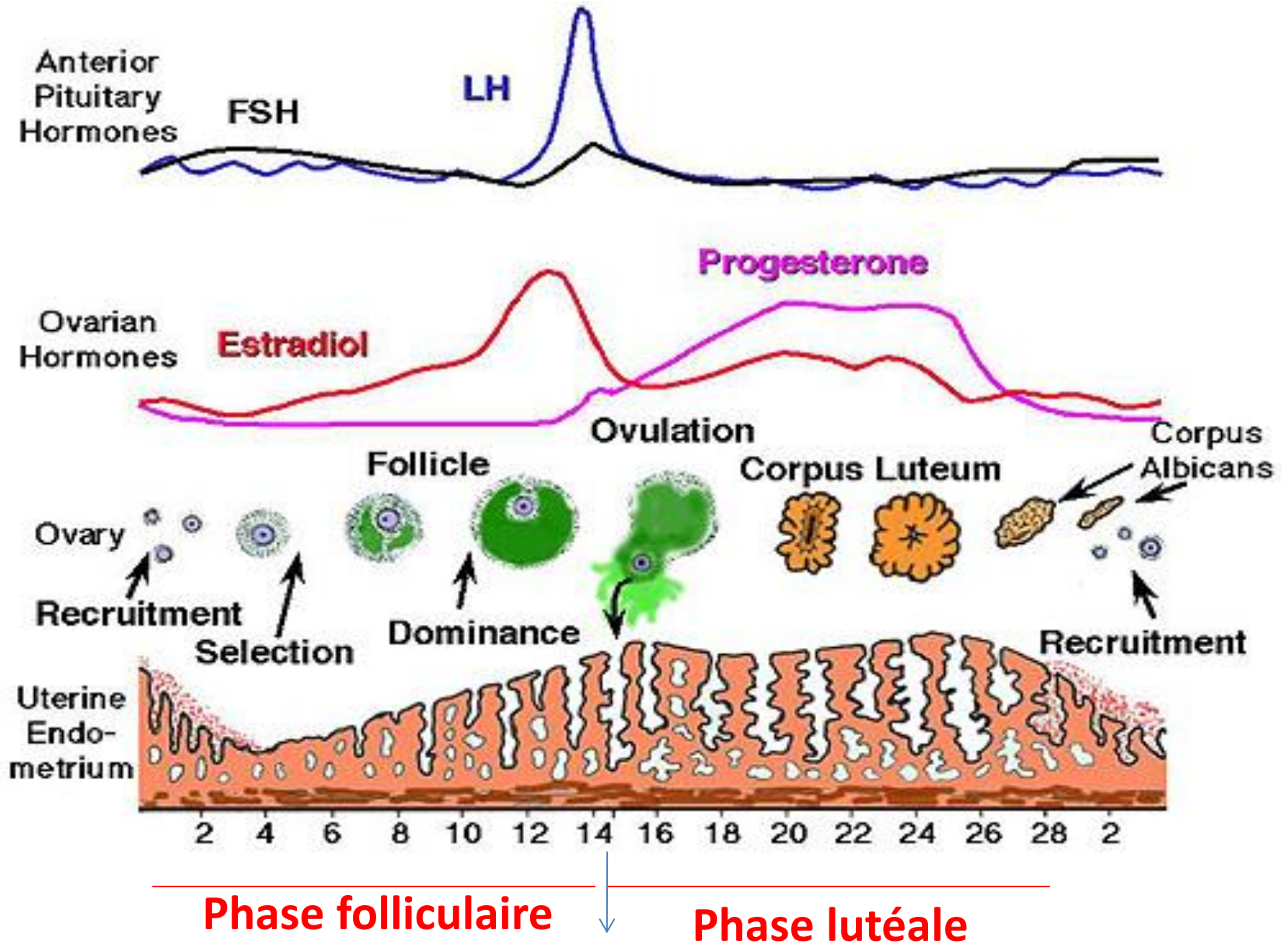




## Rôle des estrogènes dans la spermatogénèse

- Expression des récepteurs aux estrogènes (RE) dans les cellules germinales, de Leydig et de Sertoli
- Expression de l'aromatase dans les cellules germinales, de Leydig et de Sertoli
- Un défaut de RE ou d'aromatase → asthénozoospermie (défaut de mobilité des spz)

# résumé



# 3- Les androgènes

1- structure

2- site de production

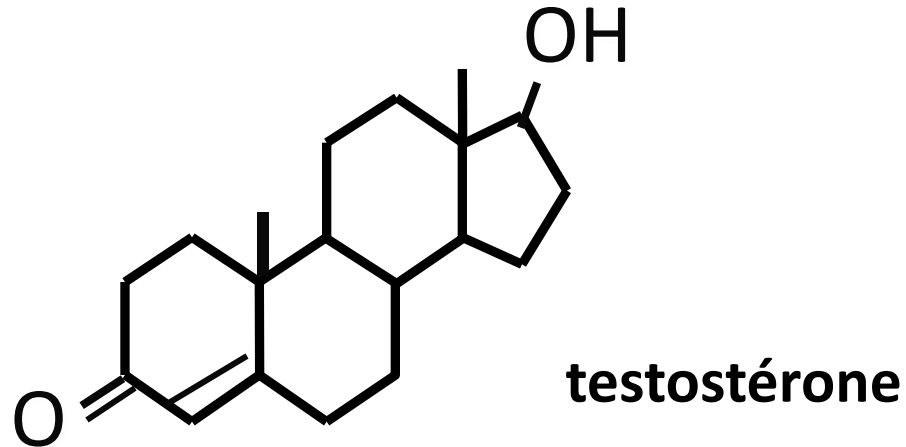
3- transport

3- régulation

4- rôles principaux

## 1- Structure

19 C: **testostérone (T)**, **dihydrotestostérone (DHT)**,  
androsténone, dehydroépiandrostérone (DHEA)



## 2- Production

- dans les testicules (leydig): principalement T
- dans l'ovaire (thèque): principalement androsténone
- dans les surrénales: principalement DHEA

### 3- Transport

Protéines de transport:

Albumine, SHBG (Sex Hormone Binding Globulin)

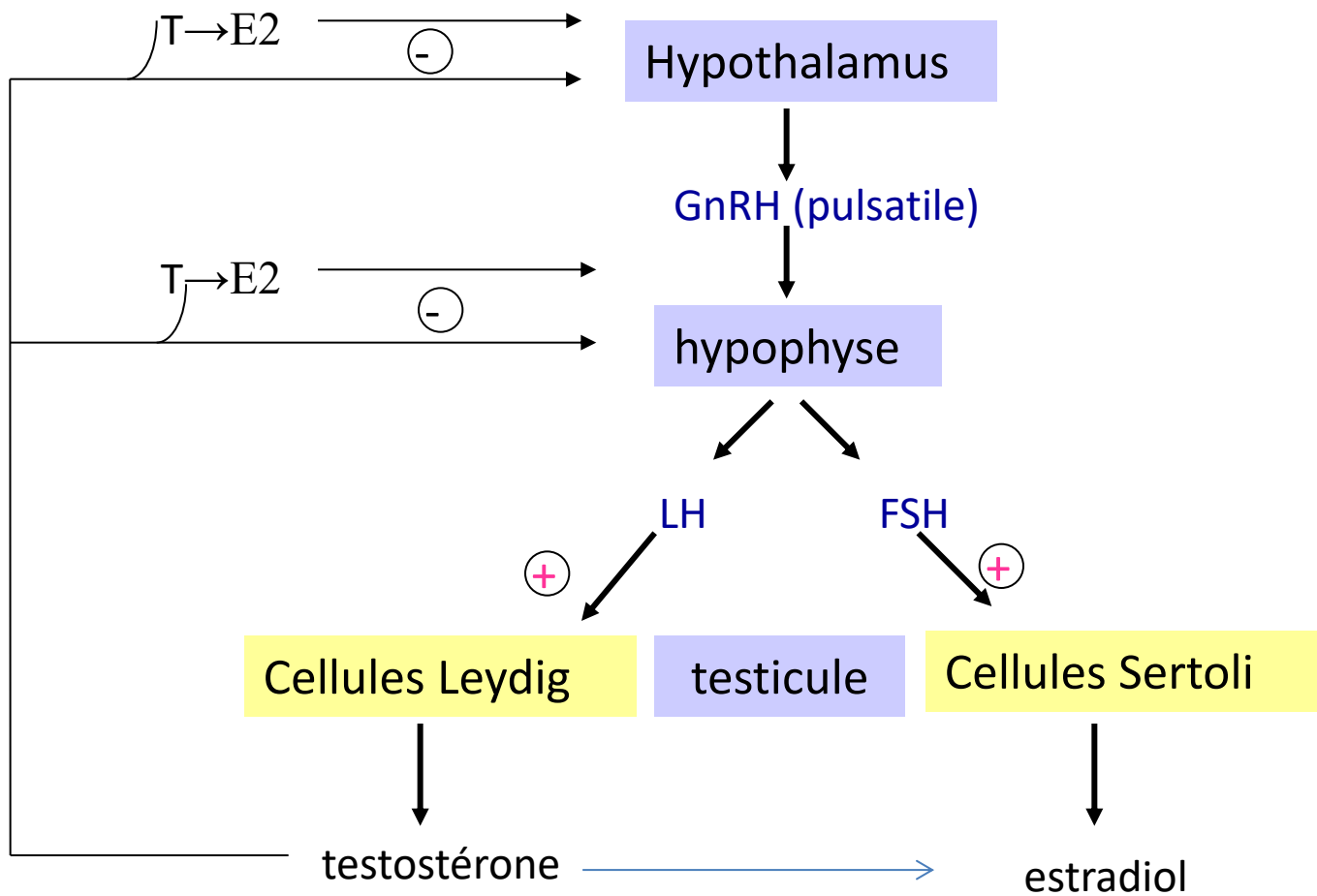
### 4- Régulation

LH stimule la thèque interne/cellules leydig et la production d'androgènes.

La T exerce un rétrocontrôle négatif au niveau hypothalamo-hypophysaire.

### 5- Récepteurs

RA (testostérone, DHT)



## 6- Rôles principaux:

- différentiation sexuelle:
  - Organogénèse, spermatogénèse
  - Caractères sexuels secondaires
  - Comportements masculins
- action trophique:
  - Muscles squelettiques
  - Os (masse osseuse et cartilage de croissance)
  - Cutanée (glande sébacée, follicules pileux)



Libido



*Un peu d'exercice*



Les animaux en hibernation brûlent du gras afin de survivre au froid de l'hiver. Toutefois, le spermophile de Richardson doit aussi brûler du muscle à cause des températures glaciales de l'Arctique.

Ces écureuils ont une concentration élevée de stéroïdes anabolisants dans leur sang à la fin de l'été afin de développer leur masse musculaire avant l'hiver.

Pour autant, ces écureuils ne deviennent pas plus agressifs et leur libido n'est pas exacerbée, auriez-vous une explication à cela?

## Rôles des androgènes dans la différenciation sexuelle

Lorsque les gonades mâles (testicule) sont différenciées, elles commencent à produire des hormones (testostérone).

La **testostérone** dirige la **différenciation du système wolffien interne** (épididyme, canal déférent et vésicules séminales).

La **DHT** produite localement après conversion de la **testostérone** par la **5 alpha réductase** permet la **différenciation des OGE**.

**Sans testostérone ou récepteurs aux androgènes: pas de développement des canaux wolffiens, ni des OGE.**

En résumé:

L'action d'androgènes spécifiques (T/DHT) dès la 7<sup>ème</sup> semaine est essentielle au développement du phénotype masculin.

Un fœtus exposé à la DHT pendant cette période se verra masculinisé quel que soit son sexe génétique ou gonadique. A l'inverse, l'absence totale de l'influence androgénique aboutira à un phénotype féminin.

→ [Cours Pr Nef](#)

## Action des androgènes sur le cerveau

Durant la période prénatale, les hormones sexuelles agissent sur le cerveau. Ainsi il existe des différences de structure dans certaines régions de l'hypothalamus entre mâles et femelles.

Détermination de la sensibilité de certaines cellules de l'hypothalamus aux estrogènes.

Si testostérone présente durant le développement foetal: ces cellules spécialisées deviennent relativement insensibles aux estrogènes. A l'inverse, si E présents, ces cellules deviennent très sensibles aux niveaux d'E dans la circulation (crucial pour le rétrocontrôle de l'axe HH).

## Rôles des androgènes dans la descente testiculaire

La descente testiculaire dans le scrotum dépend des androgènes (testostérone+DHT).

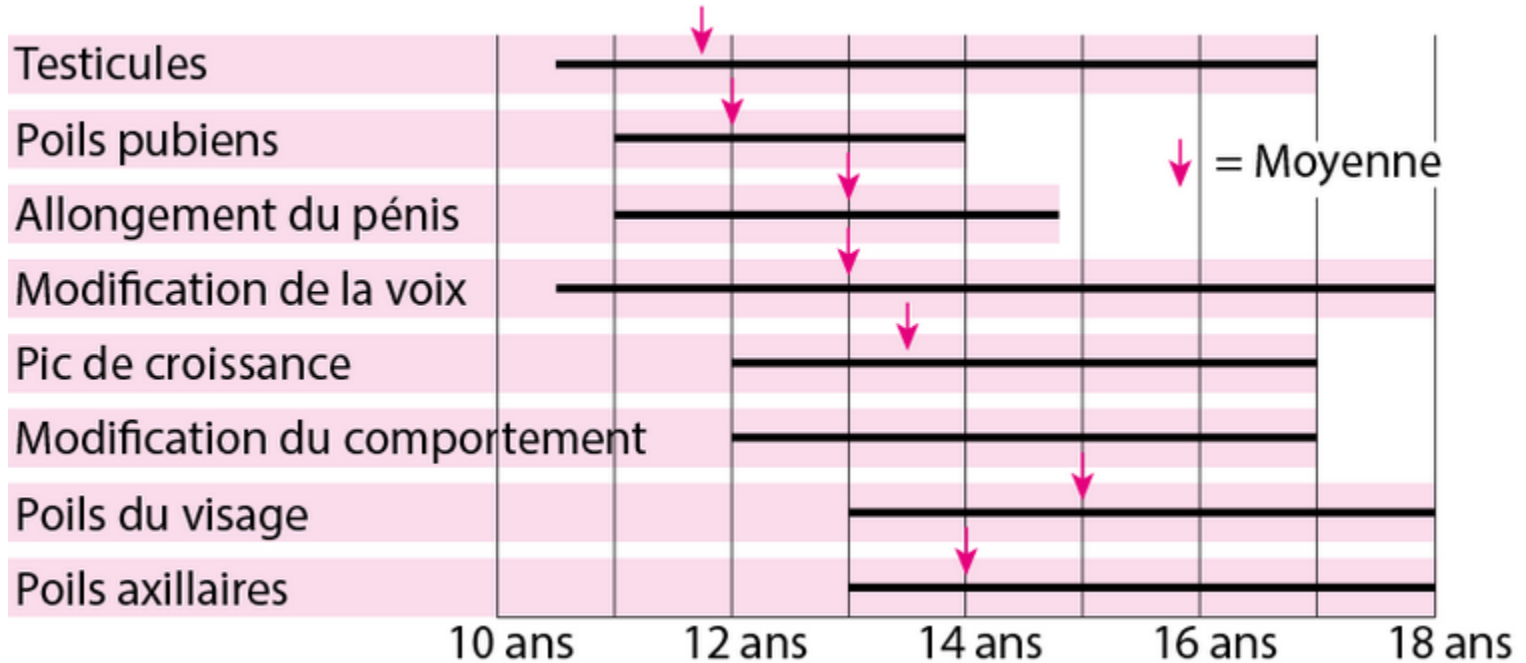
Une déconnection au sein de l'axe HHT, un défaut de conversion de la T en DHT (par ex. mutation de la 5 alpha réductase), ou une résistance aux androgènes (récepteur aux androgènes muté) entraînent l'échec de la descente des testicules dans le scrotum (=cryptorchidie).

## Rôle des androgènes dans le développement des caractères sexuels secondaires

L'augmentation de la synthèse d'androgènes (T/DHT) à la puberté (levée d'inhibition axe HH) conduit au développement des caractères sexuels secondaires chez les garçons:

- accroissement de la taille du larynx
- accroissement de la masse osseuse
- accroissement de la masse et de la puissance musculaires
- épaississement de la peau
- épaississement et densification de la pilosité corporelle, pubienne, axillaire et faciale.

## Puberté, lorsque les caractéristiques sexuelles masculines se développent





## Rôles des androgènes dans le développement folliculaire

- Expression des RA dans les cellules de la granulosa
- Implication dans le développement folliculaire physiologique
- Implication dans la régulation cyclique de la stéroïdogénèse
  
- Un excès d'androgène peut être impliqué dans l'altération du développement folliculaire, l'infertilité anovulatoire, comme dans le cas du syndrome des ovaires polykystiques (abordé en 2<sup>ème</sup> année)

## Exemples de pathologies des androgènes:

Chez la femme:

### ***Excès de synthèse des androgènes***

Pdt vie foétale: virilisation/variation du développement sexuel  
(ex: hyperplasie congénitale des surrénales)

A la puberté/adulte: hirsutisme (ex: SOPK, tumeurs ovariennes/surrénales, hyperplasie congénitale des surrénales, syndrome de Cushing)

Chez l'homme:

***Défaut de synthèse ou d'action des androgènes***

Défaut de virilisation, ambiguïté génitale +/- sévère

***Hypogonadisme masculin***

↘ T

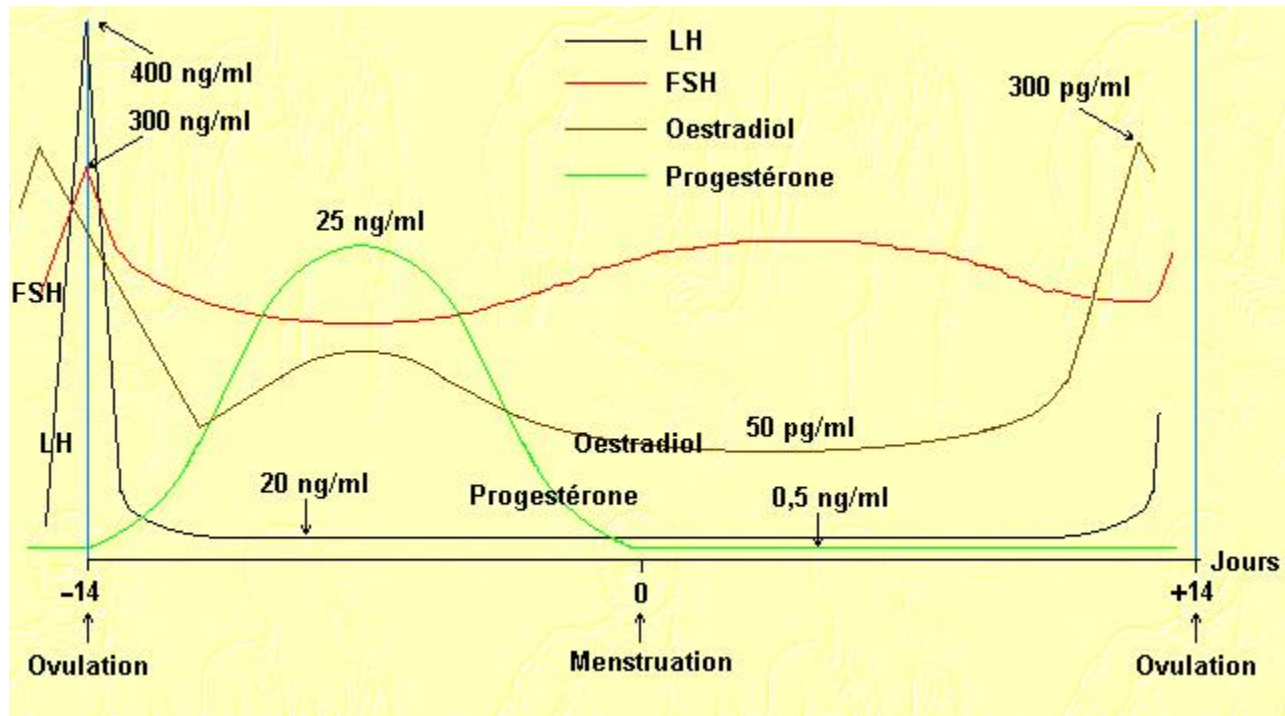
À la puberté: retard pubertaire

Adulte: relative régression des caractères sexuels secondaires masculins, fatigabilité musculaire, infertilité, baisse de libido

D'origine centrale (hypogonadotrope, ↘ LH) ex: tumeur, radiothérapie

D'origine périphérique (hypergonadotrope, ↗ LH) ex: syndrome de Klinefelter (47, XXY)

Attention, la plupart des graphes représentant le cycle menstruel ne tient pas compte de l'échelle de concentration pour mettre en avant les principales hormones et leur fluctuation lors du cycle



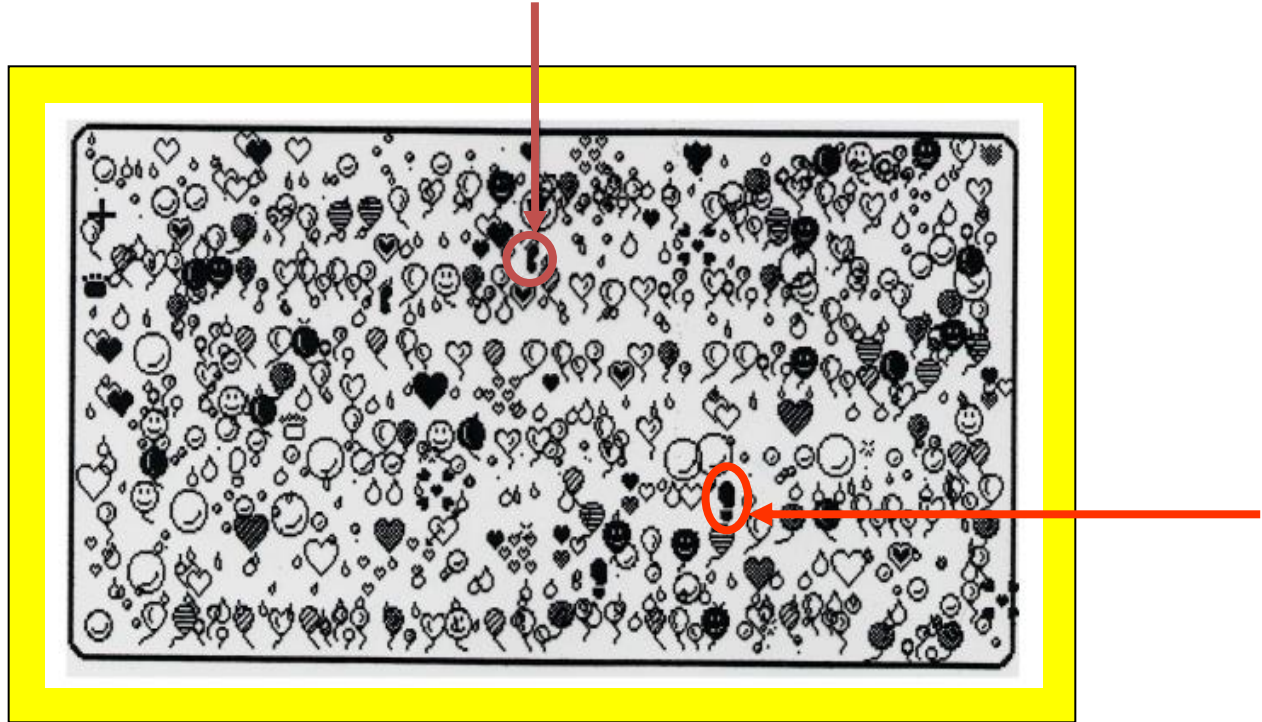
[https://public.iutenligne.net/fondements\\_GB/bio/sciences\\_bio/physio/pages/fecond/gameto/Regulov.htm](https://public.iutenligne.net/fondements_GB/bio/sciences_bio/physio/pages/fecond/gameto/Regulov.htm)



- <https://www.rts.ch/info/sciences-tech/13312295-les-anabolisants-dopent-les-muscles-et-les-problemes-de-sante.html>

# Dosage des stéroïdes

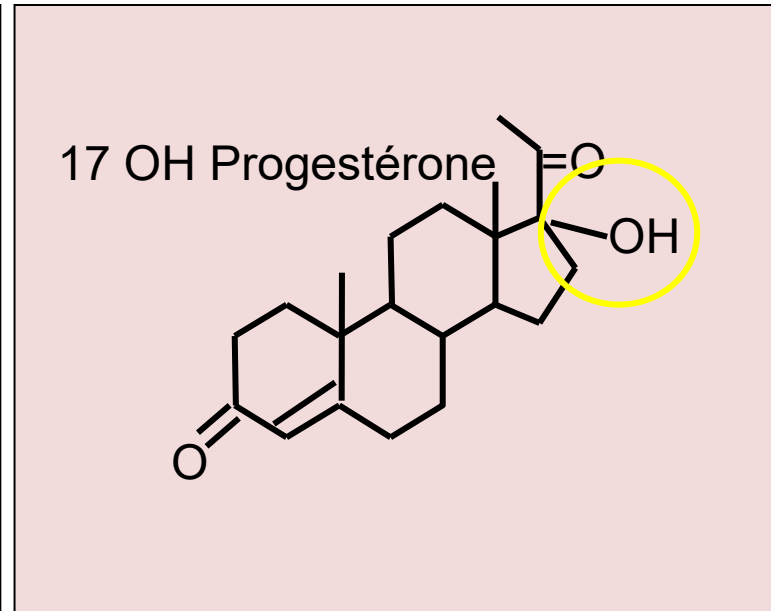
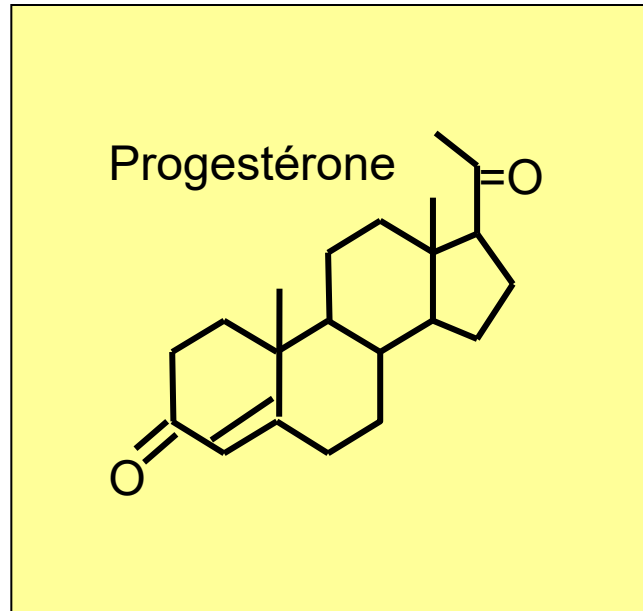
# La difficulté de mesurer des stéroïdes (1)



Les hormones circulent en très petites quantités. La concentration de l'oestradiol est de l'ordre du **picogramme** alors que celle de l'albumine est de l'ordre du **milligramme**.

**Dans un litre de sang il y a un MILLIARD de fois moins d'oestradiol que d'albumine!**

# La difficulté de mesurer des stéroïdes (2)



Il est difficile de distinguer deux stéroïdes car ceux-ci peuvent ne différer que par une seule fonction, hydroxyle par exemple.

# L'invention du radio-immunoassay (RIA)

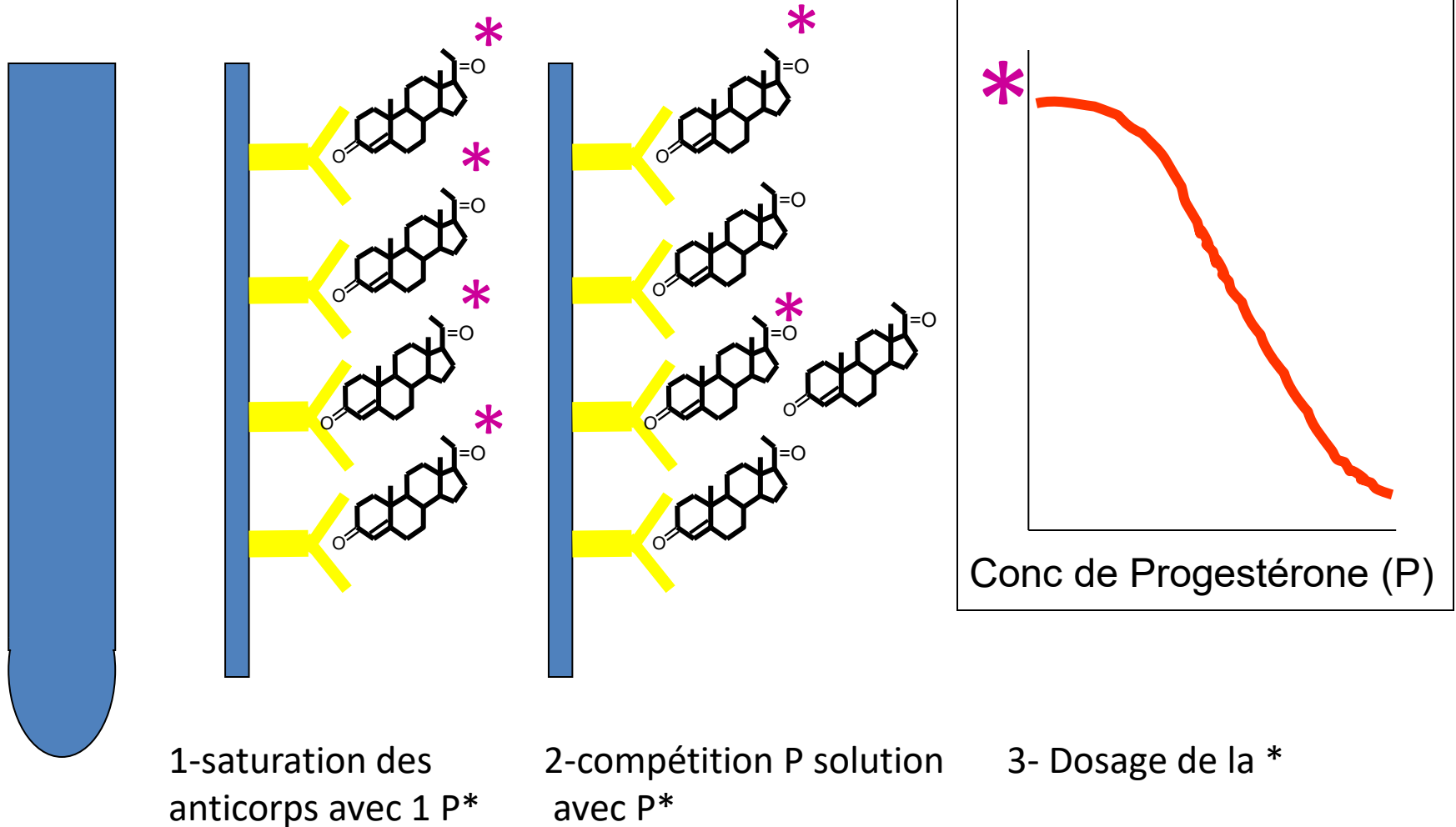


Rosalyn Yalow & Solomon Berson  
Prix Nobel de Médecine 1977



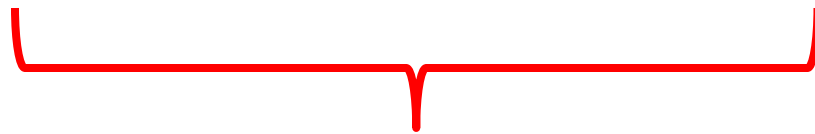
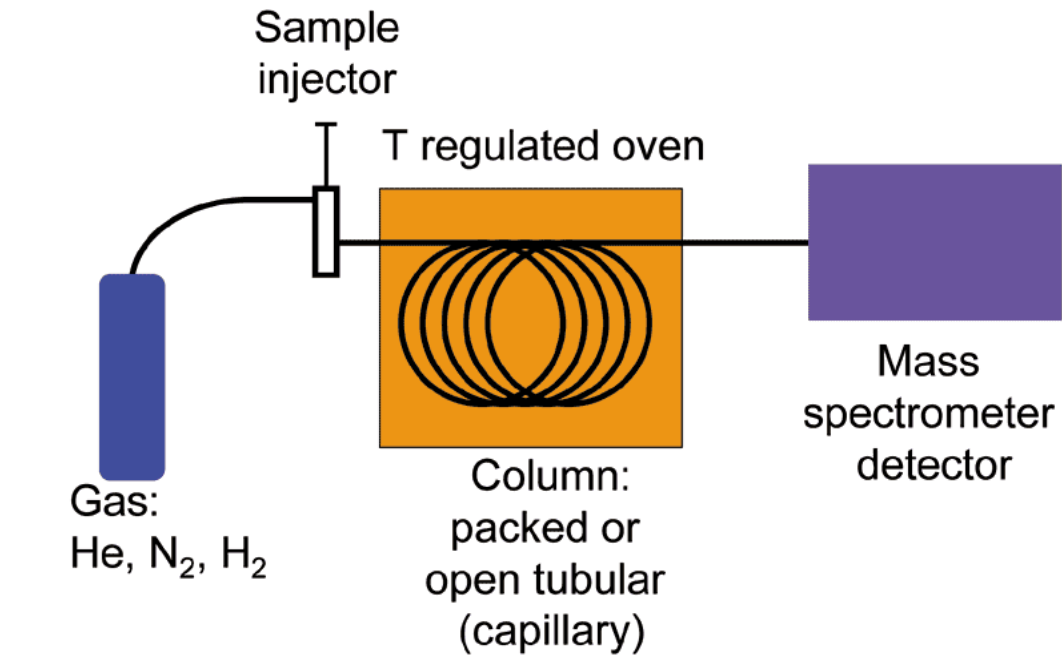
# La quantification des stéroïdes (1)

## Le RIA (Radio-immunoassay)



# La quantification des stéroïdes (3)

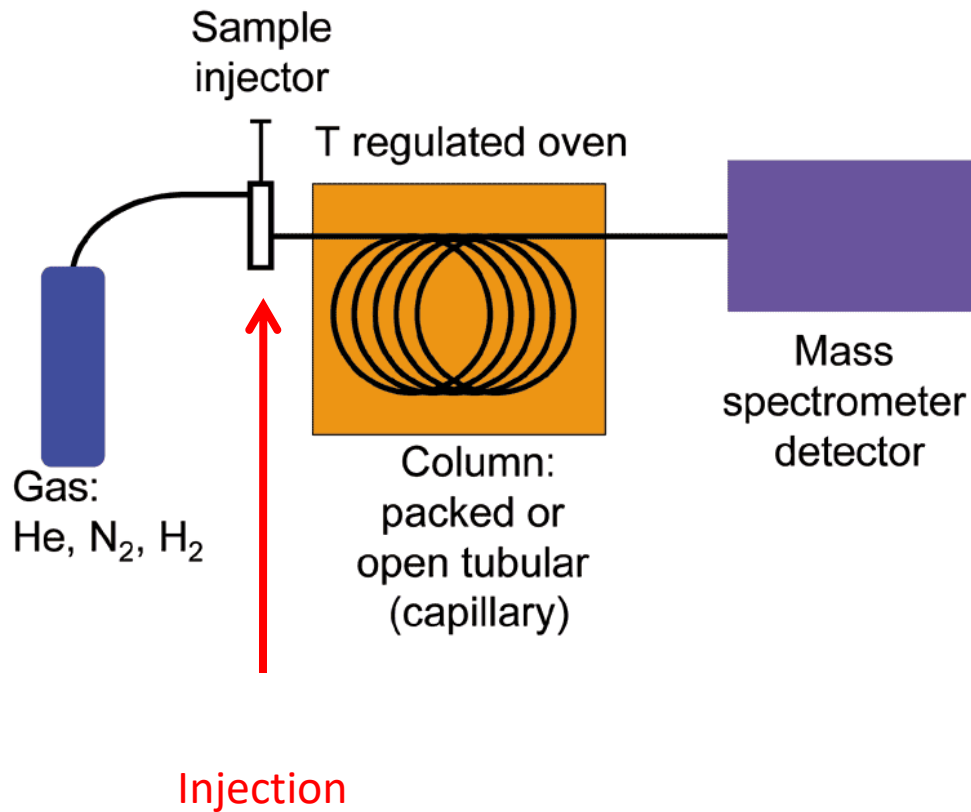
## GC-MS



Chromatographie

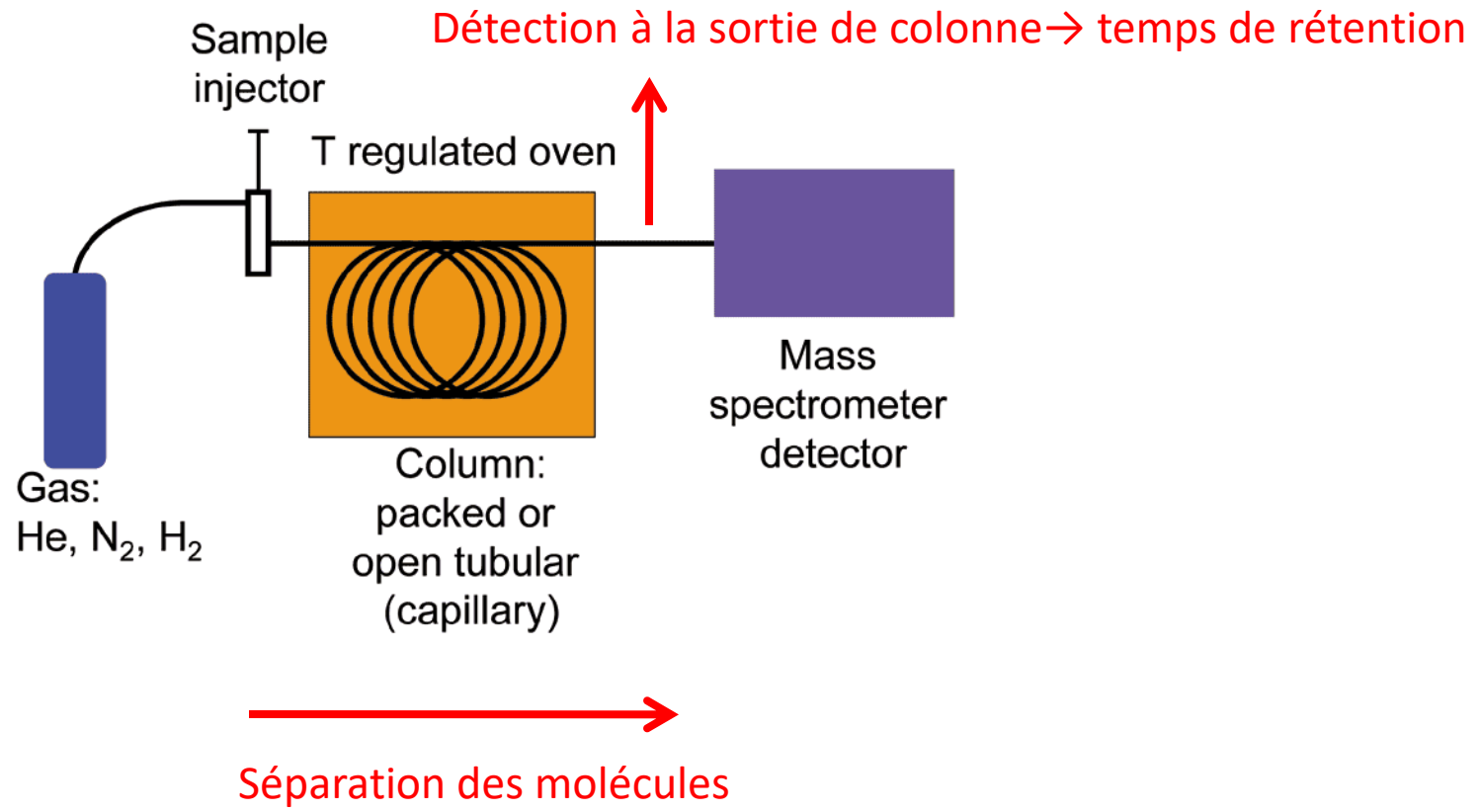
# La quantification des stéroïdes (3)

## GC-MS



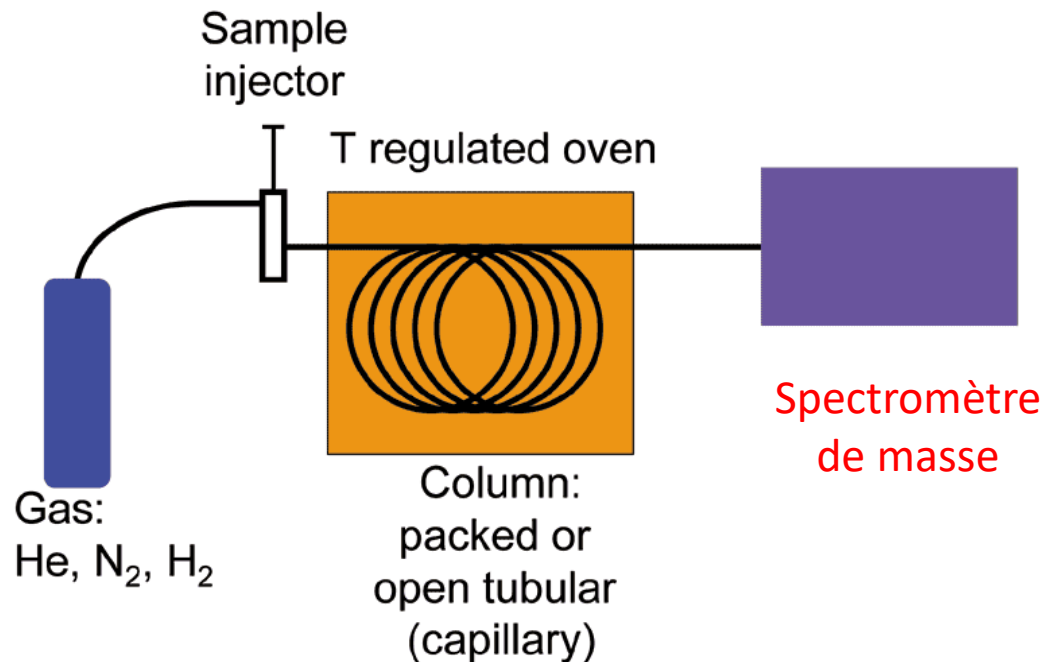
# La quantification des stéroïdes (3)

## GC-MS

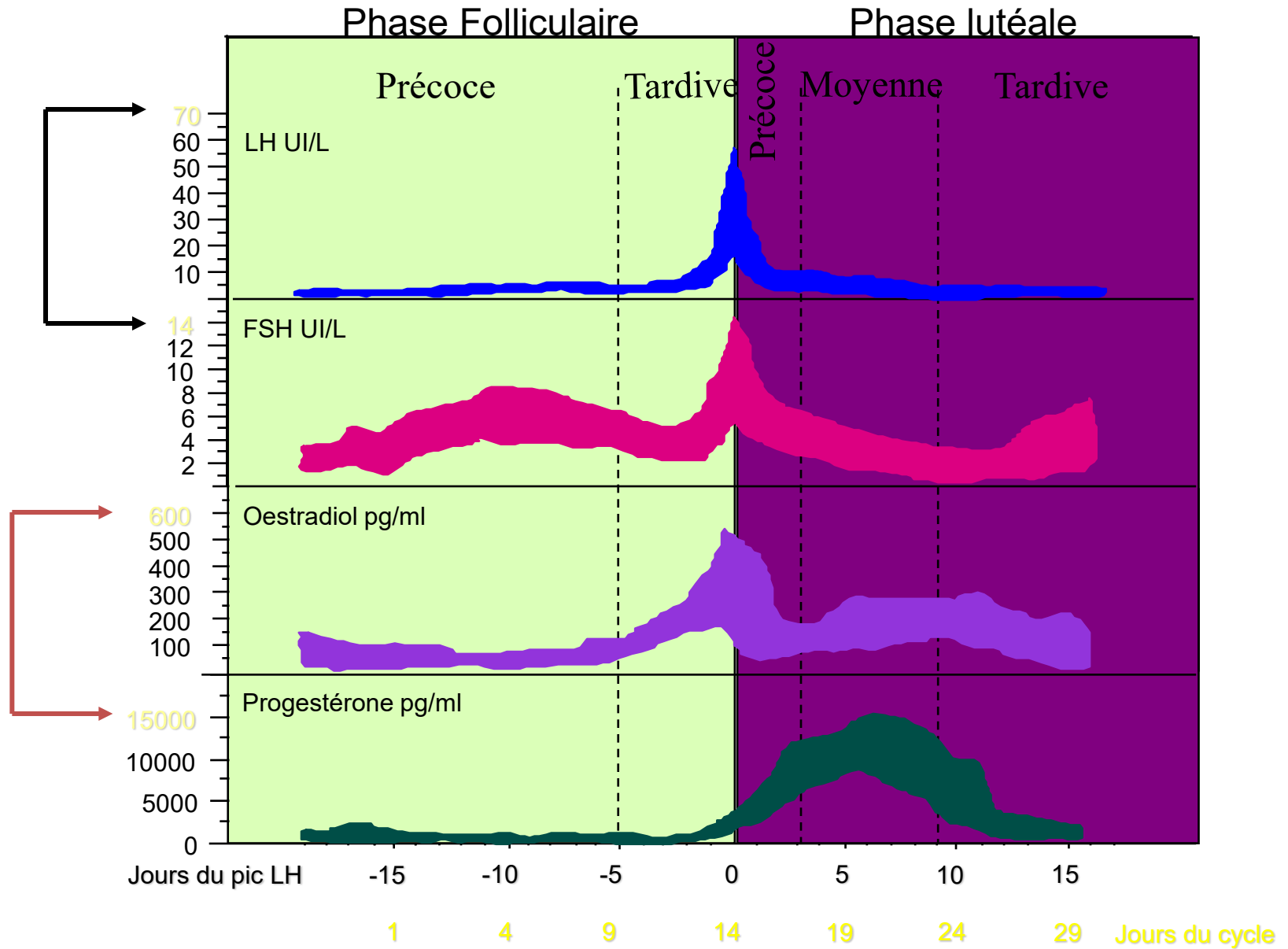


# La quantification des stéroïdes (3)

## GC-MS// LC-MS



Temps de rétention+masse → spécifique à chaque molécule  
→ → identification et quantification des molécules présentes



# Autre difficulté

Stéroïdes libres = stéroïdes actifs

Evaluation de la forme libre est difficile aux vues des faibles concentrations et des réactions croisées possibles.

Hypogonadism with Normal Serum Testosterone  
Ingrid Borovickova, Naomi Adelson, Ananth Viswanath, Rousseau Gama  
DOI: 10.1373/clinchem.2016.265124 Published July 2017

**Table 1. Relevant patient results.<sup>a</sup>**

Standard international units		US customary units	
Reference interval	Patient results	Reference interval	Patient results
Testosterone (4.9–32 nmol/L)	16	Testosterone (141–922 ng/dL)	461
BioT (2.29–14.5 nmol/L)	2.05	BioT (66–417 ng/dL)	59
FT (0.174–0.729 nmol/L)	0.106	FT (5–21 ng/dL)	3.05
SHBG (13.5–71.4 nmol/L)	153	SHBG (13.5–71.4 nmol/L)	153
FSH (1.0–11.9 IU/L)	54.7	FSH (1.0–11.9 mIU/mL)	54.7
LH (0.6–12 IU/L)	33.4	LH (0.6–12 mIU/mL)	33.4
Albumin (35–55 g/L)	37	Albumin (3.5–5.5 g/dL)	3.7

<sup>a</sup> Follow-up testosterone, SHBG, LH, and FSH were measured while the patient was on testosterone treatment 3 months after the presentation.

# Conclusions



---

- 1. Les stéroïdes sexuels sont hydrophobes et circulent liés à des protéines
- 2. L'affinité des stéroïdes pour ces protéines de transport est différente (notion de compétition)
- 3. La concentration de ces protéines de transport influence l'activité des stéroïdes sexuels
- 4. Les cellules cibles des stéroïdes possèdent des récepteurs intracellulaires
- 5. Action principalement génomique
- 6. La production des hormones sexuelles est dirigée par l'axe HH
- 7. L'estradiol joue un rôle important dans le développement des caractères sexuels secondaires féminins
- 8. La testostérone joue un rôle important dans la différenciation sexuelle et le développement des caractères sexuels secondaires masculins

# Liste des abbréviations

---

- CBG: cortico binding globulin
- DHEA: déhydroépiandrosterone
- DHT: dihydrotestostérone
- E: estrogènes
- ER: estrogen receptor ou RE: récepteur aux estrogènes
- GC-MS: chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
- H: hormone
- HH: hypothalamo-hypophysaire
- OGE: organes génitaux externes
- OGI: organes génitaux internes
- PR: progesterone receptor
- rc: récepteur
- RA: récepteurs aux androgènes
- SHBG: sex hormone binding globulin
- SNC: système nerveux central
- SOPK: syndrome des ovaires polykystiques
- T: testostérone