

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abderrahmane Mira de Bejaïa
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences Biologiques de l'environnement



MÉMOIRE DE FIN DE CYCLE

En vue de l'obtention du diplôme de Master II en Reproduction
et Biotechnologies Animales

THÈME:

*Etude de la cinétique des hormones de
reproduction chez la femme*

Soutenu le : 19/06/2012.

Réalisé par :

Mr. KOURAT Ahcène

Mr. KACI Mahdi

Membres du jury:

Président: Mr. IGUER-OUADA M.

Promoteur: Mr. AYAD A.

Examinatrices : Mme MOUHOU.B

Mme KADJI.H

REMERCIEMENTS :

Nos remerciements vont tout d'abord à dieu le tout puissant.

Au terme de ce travail, nous exprimons nos respectueuses gratitudees à notre promoteur monsieur AYAD.A.H. pour son précieux suivi pour la réalisation de ce mémoire.

Nous tenons à remercier notre co-promoteur monsieur IGUER-OUADA.M. Il est difficile de résumer en quelques mots tout ce qu'il nous a apporté par son implication tout au long de notre thèse. Au delà de ses multiples compétences scientifiques et de son excellente capacité pédagogique, son écoute, sa patience et son soutien infailible tout le long de ce travail de mémoire, ont été déterminants. Il a été un co-promoteur de mémoire attentionné et disponible .Nous tenons à le remercier sincèrement d'avoir cru en nous et de la confiance qu'il nous a accordé.

Nous remercions vivement tous les membres de jury présidé par Mr IGHER-OUADA.M pour avoir accepté de juger notre travail.

Un remerciement particulier pour NESSAS Aziz, qui nous a aidé à sa manière.

JE TIENS À DÉDIER CE MODESTE TRAVAIL À LA COMMÉMORATION DE MON PÈRE, QUI M'A TOUJOURS FAIT SENTIR QUE SANS ÉTUDES, ON NE POURRA JAMAIS AVANCER DANS LA VIE, À MA MÈRE QUI M'A OFFERT LA VIE, À MES FRÈRES ET SŒURS ET À MES AMIS.

UNE DÉDICACE PARTICULIÈRE À MON TRÈS CHER AMI FARID BIBI.

ET À LA PETITE DAMIA, AXEL ET MASSINISSA.

KOURAT Ahcene

Dédicaces

Je tiens à dédier ce modeste travail à :

- *Ma mère*
- *Mon père*
- *Mon frère*
- *Mes amis(es).*

mahdi

I-FONCTION GENITALE DE LA FEMME CYCLIQUE	1
1- ANATOMIE ET HISTOLOGIE DE L'APPAREIL GENITAL DE LA FEMME	1
1-1 Les ovaires	1
1-2 Les voies génitales femelles	2
1-2-1 Les trompes de FALLOPE.....	2
1-2-2 L'utérus	2
a-L'endomètre	2
b- Le myomètre	3
c-La séreuse	3
1-2-3- Le vagin	3
1-2-4- La vulve	4
1-2-5- Les glandes mammaires	4
2-PHYSIOLOGIE OVARIENNE DE LA FEMME CYCLIQUE.....	5
2-1-Le cycle menstruel	6
2-2-Le cycle ovarien	6
2-2-1- Fonction exocrine de l'ovaire	7
a-phase folliculaire	7
b-L'ovulation	7
c-Phase lutéale	7
2-2-2-Fonction endocrine de l'ovaire.....	8

II-ENDOCRINOLOGIE DE LA REPRODUCTION	10
1-L'AXE GONADOTROPE.....	10
2-LES HORMONES STEROÏDIENNES.....	11
2-1 Définition et classification.....	11
2-2 Les voies de la stéroïdogénèse sexuelle.....	11
2-2-1 Origine du cholestérol.....	11
2-2-2 Transformation du cholestérol en prégnénolone par coupure de la chaîne latérale du cholestérol.....	13
2-2-3 Biosynthèse des androgènes.....	13
2-2-4 Biosynthèse des œstrogènes.....	13
2-3 Compartimentation de la stéroïdogénèse sexuelle.....	14
2-3-1 Le testicule.....	14
2-3-2 L'ovaire	14
2-4- Rôle physiologique des stéroïdes sexuels.....	15
2-4-1 Les androgènes.....	15
2-4-2 Les gestagènes.....	15
2-4-3 Les œstrogènes	16
2-4 Transport des stéroïdes	17
2-5 Métabolisme et élimination des stéroïdes.....	17
3- LES GONADOTROPINES HYPOPHYSAIRES.....	17
3-1. L'hypophyse : anatomie et sécrétions hypophysaires.....	17
3-1-1 Anatomie.....	17
3-1-2 Sécrétions hypophysaires.....	19
a-Les hormones de la neurohypophyse	19
b-Hormones de l'adénohypophyse.....	19
b-1 Les hormones lactogènes.....	20
b-1-1 Mécanisme d'action des hormones lactogènes.....	20
b-1-2 Contrôle hormonal de la lactation.....	20
-Le réflexe neuro-endocrinien d'entretien de la lactation	21
3-2. Relation structure-activité des gonadotropines.....	21
3-2-1 Structure des gonadotropines.....	21
3-2-2 Relation structure-activité.....	21
-Demi-vie	22

-Liaison aux récepteurs	22
-Stimulation de la réponse des cellules cibles.....	23
4- ROLE PHYSIOLOGIQUE ET SECRETION PULSATILE DES GONADOTROPINES HYPOPHYSAIRES.....	23
4-1 Contrôle de la stéroïdogénèse ovarienne	23
4-2 Contrôle de la stéroïdogénèse testiculaire.....	24
4-3 Modulation de l'action des gonadotropines sur la stéroïdogénèse	25
4-4 La sécrétion pulsatile des hormones gonadotropes hypophysaires	25
5- LES GONADOLIBERINES.....	26
5-1. L'hypothalamus: données anatomiques et hormones hypothalamiques	26
5-1-1 Les hormones hypothalamiques.....	26
5-1-2 Le système porte hypothalamo-hypophysaire	27
5-2. Rôle physiologique et sécrétion pulsatile de la GnRH	28
5-2-1 La sécrétion pulsatile de GnRH : origine et mécanismes de régulation	
Pourquoi la sécrétion de GnRH est-elle pulsatile.....	29
5-2-2 Origine de la pulsativité des sécrétions de GnRH	29
5-3. Régulation de la sécrétion du couple GnRH-LH.....	29
5-3-1 Les rétrocontrôles.....	29
a-Le rétrocontrôle stéroïdien	29
b- Le rétrocontrôle hypophysaire.....	30
c-Le rétrocontrôle hypothalamique	30

III- PARTIE PRATIQUE	
1-MATERIEL ET METHODES.....	31
-Collecte de données	31
-Dosage des hormones	31
1-1-Description de l'automate ELECSYS 2010.....	31
1-1-1 Partie échantillons.....	32
1-1-2 Unité de pipetage.....	32
1-1-3 Unité de lavage/déchets.....	32
1-1-4 Logiciel ergonomique.....	33
1-1-5 Cellule de mesure.....	33
1-1-6 Les réactifs	33
1-3 Etude statistique.....	33
2-LES VARIATIONS DES HORMONES SELON L'AGE.....	34
2-1-l'hormone folliculo-stimulante (FSH).....	34
2-2-Hormone lutéinisante(LH).....	35
2-3-Œstrogènes et progestérone.....	36
2-5-Prolactine	38
3- INTERACTIONS ENTRE LES HORMONES DE LA REPRODUCTION.....	39
Conclusion.....	41

Bibliographie.....42

Introduction

Introduction

Le cycle menstruel de la femme se caractérise par des modifications histologiques au niveau de son appareil génital essentiellement au niveau des ovaires. Ces derniers secrètent des hormones, notamment les stéroïdes sexuels, qui vont agir sur les autres tissus de l'appareil génital en induisant des modifications histologiques et fonctionnelles (Gupta .P et al, 2012).

L'activité sécrétoire des ovaires est contrôlée par un niveau plus supérieur qui est l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus secrète une hormone polypeptidique appelée la GnRH pour agir sur l'hypophyse en induisant la sécrétion des autres hormones polypeptidiques appelées les gonadotropines. Ces dernières sont transportées dans la circulation sanguine pour agir sur les cellules cibles au niveau des gonades.

La sécrétion ovarienne se déclenche à la puberté et persiste jusqu'à la ménopause, où les fonctions de reproduction de la femme sont complètement à l'arrêt, qui se matérialisent par un arrêt des menstruations. Cependant, en allant de la puberté à la ménopause, les profils hormonaux présentent des variations importantes et une dynamique de sécrétion variable (Haring. R et al, 2012).

Même si la différence est largement connue entre la période de puberté d'une part et la ménopause d'autre part, très peu d'études existent pour l'intervalle séparant ces deux phases. Ainsi il serait intéressant d'apporter une attention particulière aux catégories d'âge se trouvant entre 25 et 40 ans.

C'est justement, dans cette logique que s'inscrit notre travail. Elle consiste à collecter des données de dosage d'un maximum d'hormones impliquées de reproduction chez un même individu tout en couvrant les différentes classes d'âge allant de 15 à 45 ans.

Le présent mémoire est présenté sous forme de deux grandes parties, une première consacrée à la revue de littérature où sont développés des aspects de physiologie de reproduction chez la femme et une partie expérimentale avec présentation de la méthodologie d'étude et des résultats générés.

Revue de littérature

I-FONCTION GENITALE DE LA FEMME CYCLIQUE

1- ANATOMIE ET HISTOLOGIE DE L'APPAREIL GENITAL DE LA FEMME

Le tractus génital féminin (figure 1) comprend : les gonades ou les ovaires, les voies génitales et les glandes mammaires (ROBERT et al ., 1974).

1-1 Les ovaires

Ils sont au nombre de deux, ovoïdes, symétriques et sont situés dans la cavité pelvienne. L'ovaire adulte comprend quatre secteurs cellulaires :

- L'épithélium de revêtement unicellulaire,
- L'interstetium ou stroma constitué essentiellement de fibroblastes (CONSTAMIN., 1977).
- Le hile riche en vaisseaux sanguins, en lymphatiques, et en nerfs. Il contient les cellules de BERGER qui sont les équivalents de cellules de LEYDIG.
- Et les organites représentés par les follicules et les corps jaunes (LEFEBVRE., 1986).

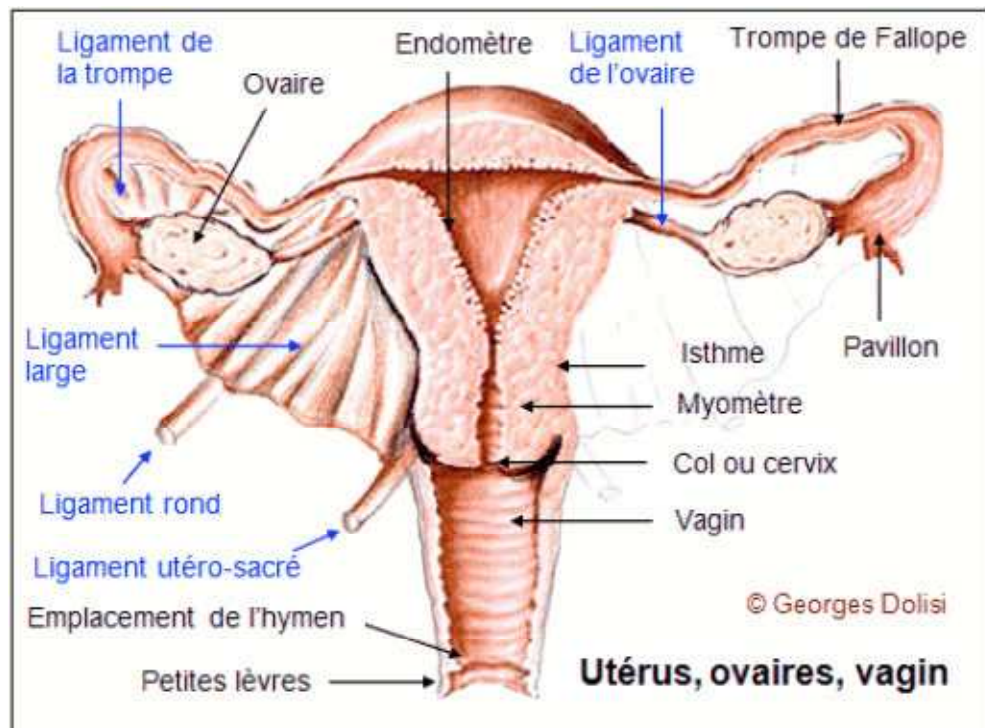


Figure 01 : schéma de l'appareil génital de la femme (EMBRYOLOGIE, CHAPITRE 3 : OVOGENESE)

1-2- Les voies génitales femelles :

Elles sont représentées par :

- Les trompes de FALLOPE ou oviductes,
- L'utérus,
- Le vagin,
- Et la vulve.

1-2-1- Les trompes de FALLOPE

Ce sont deux canaux musculeux, membraneux situés de chaque côté de l'utérus (SURREAU., 1978).

1-2-2- L'utérus

C'est un organe musculeux, creux et piriforme à l'état non gravide. Il comprend deux parties :

- L'une supérieure ou corps utérin.
- L'autre inférieure ou col utérin qui est formé de l'exocol et de l'endocol.

La paroi utérine est formée de l'intérieur à l'extérieur de trois couches :

- L'endomètre qui correspond à la muqueuse.
- Le myomètre ou la musculaire.
- Un adventice qui est une séreuse typique ou un péritonéale (BEVELANDER., 1973).

a-L'endomètre

Du point de vue histologique, l'endomètre est la muqueuse qui tapisse la cavité utérine, il comprend :

- Une couche superficielle formée d'un épithélium prismatique unistratifié.
- Une couche intermédiaire qui possède de nombreuses glandes tubulées dans un stroma conjonctif : chorion cytogène.
- Une couche profonde ou basale qui subit des remaniements lors des menstruations.

Du point de vue fonctionnel, la muqueuse se partage en deux étages :

Chapitre I : Fonction Génitale de la femme cyclique

- Une couche basale : c'est la couche profonde.
- Une couche superficielle ou fonctionnelle occupant les $\frac{3}{4}$ de la hauteur (CHEVREMONT., 1975).

L'état de cette muqueuse est sous la dépendance des hormones ovariennes et de leur fluctuation. Elle est sous le siège d'un remaniement constant (WILLIAMS., 1972).

b- Le myomètre

C'est une couche très épaisse de faisceaux de muscles lisses entremêlés, constituant les $\frac{3}{4}$ de la paroi utérine (VINCENT., 1975).

c-La séreuse

Le péritoine tapisse la face antérieure, le fond, puis la face postérieure du col de l'utérus (PETREN et ROUX., 1975).

1-2-3-Le vagin

Conduit musculo-muqueux inséré au niveau du col utérin en haut et se prolongeant avec des formations vulvaires en bas. La paroi vaginale se compose de trois tuniques.

- La tunique externe conjonctive.
- La tunique moyenne musculuse.
- La tunique interne ou muqueuse vaginale (TOURNAIRE., 1979).

De l'intérieur à l'extérieur, on décrit trois couches de cellules de la muqueuse vaginale :

- Couche basale : formées de deux à trois assises cellulaires.
- Couche intermédiaire : constituée de cellules polyédriques allongées s'ordonnant en plusieurs couches.
- Couche superficielle : formée de grandes cellules (DEBRUX., 1982).

Cet épithélium est recouvert constamment par le produit de la desquamation cellulaire des voies génitales et par une couche de mucus secrété par les glandes cervicales (MAILLET et al ., 1974).

1-2-4- La vulve

Organe génital externe qui contient les grandes lèvres, les petites lèvres, les glandes de BARTOLIN, l'hymen et le clitoris (SEGUY., 1975).

1-2-5-Les glandes mammaires

Bien que n'étant pas des organes génitaux proprement dits, elles y sont incluses. Ce sont des organes glandulaires, au nombre de deux chez la femme (figure 2). La glande mammaire est constituée de 15 à 20 lobes séparés par des cloisons de tissu conjonctif, chaque lobe est subdivisé en lobules séparés par des cloisons lesquelles à leur tour, sont composées du tissu conjonctif dans lequel se trouvent enfouies les cellules sécrétrices ou acini (ANTHONI et KHOLTHOFF., 1978). Chaque lobe équivaut à une glande indépendante et se termine par un canal galactophore lequel vient déboucher au niveau du mamelon. Chaque canal s'élargit pour former un sinus galactophore (HOULD., 1982).

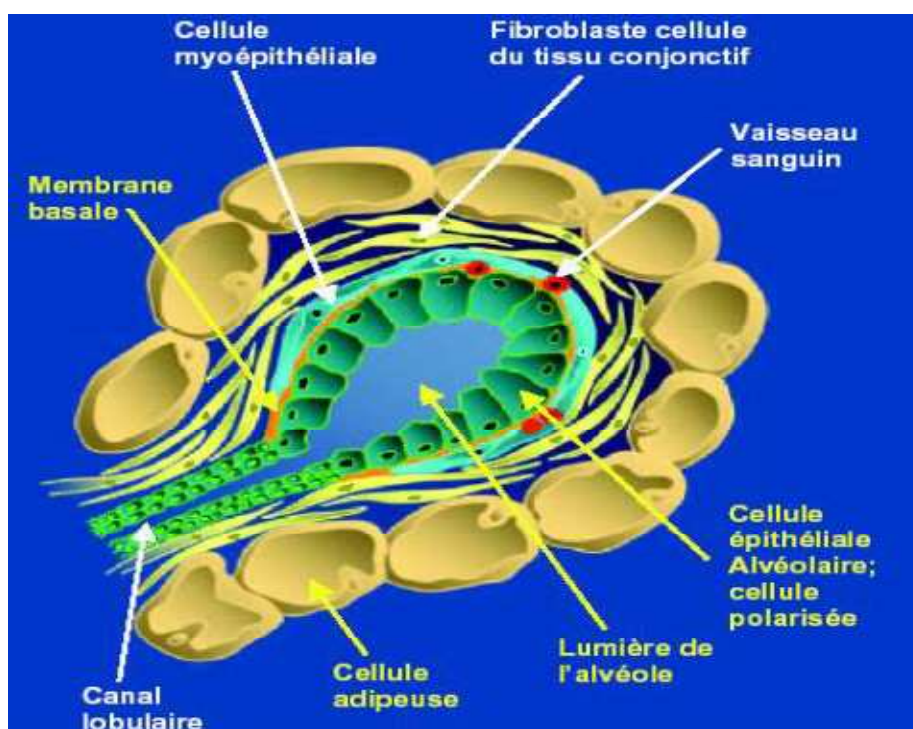


Figure 02 : schéma d'une glande mammaire (GAYRARD., 2007).

2-PHYSIOLOGIE OVARIENNE DE LA FEMME CYCLIQUE

De la puberté a la ménopause, la physiologie de reproduction de la femme présente un caractère cyclique qui est le résultat de multiples régulations hypothalamo-hypophysaires (figure 3). Le cycle menstruel évolue silencieusement. L'hémorragie menstruelle qui achève ce cycle est la seule manifestation chez la femme en dehors de la grossesse (VINCENTI., 1988). Ce cycle s'accompagne d'une série de modifications cycliques représentées par des actions survenant au niveau des ovaires et du tractus génital.

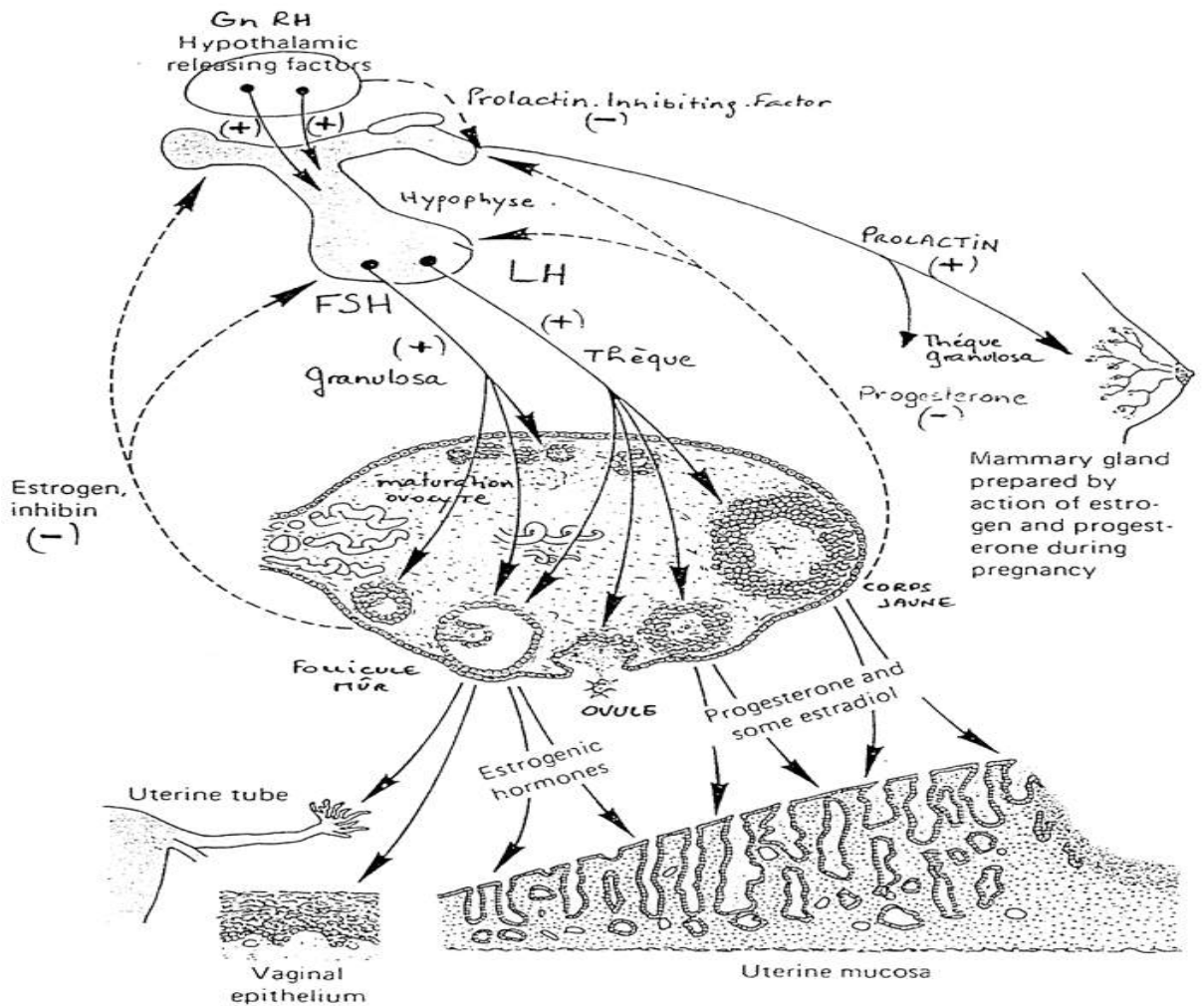


Figure 03 : schéma expliquant les interactions des hormones hypothalamiques, hypophysaires et ovariennes et leurs effets sur l'appareil génital de la femme (LIGNEE GERMINALE ET GAMETOGENESE).

2-1-Le cycle menstruel

Le cycle menstruel se manifeste par des modifications intéressantes notamment la muqueuse utérine. Ces modifications sont sous la dépendance des hormones ovariennes et hypothalamo-hypophysaires (BAUDET et SEGUY., 1981).

Le cycle menstruel survient en moyenne tous les 28 jours mais avec de possibles variations de 25 à 30 jours. Il est composé de trois phases :

- La phase proliférative : elle débute à la fin de l'écoulement menstruel précédent, caractérisée par une régénération rapide de l'endomètre à partir de la zone restante après la menstruation (LEESSON et LEESSON., 1976). Elle se distingue par :
 - de nombreuses mitoses.
 - accroissement des glandes rectilignes en nombre et en hauteur, et l'absence de glycogène et de mucus (VINCENZI., 1988).
- La phase sécrétoire : elle commence aussitôt après l'ovulation. Elle est caractérisée par :
 - la diminution des mitoses.
 - les tubes glandulaires contournés et profonds avec des épines conjonctives nombreuses réalisant l'aspect de « dentelle utérine ». Ainsi ces épines tortueuses deviennent favorables à une éventuelle nidation sous l'effet de la progestérone.
 - la sérialisation des artères.
 - l'apparition de vacuoles sécrétoires riche en glycogène (DEBRUX., 1987).
- Les menstruations : sous l'effet des hormones ovariennes, l'endomètre subit des modifications périodiques importantes. Sa durée est de 4 à 5 jours en moyenne. La couche superficielle de l'endomètre subit une nécrose puis s'élimine. Le sang s'écoule des veines mises à nu par la desquamation.

C'est la chute brutale des hormones ovariennes, notamment progestérone, qui entraîne la venue des menstruations (PHILLIPPE et RITTER., 1987).

2-2-Le cycle ovarien

Le cycle ovarien qui détermine le cycle menstruel lui-même est finement réglé par des interrelations complexes entre l'ovaire, l'hypophyse et l'hypothalamus. Deux secteurs fondamentaux interdépendants constituent l'ovaire : l'ovaire exocrine et l'ovaire endocrine.

2-2-1- Fonction exocrine de l'ovaire

Elle correspond à la fonction de l'ovulation. Elle nécessite trois phases

a-phase folliculaire

Au début de chaque cycle menstruel, le follicule recruté va augmenter progressivement de diamètre par multiplication de cellules de la granulosa et des cellules de la thèque interne sous l'action de la FSH dont la sécrétion augmente progressivement. Au sein du follicule se creuse une cavité ou antrum refoulant en périphérie les cellules de la granulosa vascularisées et l'ovocyte (TOURNAIRE, 1985). Le follicule sélectionné devient dominant et freine les autres follicules en croissance qui évoluent vers l'atrésie.

L'activité FSH diminue à leur niveau entraînant une diminution de l'activité aromatasase et une accumulation d'androgènes. Il en résulte un arrêt de mitose des cellules de la granulosa et la dégénérescence de l'ovocyte (HAZARD et al ., 1983).

b-L'ovulation

L'ovulation qui survient au 14ème jour du cycle menstruel donne à la fonction génitale son impulsion et son sens. Le follicule mur, se rompt 37 à 40 heures après la décharge de LH et libère l'ovocyte accompagné de sa corona radiata au niveau du stigma conique et saillant (ZORN., 1984). Une fois libéré, l'ovocyte au sein de leur cumulus visqueux tombe au niveau des trompes où il se fait happer. Le processus mécanique de la rupture folliculaire résulte de l'action d'enzymes protéolytiques et des contractions de la paroi folliculaire (FOSSATI et al ., 1987). Selon BERCOVICI et BOOG (1986), les prostaglandines qui s'élèvent à cette période du cycle pourraient jouer un rôle important mais qui restent mal définies dans la survenue de l'ovulation.

c-Phase lutéale

A partir des cellules de la granulosa vascularisées et des cellules de la thèque lutéinisées du follicule rompu se forme le corps jaune (NETTER et DENAMUR., 1973). Le corps jaune

Chapitre I : Fonction Génitale de la femme cyclique

est doté d'une activité sécrétrice éphémère, il est programmé et relativement autonome. La régulation endocrine du corps jaune est directement sous le contrôle de la LH (BERCOVICI et BOOG., 1986). Le mécanisme de l'involution du corps jaune est attribué à un facteur lutéolytique non identifié chez la femme d'après MAUVAIS-JARVIS et SITRUK-WARE (1986). Cependant, il est admis que la prostaglandine F_{2α}, les œstrogènes et l'ocytocine concourent à la lutéolyse :

-les œstrogènes semblent diminuer le nombre de récepteurs de la LH et stimuler la production de prostaglandines F.

-Les effets de la LH sont inhibés par le facteur LH.RBI qui est un inhibiteur local ovarien de la liaison LH à ses récepteurs.

-L'ocytocine entraîne une réduction de la progestérone et des œstrogènes et paraît favoriser l'augmentation de la prostaglandine F_{2α}.

-Les prostaglandines F_{2α}, produite par le corps jaune, possèdent un mode d'action imprécis, cependant deux mécanismes ont été proposés :

- Les prostaglandines F_{2α} peuvent contribuer à réduire l'activité du corps jaune par son effet vasoconstricteur.
- Les prostaglandines ont pour effet de solubiliser les membranes cellulaires, ce qui permet la mise en œuvre de l'activité sécrétoire des enzymes lysosomiaux favorisant la destruction du corps jaune (MAUVAIS-JARVIS et SITRUK-WARE, 1986). L'involution du corps jaune en l'absence de fécondation précède immédiatement la menstruation qui survient 24 à 48h suite à la chute brutale de la production de la progestérone et des œstrogènes (BRINGER et al ., 1987).

2-2-2-Fonction endocrine de l'ovaire :

L'ovaire adulte élabore et secrète dans le milieu sanguin trois groupes d'hormones stéroïdes qui agissent sur les récepteurs spécifiques (BAULIEU., 1978) : ce sont les œstrogènes, progestagènes et les androgènes. L'ovaire secrète également une hormone polypeptidique : la relaxine.

Les prostaglandines sont secrétées dans l'ovaire, le premier principe actif de ce groupe a été isolé en 1957 par BERGSTROM et SJOVALL (LOUISOT., 1983). Ce sont des acides gras de 20 atomes de carbone et dérivent de l'acide prostanoïque (PELTIER., 1983). Il existe

Chapitre I : Fonction Génitale de la femme cyclique

sept classes de prostaglandines dont E et F_{2α} qui sont connues pour être impliquées dans la fonction de reproduction (LOUISOT., 1983).

Les Œstrogènes fabriqués sont :

- L'œstradiol 17β est l'œstrogène physiologique de référence (E2)
- L'œstrone (E1)
- L'oestriole (E3) qui possède une action oestrogénique faible. Il provient du catabolisme d'E1 et d'E2 (SCHMELK., 1978).

Les progéstagènes fabriqués sont :

- Représenté essentiellement par la progestérone.
- 17-hydroxy-progestérone à pouvoir progestatif faible (MALINAS, 1978).

Les androgènes :

- Androstène-dione
- Testostérone
- Déhydroépiandro-sterone.

La relaxine :

C'est une hormone polypeptidique sécrétée en faible quantité par les cellules de la granulosa (MAILLET et al ., 1974). La relaxine en dehors de son rôle inhibiteur sur la FSH possède une action directe et dépressive au niveau de la granulosa sur l'aromatisation (EMPERAIRE et RUFFI., 1989).

II-ENDOCRINOLOGIE DE LA REPRODUCTION

1-L'AXE GONADOTROPE

Les stéroïdes sexuels sont les principales hormones produites par les gonades qui sécrètent également des hormones de nature peptidergique. L'activité endocrine des gonades dépend des sécrétions hormonales hypophysaires gonadotropes ou gonadotropines. La synthèse et la libération des hormones gonadotropes est elle même contrôlée par les sécrétions hypothalamiques de gonadolibérines. Les gonadotropines stimulent la sécrétion de stéroïdes gonadiques qui à leur tour exercent un rétrocontrôle sur leur propre sécrétion par une action au niveau de l'hypophyse (contrôle des sécrétions des hormones gonadotropes) et au niveau hypothalamique (contrôle des sécrétions des gonadolibérines).

Les gonadotropines hypophysaires jouent donc un rôle central dans la régulation de la fonction de reproduction comme intermédiaires essentiels entre le système nerveux central et les gonades. Pour cette raison, l'hypophyse est souvent qualifiée de « chef d'orchestre » de la reproduction. Le niveau d'activité de reproduction dépend de l'activité de l'axe gonadotrope ou axe hypothalamus-hypophyse-gonades.

Les effets des hormones sont connus depuis très longtemps. A titre d'exemple, la castration des hommes gardiens des gynécées a été associée à des modifications morphologiques : embonpoint, voix aiguë, absence de pilosité...). Au 19ème siècle, les effets ont été observés par de nombreuses expériences d'ablation de glandes sexuelles et de greffes. Par exemple, l'ablation des testicules d'un poulet (chaponnage) permet de produire des animaux gras à la chair moelleuse et ne présentant aucun caractère sexuel secondaire du coq (crête, barbillon, plumage...). La purification et la détermination de la structure des hormones stéroïdes et des hormones protidiques datent respectivement des années 1930 et 1950.

Les récepteurs hormonaux sont des molécules protéiques, présentes dans les cellules cibles ou à leur surface, qui permettent à l'hormone de se concentrer dans les cellules cibles et d'y exercer ses effets. Ils possèdent une forte affinité et une forte spécificité pour l'hormone dont ils initient l'action cellulaire. La fixation de l'hormone est réversible, d'où la possibilité de compétitions sur ces récepteurs par des agonistes ou des antagonistes. Ces effets sont très recherchés en thérapeutique (Ex : effets abortifs des compétiteurs de la progestérone). Le nombre et l'affinité des récepteurs caractérisent la sensibilité d'un tissu à une hormone donnée. Dans les cas d'anomalie structurale ou d'absence du récepteur, il n'y a pas d'effet hormonal.

CHAPITRE II : Endocrinologie de la reproduction

On distingue les récepteurs membranaires qui lient les hormones polaires, ces hormones ne peuvent pas diffuser à travers le feuillet phospholipidique membranaire qui est apolaire, et des récepteurs intracellulaires (très majoritairement nucléaires) qui lient les hormones apolaires comme les stéroïdes (GAYRARD.2007).

2-LES HORMONES STEROÏDIENNES

2-1 Définition et classification

Les hormones stéroïdiennes constituent une famille de molécules apolaires dérivées du cholestérol. Tous les stéroïdes hormonaux naturels ont une structure de base formée de l'accolement de 3 cycles à 6 atomes de carbone A, B et C et d'un cycle D à 5 carbones, formant un ensemble à 17 carbones, dont les valences libres sont saturées par des hydrogènes. Ce Noyau de base à 17C n'existe pas libre à l'état naturel : noyau sterane ou cyclopentanoperhydrophenantrène. L'adjonction en C13 d'un 18ème atome de C donne le cycle oestrane (C18). L'adjonction supplémentaire en C10 d'un 19^{ème} atome C donne le cycle androstane (C19). L'adjonction supplémentaire en C17 d'une chaîne à 2 atomes (C20-C21) donne le cycle pregnane (C21).

2-2 Les voies de la stéroïdogénèse sexuelle

2-2-1 Origine du cholestérol

Le cholestérol (27C), synthétisé in situ (à partir de l'acétate) ou d'origine plasmatique (transporté par les lipoprotéines de basse densité ou LDL) est le précurseur des stéroïdes. Les cellules stéroïdogènes sont capables d'effectuer la biosynthèse du cholestérol à partir de l'acétyl-coenzyme A (CoA). Cependant cette capacité est limitée et les besoins de la cellule en cholestérol sont assurés par les esters du cholestérol véhiculés par les lipoprotéines de basse densité (LDL). Les lipoprotéines de haute densité jouent un rôle mineur sauf chez le rat (Gwynne G T et al ., 1982).

Le cholestérol synthétisé in situ ou d'origine plasmatique est, soit estérifié à des acides gras par l'acyl cholestérol acyl transférase (ACAT) et stocké dans les globules lipidiques (liposomes) des cellules stéroïdogéniques, soit transporté jusqu'à la membrane interne des mitochondries où va avoir lieu la première étape de la stéroïdogénèse (figure 4).

CHAPITRE II : Endocrinologie de la reproduction

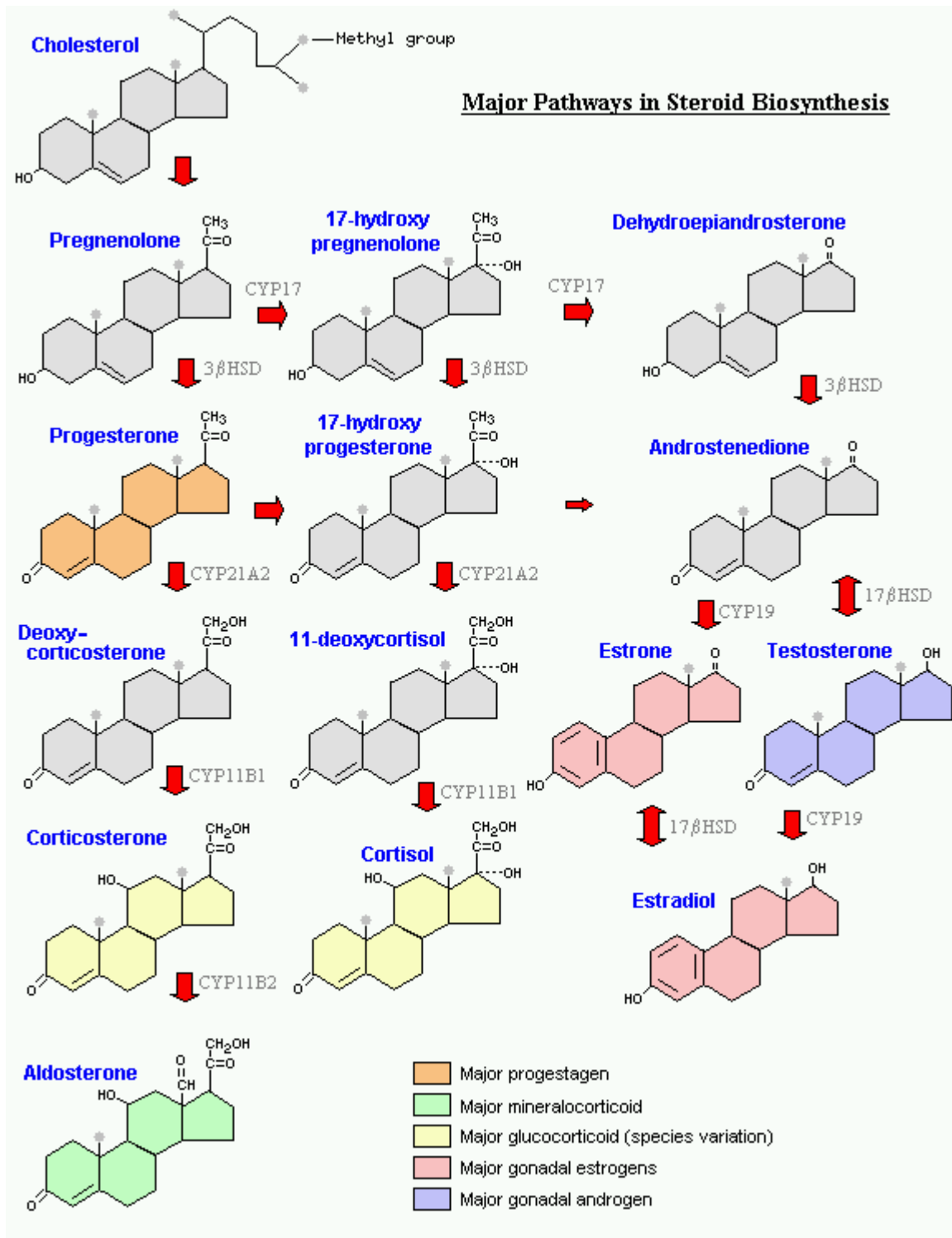


Figure 04: Les voies de la stéroïdogénèse (GAYRARD .,2007).

CHAPITRE II : Endocrinologie de la reproduction

2-2-2 Transformation du cholestérol en prégnénolone par coupure de la chaîne latérale du cholestérol

Le cholestérol est d'abord transformé en prégnénolone (21C) dans la mitochondrie. Les autres étapes ont lieu dans le réticulum endoplasmique. La transformation du cholestérol en prégnénolone est assurée par un complexe enzymatique comportant un cytochrome spécifique, le P-450_{scc}. Elle procède par l'introduction de deux groupements hydroxyl (OH, hydroxylation) en 20 α et 22 sur la chaîne latérale du cholestérol qui est alors accessible à une 20-22 desmolase qui rompt la chaîne latérale et libère la prégnénolone (Hall., 1986).

2-2-3 Biosynthèse des androgènes

La prégnénolone va donner de la progestérone par la déshydrogénation du 3 β - hydroxyl et l'isomérisation de la double liaison du cycle B C5-C6, vers le cycle A C4-C5, qui sont assurés par une enzyme : la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 β -HSD).

La biosynthèse des androgènes est assurée par un complexe enzymatique qui comporte un cytochrome spécifique, le P450-17 α (17 α -hydroxylase) : l'hydroxylation en C17 de la prégnénolone par la 17 α -hydroxylase va donner la 17 α - hydroxyprégnénolone (Hall., 1986).

La déhydroépiandrostérone (DHA) est l'androgène obtenu à partir de la 17 α - hydroxyprégnénolone qui est découpée entre C17 et C20 et dont la fonction OH en C17 est oxydée pour donner une cétone. La 17 α -hydroxyprogestérone formée, soit à partir de la progestérone par hydroxylation en C17, soit par la déshydrogénation du 3 β -hydroxyl et l'isomérisation de la double liaison C5-6 en C4-5 de la 17 α -hydroxyprégnénolone qui est le précurseur du cortisol (glucocorticoïde). La DHA est oxydée et isomérisée en C4-5 pour donner de l'androstènedione. L'androstènedione est convertie en testostérone par l'action d'une enzyme : la 17 β - HSD (17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase) (Labrie F et al., 1997).

2-2-4 Biosynthèse des œstrogènes

L'aromatisation des androgènes en œstrogènes est assurée par le cytochrome P- 450_{aro}. Elle comporte 2 hydroxylations du groupement méthyl en C19 et une hydroxylation sur le C3 suivies de la perte du carbone 19 et du réarrangement phénolique du cycle A (Hall., 1986).

Les différentes glandes endocrines (cortico-surrénales, ovaires, testicules) conduisent à des sécrétions hormonales différentes. Elles possèdent l'équipement enzymatique qui leur permet, par des étapes analogues, de réaliser la synthèse de stéroïdes actifs à partir de l'acétate (2C) en passant par le cholestérol.

2-3 Compartimentation de la stéroïdogénèse sexuelle

2-3-1 Le testicule

Les cellules de Sertoli sont de grandes cellules pyramidales qui établissent des jonctions avec les cellules adjacentes et avec les cellules germinales. Les cellules de Sertoli ont des potentialités multiples : rôle protecteur contre les réactions immunitaires secondaires à la présence de cellules germinales portant des molécules antigéniques, contrôle de la maturation et de la migration des cellules germinales, phagocytose des cellules germinales dégénérescentes, synthèses stéroïdienne et protéique (protéines spécifiques : inhibine, ABP: androgen binding protein).

Les cellules de Leydig sont des cellules polygonales soit isolées, soit groupées en amas autour des capillaires sanguins. Elles synthétisent et libèrent des androgènes à partir du cholestérol apporté sous la forme de lipoprotéines et même à partir d'acétate. Quatre vingt quinze pour cent de la testostérone sanguine provient du testicule, le reste résulte d'une production surrénalienne ou d'une conversion périphérique de l'androstènedione. Chez le rat jeune, la testostérone est principalement aromatisée par la cellule de Sertoli. Chez l'adulte, l'aromatisation des androgènes a essentiellement lieu dans les cellules de Leydig. Moins de 0.4% de la testostérone est aromatisée en œstradiol.

(GAYRARD.2007).

2-3-2 L'ovaire

Le follicule ovarien contient 2 types de cellules stéroïdogènes : les cellules de la thèque interne et les cellules de la Granulosa. Elles diffèrent par leur équipement enzymatique. Les cellules de la granulosa sont dépourvues de cytochromes P-450 17α , elles synthétisent de la progestérone mais ne peuvent donc pas synthétiser des androgènes, précurseurs des œstrogènes. Les cellules de la thèque peuvent assurer la conversion du cholestérol en progestérone et en testostérone. Les cellules de la granulosa importent les androgènes thécaux pour synthétiser les œstrogènes (Miller., 1988).

CHAPITRE II : Endocrinologie de la reproduction

2-4. Rôle physiologique des stéroïdes sexuels

2-4-1 Les androgènes

Ce sont des hormones sexuelles mâles en C19, produites essentiellement par les testicules mais également par les surrénales et les ovaires. Les représentants naturels sont la testostérone, la déhydroépiandrostérone ou DHEA et l'androstènedione. Les androgènes jouent un rôle essentiel dans l'apparition et le développement des caractères sexuels secondaires du mâle (développement du pénis, de la prostate, des vésicules séminales, de la pilosité, modification de la voix), l'apparition et le maintien de la spermatogenèse. Au cours du développement, le testicule fœtal a un rôle morphogène et exerce un contrôle sur la différenciation des conduits génitaux. Le développement des canaux de Wolff et la régression des voies génitales femelles dérivées des canaux de Müller sont induits par les androgènes. Par conséquent, tout déséquilibre en particulier un excès d'hormones androgènes détermine une perturbation de la différenciation des voies génitales externes (syndrome de pseudo-hermaphrodisme).

Les androgènes ont également une action anabolisante: augmentation de la synthèse de protéines et donc de la masse musculaire avec rétention azotée par diminution de l'excrétion de l'azote urinaire. Des dérivés de synthèse (19- nortestostérone, trenbolone), essentiellement des anabolisants sont commercialisés. Leur utilisation à des fins zootechniques ou d'amélioration des performances sportives est interdite mais leur emploi thérapeutique est autorisé.

2-4-2 Les gestagènes

Ce sont des hormones sexuelles femelles en C21 produites par les ovaires, le placenta et les surrénales. Le représentant unique des gestagènes naturels est la progestérone. La progestérone exerce différents effets biologiques qui sont nécessaires à la mise en place et au maintien de la gestation. La sécrétion de progestérone est indispensable à la progression du zygote dans les trompes utérines et à sa descente dans l'utérus. La muqueuse utérine comprend un épithélium simple qui recouvre l'endomètre formé d'un chorion conjonctif richement vascularisé qui contient des glandes utérines. La progestérone stimule les sécrétions utérines qui vont servir de nutriment pour le conceptus avant son implantation et permettre sa survie dans le tractus génital.

La progestérone agit sur les cellules du myomètre pour inhiber leur activité contractile. L'inhibition des contractions utérines n'est cependant pas totale. Sous l'influence de la progestérone, le mucus cervical peu abondant change de consistance: il devient visqueux, opaque et épais, il forme un bouchon qui obstrue le canal cervical et protège le contenu utérin du milieu extérieur. La

CHAPITRE II : Endocrinologie de la reproduction

progestérone stimule aussi la mammogenèse. L'inhibition des divisions cellulaires par la progestérone induit un amincissement de l'épithélium vaginal. L'action contraceptive de la progestérone résulte de l'inhibition de l'activité ovulatoire cyclique et de la modification des caractères de la glaire cervicale dont la viscosité s'oppose à la progression des spermatozoïdes. L'imprégnation progestéronique joue également un rôle essentiel dans la préparation à la parturition et l'établissement du comportement maternel. La progestérone a d'autres actions comme la rétention sodée et action hyperthermisante chez les femelles primates à l'origine de l'aspect biphasique de la courbe de température.

2-4-3 Les œstrogènes

Ce sont des hormones sexuelles femelles en C18 produites essentiellement par les ovaires. Les œstrogènes naturels ont plusieurs représentants comme l'œstradiol 17- β , l'œstrone et l'œstriol. Le plus représenté est l'œstradiol 17- β . Les œstrogènes déterminent l'apparition des caractères sexuels secondaires femelles. Au cours du cycle ovarien, les œstrogènes sont responsables du comportement d'œstrus et induisent la prolifération de la muqueuse vaginale et de l'endomètre. Sous l'influence des œstrogènes, le cervix sécrète un mucus riche en glycoprotéine qui s'aligne en filaments. Ce mucus sécrété en grande quantité devient clair et filant. Une de ses caractéristiques qui a été utilisée à des fins diagnostiques est sa cristallisation sous la forme de feuilles de fougères. Chez la vache, le mucus cervical peut s'écouler par la vulve au moment de l'œstrus. Cette consistance du mucus cervical faciliterait la progression des spermatozoïdes dans le canal cervical. Pendant cette période qui précède l'ovulation, la stimulation de l'activité contractile du myomètre (muscleuse de l'utérus) par les œstrogènes joue un rôle important dans le transport des spermatozoïdes dans l'utérus. Le rétrocontrôle positif de l'œstradiol qui s'exerce sur l'hypophyse et l'hypothalamus lorsque les concentrations plasmatiques ont atteint un certain seuil est responsable du pic préovulatoire de LH qui induit l'ovulation. Pendant la gestation, les œstrogènes stimulent le développement de la glande mammaire et la multiplication des canaux galactophores.

Les œstrogènes ont également une action abortive qui résulte de l'induction de la lutéolyse (vache, brebis, chèvre) ou de l'inhibition de la descente du zygote (chienne) et des actions diverses : rétention osseuse du calcium, rétention d'eau et de sodium et action hypothermisante. L'action hormonale des œstrogènes ne requiert pas un noyau stéroïde. L'exemple caractéristique est celui du diéthylstilboestrol ou DES, œstrogène dont l'usage est actuellement interdit en médecine humaine et vétérinaire (GAYRARD.2007).

CHAPITRE II : Endocrinologie de la reproduction

2-5-Transport des stéroïdes

L'hormone se trouve sous deux formes : une forme liée et une forme libre. Les œstrogènes circulent essentiellement sous forme liée à la SHBG (sex hormon binding globulin) et de façon plus labile aux préalbumines (BEAULIEU et al, 1978). Dans le plasma, la progestérone est en majeure partie liée préférentiellement à la transcortine et secondairement à l'albumine (BRICAIRE et al, 1972).

2-6-Métabolisme et élimination des stéroïdes

Le catabolisme des hormones ovariennes est essentiellement hépatique. L'E2 est transformé en œstrone qui à son tour sera hydroxylé en oestriol. L'élimination des métabolites des œstrogènes est urinaire (NETTER et al., 1972).

La progestérone est soumise à une série d'hydrogénation aboutissant à divers catabolites dont le principal est le prégnandiol qui est éliminé à son tour dans les urines (MORCEAU.,1978). Les métabolites sont excrétés sous forme principalement glycuco-conjugué et accessoirement sulfo-conjugué.

3- LES GONADOTROPINES HYPOPHYSAIRES

3-1. L'hypophyse : anatomie et sécrétions hypophysaires

3-1-1 Anatomie

L'hypophyse est localisée dans la selle turcique: une dépression osseuse à la base du cerveau. Elle est divisée en 2 zones anatomiquement distinctes : une zone glandulaire, l'adénohypophyse et une zone « nerveuse », la neurohypophyse.

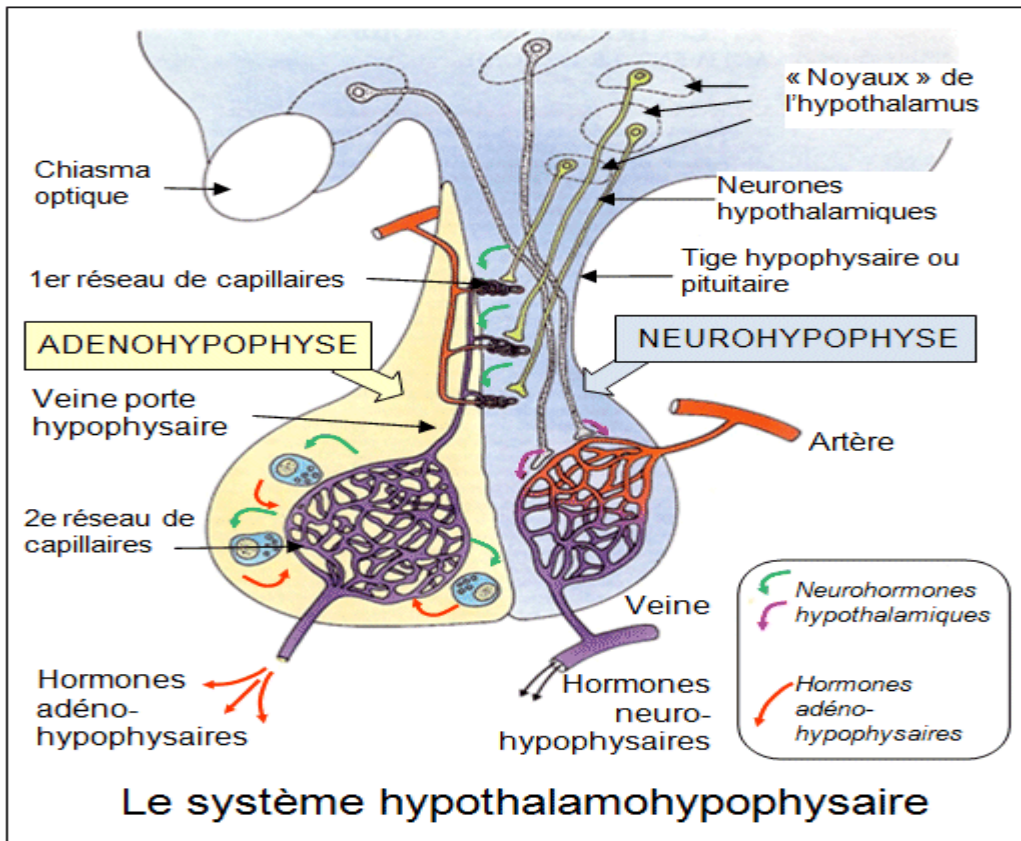


Figure 05 : anatomie de l'axe hypothalamo-hypophysaire (EVERITT.BJ.2000).

L'adénohypophyse comprend la pars tuberalis appliquée à la tige infundibulaire et à l'éminence médiane, la pars intermedia appliquée contre la tige infundibulaire et la neurohypophyse et la pars distalis ou lobe antérieur de l'hypophyse. Cette classification reconnaît une localisation de l'hypophyse non seulement dans la selle turcique mais à la base du système nerveux. La pars distalis comprend des cellules épithéliales glandulaires, un tissu connectif ou stroma et de nombreux capillaires. Il n'y a pas de terminaisons nerveuses au niveau de la pars distalis. Les cellules épithéliales sont alignées et les cellules adjacentes établissent des jonctions communicantes. La pars intermedia comprend des cellules épithéliales glandulaires, des terminaisons nerveuses qui établissent des contacts « synaptoides » avec les cellules épithéliales. Elle est moins vascularisée que la pars distalis. La pars tuberalis contient des cellules épithéliales glandulaires et peu de terminaisons nerveuses. La neurohypophyse comprend l'éminence médiane (organe neurohémal), la tige infundibulaire et le lobe nerveux. Le lobe nerveux de l'hypophyse contient des terminaisons axonales au contact de capillaires fenestrés (terminaisons neurohémales). Elles sont entourées de cellules de type glial pituicytes. L'hypophyse n'est pas une glande homogène, c'est un organe bilobé. Le lobe

CHAPITRE II : Endocrinologie de la reproduction

antérieur renferme des cellules glandulaires alors que le lobe postérieur est constitué de fibres nerveuses (GAYRARD.2007).

3-1-2 Sécrétions hypophysaires

a-Les hormones de la neurohypophyse

Les hormones neurohypophysaires sont des neuropeptides: l'ocytocine (OT, OXT), et la vasopressine (AVP). L'ocytocine agit sur l'utérus pour stimuler les contractions utérines et sur la glande mammaire pour induire l'éjection de lait. L'ocytocine a également des effets comportementaux. L'ocytocine est également produite par l'ovaire (corps jaune des ruminants) et le testicule. Elle exerce des effets paracrines sur la lutéolyse chez certaines espèces et stimule la contractilité des voies vectrices des spermatozoïdes. La vasopressine, également appelée hormone antidiurétique ou ADH agit sur le néphron et contrôle la réabsorption de l'eau. Historiquement, ces hormones furent à l'origine du concept de neurosécrétion et de neurohormone, substance élaborée dans les neurones, véhiculée le long des axones dont les extrémités sont au contact des vaisseaux sanguins. Ces hormones libérées dans la neurohypophyse ne sont pas synthétisées des neurones magnocellulaires distincts des noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus. Les fibres destinées à la neurohypophyse forment le tractus supraoptico hypophysaire. Les hormones sont transportées le long des axones du tractus supraoptico-hypophysaire au niveau des terminaisons dans la neurohypophyse où elles sont libérées dans la circulation en réponse à une stimulation appropriée. Ainsi, l'ocytocine est sécrétée en réponse à une dilatation du vagin ou réflexe de Ferguson, au moment de l'expulsion du fœtus ou en réponse à la succion ou la traite. La vasopressine est libérée en réponse à une augmentation de la pression osmotique (GAYRARD.2007).

b-Hormones de l'adénohypophyse

L'adénohypophyse est une glande qui produit des substances libérées dans la circulation générale. La pars distalis contient 5 types différents de cellules qui sécrètent 6 hormones.

- Les cellules somatotropes sécrètent l'hormone de croissance ou somatotropine (GH, « growth hormone »). Un des tissus cibles de l'hormone de croissance est le tissu osseux. Elle est indispensable à la croissance du jeune.
- Les cellules corticotropes sécrètent la corticotropine (ACTH, adrenocorticotrop hormone). Le tissu cible de ACTH est la surrénale avec stimulation de la sécrétion des glucocorticoïdes par les

CHAPITRE II : Endocrinologie de la reproduction

corticosurrénales. Les glucocorticoïdes jouent un rôle anti-inflammatoire et participent à la mobilisation des réserves glucidiques.

- Les cellules mammatropes sécrètent la prolactine (PRL, hormone lutéotrope, hormone lactogène, hormone galactogène). La prolactine agit sur le tissu mammaire pour stimuler la production de lait, et a une action lutéotrope chez certaines espèces.

- Les cellules thyroïdiques sécrètent la thyrotropine (TSH). Cette hormone agit sur la thyroïde pour stimuler la sécrétion d'hormones thyroïdiennes (thyroxine) qui stimule le métabolisme intermédiaire.

- Les cellules gonadotropes sécrètent la lutéotropine (LH, « luteinizing hormone », hormone lutéinisante), la follitropine (FSH, « follicle-stimulating hormone », hormone folliculo-stimulante). Il y a colocalisation des 2 hormones gonadotropes LH et FSH dans la même cellule. Ces 2 hormones agissent sur les gonades et contrôlent leurs activités germinale et endocrine. (GAYRARD V.2007).

b-1 Les hormones lactogènes

La prolactine est l'hormone lactogène chez toutes les espèces étudiées. L'effet lactogène de la prolactine est direct au niveau de la cellule et il est amplifié par les corticoïdes, l'insuline, l'hormone de croissance. Son action lactogène est inhibée par la progestérone qui inhibe la synthèse de ses récepteurs. La diminution des concentrations plasmatiques qui suit la parturition est nécessaire à la montée laiteuse qui est régulée par 2 mécanismes : l'augmentation de la prolactinémie et la stimulation de son action lactogène sur la cellule alvéolaire mammaire qui résulte d'une augmentation du nombre de ses récepteurs.

b-1-1 Mécanisme d'action des hormones lactogènes

La prolactine induit la transcription des gènes qui codent pour les protéines du lait : caséine et lactalbumine et assure la stabilité de leurs ARNm. Les glucocorticoïdes ont un effet synergique de la prolactine en diminuant la dégradation des ARNm. Les hormones lactogènes ont un effet sur la machinerie cellulaire de synthèse des protéines du lait. Ainsi, l'insuline augmente le réticulum endoplasmique stabilisé par les glucocorticoïdes ; la prolactine participe à la polarisation des organites cellulaires.

b-1-2 Contrôle hormonal de la lactation

La tétée ou la traite sont à l'origine de stimulations des récepteurs sensoriels du mamelon ou du trayon, ce qui provoque, d'une part la libération des hormones hypothalamiques hypophysiotropes puis d'hormones hypophysaires (réflexe neuroendocrinien d'entretien de la lactation) et, d'autre part,

CHAPITRE II : Endocrinologie de la reproduction

la libération d'hormones hypothalamo-neurohypophysaires (réflexe neuro-endocrinien d'éjection du lait). Les 2 réflexes bien qu'empruntant une voie nerveuse ascendante probablement commune et de nature imparfaitement connue, s'expriment indépendamment.

Le réflexe neuro-endocrinien d'entretien de la lactation :

Les hormones hypothalamiques libérées par voie réflexe au moment de la tétée provoquent une augmentation des concentrations plasmatiques en hormones hypophysaires : prolactine, ACTH, TSH, GH. Ces hormones interviennent au niveau de différents tissus qui participent à l'entretien du métabolisme général de la femelle. La GH participe en particulier à la répartition de l'énergie venant de la ration entre la glande mammaire et les tissus de réserve.

3-2. Relation structure-activité des gonadotropines

Les gonadotropines appartiennent à la famille des hormones glycoprotéiques qui sont constituées de 2 sous-unités différentes appelées α et β et qui sont associées de manière non covalente. Chez tous les vertébrés supérieurs, cette famille comprend 3 hormones hypophysaires : LH, FSH, TSH (thyrotropine) Chez 2 familles de mammifères, les primates et les équidés, il existe une gonadotropine placentaire : la choriodogonadotropine ou CG (hCG, eCG appelée PMSG, « Pregnant Mare Serum Gonadotropin »).

3-2-1 Structure des gonadotropines

Les gonadotropines sont constituées de 2 chaînes polypeptidiques associées de manière non covalente : les sous unités α et β . A l'intérieur d'une espèce la sous unité α est identique pour toutes les hormones glycoprotéiques hypophysaires et placentaires : FSH, LH, TSH et CG. Elle est le produit d'un seul gène. A l'opposé, la sous unité β est spécifique de chaque hormone. Les sous unités β de ces hormones sont codées par des gènes différents. Chacune des sous unités prises isolément n'a pas d'activité biologique. Par conséquent, il faut que les 2 sous unités soient associées pour acquérir une activité.

L'association des sous unités s'accompagne donc de changements de conformation du dimère nécessaires à l'acquisition de l'activité biologique (GAYRARD .2007).

3-2-2 Relation structure-activité

In vivo, la structure des hormones intervient à 3 niveaux dans l'efficacité de leur activité biologique: demi-vie dans la circulation, liaison aux récepteurs, et stimulation de la réponse des cellules cibles.

CHAPITRE II : Endocrinologie de la reproduction

Demi-vie

La demi-vie des gonadotropines hypophysaires est très courte : elle varie de 20-120 min selon les hormones et selon les espèces. Les demi-vies moyennes de LH et de FSH sont respectivement de 30 min et de 2-4 h. A l'opposé, les gonadotropines chorioniques ont une demi-vie qui varie de plusieurs heures à plusieurs jours. Cette particularité des gonadotropines chorioniques est mise à profit dans les traitements à base d'hCG, eCG (PMSG) réalisés pour induire la superovulation chez les mammifères domestiques ou les espèces de laboratoire et le traitement des anovulations chez la femme. L'élimination des résidus terminaux d'acides sialiques des chaînes polysaccharidiques de CG induit la perte de l'activité biologique in vivo et non pas in vitro. Par conséquent, l'élimination des résidus sialiques est responsable de la diminution du temps de demi-vie. La forte teneur en acide sialique des chaînes polysaccharidiques des gonadotropines chorioniques explique l'allongement de leur temps de demi-vie. La faible taille des gonadotropines conduit à leur élimination rapide par filtration glomérulaire. C'est pour cette raison que des quantités importantes d'hormones gonadotropes actives sont présentes dans les urines au cours des périodes où ces sécrétions sont augmentées : augmentation de hCG pendant la grossesse exploitée dans le diagnostic de grossesse, et augmentation de hFSH au moment du pic préovulatoire.

Liaison aux récepteurs

Les gonadotropines ont un récepteur spécifique transmembranaire. La spécificité de l'action des gonadotropines, indispensable à l'expression de leur activité biologique, est liée à la spécificité de l'interaction hormone-récepteur. Après déglycosylation complète, les gonadotropines peuvent se lier aux récepteurs. La déglycosylation s'accompagne cependant de la perte de leur activité biologique. C'est donc la partie polypeptidique qui est impliquée dans l'association hormone récepteur.

La sous unité α étant identique pour toutes les hormones glycoprotéiques pour une espèce donnée, la sous unité β détermine la spécificité de l'activité biologique. Une hypothèse a été émise pour expliquer les mécanismes responsables de la spécificité de l'interaction de l'hormone avec son récepteur : « le modèle de spécificité négative ». Dans ce modèle, la sous unité α est responsable de la haute affinité de l'association des différentes hormones aux récepteurs sans discrimination de liaison. La sous unité β est responsable de la spécificité de la liaison en inhibant la liaison de chaque hormone aux récepteurs des autres hormones. Cette hypothèse suppose l'existence d'un site spécifique inhibiteur à la fois sur la sous unité β et sur le récepteur.

L'interaction des sous unités α et β aurait deux rôles :

- Induction d'une conformation active de la sous unité α qui ne se lie pas aux récepteurs lorsqu'elle est sous la forme libre.

CHAPITRE II : Endocrinologie de la reproduction

- Discrimination par inhibition spécifique des types de récepteurs sur lesquels la fixation de la sous unité α activée est autorisée. La double activité (LH-FSH) de eCG et eLH dans les systèmes hétérologues (chez des espèces différentes de l'espèce d'origine) et la spécificité stricte de eLH dans les systèmes homologues équins pourrait s'expliquer par le fait que les sites inhibiteurs spécifiques peuvent différer d'une espèce à l'autre (GAYRARD.2007).

Stimulation de la réponse des cellules cibles

La déglycosylation ne modifie pas la liaison de l'hormone à son récepteur. Par contre l'hormone déglycosylée n'est plus capable de stimuler la réponse des cellules cibles. Par conséquent les chaînes saccharidiques interviennent dans la transmission du message hormonal. La structure de la chaîne sucrée interviendrait dans le maintien du complexe hormone-récepteur dans l'état fonctionnel, évitant ainsi sa dissociation ou son internalisation.

4. ROLE PHYSIOLOGIQUE ET SECRETION PULSATILE DES GONADOTROPINES HYPOPHYSAIRES

Les gonadotropines contrôlent les fonctions germinales et endocrines des gonades (synthèse de stéroïdes sexuels). Les gonadotropines exercent 2 types d'effets sur la stéroïdogénèse :

- Effets rapides : mobilisation du cholestérol (Chol) à partir des gouttelettes lipidiques, entrée du cholestérol dans la mitochondrie et formation du complexe P450-Chol.
- Effets lents : Stimulation de la transcription des gènes qui codent pour des enzymes de la stéroïdogénèse.

4-1 Contrôle de la stéroïdogénèse ovarienne

Le follicule est la principale structure stéroïdogène de l'ovaire. Son activité de biosynthèse et la nature des facteurs qui la régulent évoluent au cours de ses différents stades de développement et de différenciation qui vont aboutir à l'ovulation et la lutéinisation du follicule. L'activité stéroïdogène du follicule dépend de l'action concertée de 2 types de cellules : les cellules de la thèque et les cellules de la granulosa dont les profils stéroïdogéniques diffèrent pour plusieurs raisons :

- Différence de la nature des récepteurs membranaires
- Différence des activités enzymatiques stéroïdogènes
- Compartimentalisation cellulaire qui restreint la vascularisation aux cellules de bordure de la thèque et qui crée ainsi un micro-environnement différent des 2 types cellulaires.

L'activité stéroïdogène des 2 types de cellules folliculaires est sous le contrôle des sécrétions d'hormones gonadotropes hypophysaires : FSH, LH d'où le concept « 2 cellules-2 hormones » pour

CHAPITRE II : Endocrinologie de la reproduction

le contrôle des sécrétions d'œstrogènes par le follicule. L'action de la FSH est restreinte aux cellules de la granulosa, tous les autres types cellulaires ovariens n'ont pas de récepteurs à FSH. A l'opposé, LH exerce son action sur les 2 types de cellules folliculaires et sur le corps jaune. Les cellules de la granulosa possèdent des récepteurs à FSH à tous les stades de développement alors que les récepteurs à LH sont présents seulement au cours des derniers stades de développement, en partie sous l'influence de FSH. Les cellules de la thèque ont des récepteurs à LH dès les premiers stades de développement folliculaire.

La réponse des cellules folliculaires aux gonadotropines va dépendre de l'équipement enzymatique des cellules cibles. La première réponse stéroïdienne des cellules de la granulosa à l'action de FSH au stade préantral du développement folliculaire est une augmentation de l'activité du complexe enzymatique aromatisation. En l'absence d'enzymes de biosynthèse des androgènes (complexe 17 α hydroxylase-C17, 20 lyase) dans les cellules de la granulosa, la sécrétion d'œstrogènes par les cellules de la granulosa va ainsi dépendre de la fourniture en androgènes exogènes par les cellules de la thèque.

La FSH augmente aussi la capacité des cellules de la granulosa à produire de la progestérone à travers l'induction de 2 étapes limitantes de la chaîne de biosynthèse des stéroïdes : les complexes enzymatiques P450_{scc} et 3 β HSD. L'absence de vascularisation des cellules de la granulosa limite la production de progestérone qui nécessite un apport de cholestérol véhiculé par les LDL. Au cours du développement folliculaire, les cellules de la granulosa vont acquérir des récepteurs à LH induits par l'action de FSH.

La principale fonction stéroïdienne des cellules de la thèque est la production d'androgènes stimulée par l'action de LH. Cette action couplée à l'induction de l'activité aromatisation des cellules de la granulosa via FSH est à l'origine du concept « 2 cellules, 2 hormones gonadotropes » pour le contrôle de la sécrétion d'œstrogènes par le follicule.

4-2 Contrôle de la stéroïdogénèse testiculaire

La LH stimule la production de la testostérone en se fixant aux récepteurs membranaires des cellules de Leydig. En l'absence de LH (hypophysectomie ou utilisation d'antagonistes), la production de testostérone s'effondre. D'autres hormones modulent les effets de LH. La FSH potentialise les effets de LH par une action indirecte : stimulation de la sécrétion d'une parahormone par les cellules de Sertoli qui via le liquide interstitiel module l'activité des cellules de Leydig. La prolactine stimule la formation des récepteurs à LH. Les hormones surrénaliennes (le cortisol abaisse le taux de testostérone plasmatique) et pancréatiques (l'insuline stimule la stéroïdogénèse)

CHAPITRE II : Endocrinologie de la reproduction

interviennent également dans le contrôle de la stéroïdogénèse. Par conséquent, les pathologies de ces systèmes endocriniens sont régulièrement associées à des altérations de la spermatogénèse

4-3 Modulation de l'action des gonadotropines sur la stéroïdogénèse

Lorsque le follicule a une activité de biosynthèse importante, les stéroïdes peuvent moduler l'action des hormones gonadotropes sur la production de stéroïdes eux-mêmes ou exercer un contrôle direct sur l'activité des enzymes de la stéroïdogénèse.

Les désensibilisations homologues sont des pertes de la sensibilité à l'action des hormones gonadotropes. Elles sont dues à des actions modulatrices inhibitrices des gonadotropines sur leurs cellules cibles. Les effets diffèrent en fonction des concentrations hormonales:

Par conséquent, des concentrations en gonadotropines faibles (de l'ordre des concentrations basales circulantes) exercent un contrôle permanent sur leurs cellules cibles en amortissant la réponse de ces cellules à une augmentation de leur propre sécrétion.

En plus de leurs actions spécifiques sur la stéroïdogénèse des cellules cibles, les gonadotropines ont des propriétés trophiques permettant d'une part la sécrétion de protéines spécifiques (inhibine, peptide gonadique) et d'autre part, le maintien de leur état différencié et/ou leur multiplication (GAYRARD.2007).

4-4 La sécrétion pulsatile des hormones gonadotropes hypophysaires

Par définition, un pulse est un épisode de libération hormonale dans le sang intense mais bref. On désigne souvent par pulse, le résultat de l'événement du pulse sur les cinétiques hormonales. Un pulse se traduit ainsi par une montée rapide des concentrations sanguines suivie d'une diminution exponentielle liée à la demi-vie de l'hormone. Le pulse ainsi défini a une durée supérieure au temps réel de sécrétion.

Deux paramètres caractérisent la sécrétion pulsatile:

- La fréquence d'apparition des pulses qui varie selon l'espèce, la situation physiologique.
- L'amplitude des pulses qui est défini comme le taux maximum d'hormone détecté duquel on soustrait le niveau hormonal observé entre les pulses ou « niveau de base ».

La fréquence et l'amplitude peuvent être intégrées en un paramètre unique : surface sous la courbe.

Le phénomène pulsatile n'est pas figé. La fréquence des pulses de LH varie pour coder l'état physiologique. Ainsi, l'ovulation est déclenchée par le pic préovulatoire de LH qui implique une augmentation de la fréquence des pulses de LH. De même, le passage de la période prépubère à la puberté se traduit par une augmentation de la fréquence des pulses de LH. Inversement, un

CHAPITRE II : Endocrinologie de la reproduction

ralentissement de l'activité sexuelle est associé à une réduction de la fréquence des pulses de LH. Il est important de comprendre l'origine et les mécanismes de régulation de la fréquence des pulses de LH puisque l'activité des gonades et, de façon plus générale, la reproduction dépend de la fréquence d'apparition des pulses de LH. La sécrétion des hormones gonadotropes n'est pas spontanément pulsatile. Elle dépend de la libération pulsatile des gonadolibérines (GAYRARD. 2007).

5- LES GONADOLIBERINES

5-1. L'hypothalamus: données anatomiques et hormones hypothalamiques

L'hypothalamus est la région de l'encéphale localisée sous le thalamus. Dans le sens antéro-postérieur, il s'étend entre le chiasma optique et la commissure antérieure vers l'avant, et les corps mamillaires vers l'arrière. Latéralement, l'hypothalamus est limité par un plan passant par la capsule interne et en haut par un plan passant par le sillon de Monro et les segments antérieurs du corps strié.

L'hypothalamus est ainsi constitué d'un amas de neurones dont les corps cellulaires constituent des noyaux hypothalamiques disposés autour du 3ème ventricule.

Les principaux sont:

- Les noyaux supraoptiques et paraventriculaires (hypothalamus antérieur)
- Les noyaux dorso et ventro-médians et, le long du troisième ventricule les noyaux arqués ou infundibulaires (hypothalamus médian)
- Les noyaux prémamillaires (hypothalamus postérieur)

Les greffes d'hypophyse dans l'hypothalamus d'animaux hypophysectomisés ont permis de préciser l'existence d'une zone privilégiée dans l'hypothalamus médiobasal qui a été appelée « aire hypophysiotrope ». En effet c'est seulement lorsque l'hypophyse est greffée dans cette région qu'elle conserve une fonction et une structure à peu près normale. Le contrôle de l'activité adénohypophysaire par l'hypothalamus s'exerce via les hormones hypothalamiques (GAYRARD V.2007).

5-1-1 Les hormones hypothalamiques

Le terme d'hormones hypothalamiques est réservé à une famille de molécules agissant pour régler la sécrétion de l'adénohypophyse. On distingue des molécules favorisant la libération des hormones antéhypophysaires : ce sont des RH (« Releasing Hormone ») dont le nom trivial doit porter la terminaison « libérine » ou des molécules inhibant la libération des hormones antéhypophysaires : ce sont des IH (« Inhibiting Hormone ») dont le nom trivial doit porter la terminaison « statine ».

CHAPITRE II : Endocrinologie de la reproduction

- Gonadolibérine: Gonadotropin-Releasing Factor (hormone): LH/FSH-RF, GnRH ou LHRH.
- Prolactolibérine: Prolactin-Releasing Factor (Hormone), PRF, PRH
- Prolactostatine: Prolactin-Inhibiting Factor (Hormone), PIF, PIH
- Thyrolibérine: Thyrotropin-Releasing factor (Hormone), TRF, TRH
- Corticolibérine: Corticotropin-Releasing factor (Hormone), CRF
- Somatolibérine: Growth-Hormone Releasing Factor, GRF
- Somatostatine: Growth Hormone Inhibiting Factor, SRIF
- Mélanolibérine : MSH-RH

La structure de la thyrolibérine (TRH) a été la première élucidée en 1969 par Guillemin. Isoler la TRH pour l'analyser ensuite est une entreprise d'une difficulté extrême. En effet, les concentrations de TRH sont de l'ordre de quelques dizaines de nanogrammes par gramme d'hypothalamus : c'est dire l'énorme quantité de matière première nécessaire à la préparation de très faibles masses d'hormone pure (hypothalamus de mouton : 1.5 g). Si l'on estime à 20 ng la quantité de TRH renfermée par un hypothalamus, il faut 100 000 hypothalamus pour obtenir 2 mg de substance pure, en supposant un rendement de 100%. Les premiers travaux de Guillemin ont porté sur 80000 encéphales de mouton et ont conduit à l'obtention de 400 ng de TRH pure.

Harris (1937) a induit l'ovulation chez la lapine, espèce chez laquelle l'ovulation est provoquée par l'accouplement, en stimulant l'hypothalamus et non l'hypophyse. Le mécanisme impliqué ne peut résulter de l'innervation directe des cellules glandulaires car il n'y a pas de terminaisons nerveuses au niveau des cellules de la pars distalis.

Les neurones hypothalamiques se projettent au niveau de l'éminence médiane, organe neurohémal situé à la base de l'hypothalamus, d'où l'hypothèse d'une liaison neurovasculaire entre les terminaisons nerveuses de l'éminence médiane et les cellules glandulaires de la pars distalis. Les corps cellulaires des neurones à GnRH ont été localisés par immunocytochimie chez le rat dans les aires septopréoptiques et dans l'hypothalamus médiobasal. Les axones de ces neurones se projettent dans la zone externe de l'éminence médiane (GAYRARD .2007).

5-1-2 Le système porte hypothalamo-hypophysaire

C'est dans les années 50 qu'a été mis en évidence le système porte hypothalamo-hypophysaire qui est le support anatomique du contrôle hypothalamique des sécrétions hypophysaires. La connexion vasculaire entre l'hypothalamus et l'hypophyse est unique. Le sang artériel pénètre dans l'éminence médiane et la partie supérieure de la tige hypophysaire par l'intermédiaire de l'artère hypophysaire supérieure.

CHAPITRE II : Endocrinologie de la reproduction

L'artère hypophysaire supérieure forme une boucle de capillaires au niveau de l'éminence médiane. A partir de ces capillaires, le sang est drainé dans les vaisseaux porte hypothalamo-hypophysaires qui déchargent leur contenu dans les capillaires de l'adénohypophyse. Ces vaisseaux sont qualifiés de vaisseaux portes car ils apportent à l'hypophyse du sang veineux en provenance de l'hypothalamus. Lors de son passage au niveau de l'hypothalamus, le sang s'est appauvri en oxygène, nutriments et enrichi des hormones hypothalamiques libérées au niveau de l'éminence médiane. Ainsi, les hormones hypothalamiques libérées dans les capillaires de l'éminence médiane sont transportées directement jusqu'à l'adénohypophyse.

Le système porte hypothalamo-hypophysaire permet donc l'arrivée directe des hormones hypothalamiques sur leurs cellules cibles adénohypophysaires à des concentrations bien plus élevées que dans la circulation générale et sans que des dégradations/inactivations aient eu le temps d'intervenir (GAYRARD.2007).

5-2. Rôle physiologique et sécrétion pulsatile de la GnRH

Les effets de la GnRH sur la sécrétion de FSH sont moins aigus que ceux sur la sécrétion de LH. Ainsi, alors que la sécrétion de GnRH est le modulateur essentiel de la sécrétion de LH, la GnRH serait indispensable au maintien d'un niveau suffisant de la biosynthèse de FSH par l'hypophyse qui est modulée par différents facteurs gonadiques, stéroïdiens ou protéiques. Ainsi la sécrétion de FSH est inhibée par l'inhibine, les follistatines (peptides sécrétés par les cellules de la granulosa).

La GnRH n'est pas détectée dans la circulation générale. La mesure des concentrations plasmatiques en GnRH n'est possible que dans le sang hypophysaire ou le sang porte hypothalamo-hypophysaire. Dans le cadre expérimental, le prélèvement de sang porte hypothalamo-hypophysaire nécessite donc une approche chirurgicale délicate trans-nasale. Une partie de la vascularisation du système porte est sectionnée. Le sang est prélevé avec une canule (canulation portale) ou bien à l'aide de la technique de « push pull », c'est à dire perfusion et drainage in vivo des tissus à l'aide de 2 canules. Cette technique a permis de caractériser simultanément la pulsatilité de la libération de la GnRH dans le sang porte hypothalamo-hypophysaire et celle de LH dans la circulation générale chez la brebis. Ainsi, l'émission de GnRH est très brève, en 5 minutes il disparaît de la circulation. Les pulses de LH sont caractérisés par une augmentation rapide (en moins de 5 mn) des concentrations plasmatiques. Dans la majorité des cas il y a une coïncidence parfaite entre le signal hypothalamique (pulse de GnRH) et la réponse hypophysaire avec un pulse de LH qui induit un pulse de stéroïde. Lorsque la fréquence des pulses de GnRH devient trop élevée, comme lors de manipulations pharmacologiques: injection de naloxone, un inhibiteur des opiacés, le caractère pulsatile des

CHAPITRE II : Endocrinologie de la reproduction

sécrétions de LH est masqué. La fréquence des pulses de GnRH est l'élément clé déterminant l'intensité et la qualité de la réponse gonadotrope (GAYRARD.,2007).

5-2-1 La sécrétion pulsatile de GnRH : origine et mécanismes de régulation

Pourquoi la sécrétion de GnRH est-elle pulsatile ?

D'un point de vue théorique, un changement de fréquence d'un signal périodique est une méthode plus efficace pour envoyer une information qu'une variation d'amplitude d'un signal monotone. Cela évite un effet bruit de fond créé par d'autres hormones ou des métabolites des hormones qui ont une structure similaire.

Une autre approche consiste à considérer que la sécrétion de GnRH doit être pulsatile. En effet, une infusion continue de GnRH n'entraîne pas une libération constante de LH (diminution puis augmentation). Elle est responsable au contraire d'un phénomène de désensibilisation. Le problème fondamental est l'origine et les mécanismes de régulation de la pulsativité des sécrétions de la GnRH.

5-2-2 Origine de la pulsativité des sécrétions de GnRH

Un pulse de GnRH correspond à la somme de petites quantités d'hormone libérées de façon synchrone chacune par un neurone. Il est admis qu'il existe un rythme endogène qui a une période de 15 à 30 minutes. Ce rythme endogène implique la conjugaison d'une rythmicité et donc l'existence d'un « Pacemaker » et d'un synchronisateur, dont la nature, la structure, la localisation et le mode de fonctionnement sont mal connus.

Plusieurs hypothèses ont été émises. Les neurones à GnRH pourraient participer aux processus de rythmicité neuronale et de synchronisation ou à uniquement l'un des 2 processus ou bien être de simples effecteurs soumis à des systèmes neuronaux extérieurs (GAYRARD.2007).

5-3. Régulation de la sécrétion du couple GnRH-LH

5-3-1 Les rétrocontrôles

a-Le rétrocontrôle stéroïdien

La fréquence des pulses de GnRH d'un animal castré est supérieure à celle d'un animal entier. Par conséquent, les stéroïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de GnRH. Au cours du cycle, la sécrétion de gonadotropines et de GnRH est régulée par la rétroaction négative des œstrogènes.

CHAPITRE II : Endocrinologie de la reproduction

Le pic préovulatoire de LH est un événement endocrinien unique qui implique un « flip-flop » entre un effet de rétroaction négative des œstrogènes et un effet de rétroaction positive qui s'exerce à la fois au niveau hypothalamique et au niveau hypophysaire et qui est observé quand les concentrations en œstrogènes atteignent un certain seuil. L'ovulation a pour origine le pic préovulatoire de GnRH qui induit une libération massive de LH par l'hypophyse. L'initiation du signal est l'augmentation de la sécrétion d'œstrogènes par le follicule préovulatoire.

b- Le rétrocontrôle hypophysaire

La mise en évidence d'un flux sanguin rétrograde entre l'hypophyse et l'hypothalamus a suggéré l'existence d'un rétrocontrôle hypophysaire qui n'a pas été démontré.

c- Le rétrocontrôle hypothalamique

L'injection intracérébroventriculaire de GnRH entraîne une inhibition transitoire des sécrétions de GnRH. L'intervention d'une telle rétroaction dans la régulation de la pulsativité de la GnRH n'est cependant pas démontrée (GAYRARD.2007).

Résultats et discussion

Materiel et méthodes

1-MATERIELS ET METHODES

Collecte de données

L'objectif que nous nous sommes fixés pour le présent travail est d'étudier la cinétique des hormones de reproduction chez la femme et de comprendre les relations existant entre elles. Notre approche d'étude a consisté à collecter des données dans des laboratoires de biologie clinique avec comme impératif la nécessité d'avoir un maximum d'hormones dosées chez chaque individu, notamment pour étudier les interactions entre ces hormones.

Les hormones retenues sont : FSH, LH, œstrogènes, progestérone et la prolactine. Ces hormones n'ont pu être dosées simultanément que pour une trentaine de femmes, pour chacune d'entre-elles l'âge est noté systématiquement, avec comme objectif de couvrir la période de 15 à 45 ans.

Les données de trois laboratoires sont collectées et à Tizi-ouzou (1 laboratoire) et à Béjaia (2 laboratoires).

Dosage des hormones

Les prises de sang sont réalisées à jeun sur place au laboratoire par des professionnels paramédicaux. Les hormones sont dosées par électrochimiluminiscence en utilisant un automate ELECSYS 2010 (Figure 06).

1-1-Description de l'automate ELECSYS 2010

ELECSYS 2010 est un automate d'immunologie multi paramètres à accès aléatoire. Connectable à un ordinateur. On distingue différents compartiments :



Figure 06: automate ELECSYS 2010.

1-1-1 Partie échantillons.

Constituée de carrossel et d'embouts :

➤ Carrossel

Est divisé en deux parties ; des portoirs pour les réactifs, il accepte jusqu'à 15 packs de réactifs pour optimiser le dosage d'un bilan complet ainsi que les diluants. L'ouverture et la fermeture des réactifs se fait automatiquement.

Des portoirs pour les échantillons, le système offre 30 positions pour les échantillons, et deux positions d'urgence. Ces positions donnent un accès immédiat pour les urgences qui sont traitées en priorité.

➤ Les embouts

A usage unique et stériles, ils sont éliminés à chaque pipetage

1-1-2 Unité de pipetage

Comprend l'aiguille et l'unité de lavage. L'aiguille d'échantillonnage permet de pipeter l'ensemble des composants requis pour les analyses (échantillon, fluide de dilution, réactifs) sur les cuvettes réactionnelles.

1-1-3 Unité de lavage/déchets

Comprend trois conteneurs d'une capacité de 2 litres, un conteneur contient le liquide de lavage (ProCell et CleanCell), servant à nettoyer l'aiguille et les tuyaux après chaque pipetage.

Le second conteneur contient de l'eau distillée. Cette eau permet de rincer le système avant de passer au premier pipetage. Le troisième conteneur recueille les eaux usées (déchets). Des capteurs placés dans le couvercle contrôlent la disponibilité et le niveau du conteneur d'eau usée. Des réservoirs placés dans l'appareil contrôlent le niveau du tompan et de l'eau distillée.

1-1-4 Logiciel ergonomique

L'écran tactile en couleur et le clavier de commande sont intuitifs et facilitent l'utilisation et la connaissance du statut de l'automate. L'information est simple et rapide ; toutes les données sont intégrées dans le logiciel par le code à barres. Le système est programmé tout simplement par le positionnement sur l'automate des réactifs, du contrôle et des calibrateurs. La programmation de ces derniers est réalisée automatiquement par la lecture de code à barre. Aucune entrée manuelle de données n'est nécessaire.

1-1-5 Cellule de mesure

C'est l'élément le plus important du système en entier, elle est constituée d'une chambre d'écoulement et présente trois tâches principales : séparation des substances non liées, elle attache le complexe immun à la microparticule sur la surface d'une électrode à l'aide d'un aimant et tenue là temporairement. Les réactifs non liés des composants et le matériel excessif témoin sont alors enlevés de la cellule de mesure avec l'amortisseur de système de ProCell. L'application d'une tension ou bien une différence de potentiel induit la réaction de luminescence, qui est mesuré directement par un photomultiplicateur. A la fin de la réaction d'électrochimiluminescence, les microparticules sont enlevées avec la solution de nettoyage de cellule (CleanCell). La cellule de mesure est alors préparée pour le prochain dosage.

1-1-6 Les réactifs

Composition et concentration

Les réactifs sont prêts à l'emploi et ne peuvent pas être utilisés séparément. La date de péremption est d'environ 6 mois pour une trousse non installée et de 4 semaines pour une trousse installée à bord de l'automate.

1-2 Etude statistique

Les données brutes collectées sont introduites dans le logiciel Statview, des statistiques descriptives sont réalisées avec essentiellement des histogrammes pour comprendre la cinétique des hormones en fonction de l'âge et les interrelations entre-elles. Un coefficient de corrélation est ensuite réalisé en impliquant toutes les hormones concernées par la présente étude.

Dans cette partie, nous allons exposer les résultats obtenus dans le cadre de notre travail. Dans un premier temps, nous allons commencer à présenter individuellement les variations des hormones de la reproduction en fonction de l'âge des patientes et dans un deuxième temps les interactions et corrélations pouvant exister entre ces hormones.

2-LES VARIATIONS DES HORMONES SELON L'AGE.

Les hormones de la reproduction chez la femme, à la différence ce qui s'observe chez l'homme, présentent une cinétique variable en fonction des différentes phases du cycle mais aussi en fonction de l'âge avec un arrêt totale, notamment pour les hormones ovariennes à la ménopause. Cependant très peu de travaux s'intéressent à la dynamique de ces hormones de la puberté à la ménopause. C'est justement cet objectif que nous nous sommes fixés au cours du présent travail avec des individus allant de 15 à 45 ans. Pour étudier objectivement cet aspect, il est impératif de disposer d'un maximum d'hormones mesurées chez une même femme et dans chaque catégorie d'âge, notamment pour l'étude d'interactions. Dans notre partie de collecte de données, seule 30 individus ont pu réunir cette condition avec des valeurs pour la FSH, LH, progestérone, œstrogènes et prolactine. Ces hormones représentent l'axe hypophyse-gonades et peuvent être de réels indicateurs de la cinétique hormonale.

2-1-L'hormone folliculo-stimulante (FSH).

La figure N° 7 représente un histogramme des concentrations de FSH sérique des patientes selon les catégories d'âge (de 15 à 45 ans). Nous pouvons constater que le taux de FSH augmente au fur et à mesure que l'âge avance. Il est d'ailleurs très intéressant de voir que cette évolution reste en croissance régulière à partir de la catégorie des 15-20 ans pour atteindre un maximum pour la catégorie des 40-45 ans. Le groupe des 20-25 ans est celui qui sort de l'évolution globale avec une moyenne supérieure à toutes les autres classes, à l'exception de celle des 40-45 ans. La raison de cette évolution est le fait que dans cette classe d'âge existe une patiente avec de très grandes valeur de FSH ayant influencée le profile globale. Cette évolution n'est pas en relation avec une dynamique physiologique normale mais plutôt avec dérèglement hormonale pathologique. Dans cette catégorie d'âge (20-25 ans) les causes de fortes concentrations en FSH sont surtout liées à des problèmes cachectiques induisant à terme un arrêt total de la cyclicité ovarienne ou à des problèmes tumoraux touchant l'hypophyse (Christiane C et al.2004).

CHAPITRE III : Partie Pratique

La FSH est sécrétée par les cellules gonadotropes hypophysaires, elle est sous le contrôle des stéroïdes sexuels notamment les œstrogènes et l'inhibine. En dehors des cas pathologiques, l'augmentation des taux de la FSH avec l'âge, est surtout liée à la réduction de la sécrétion ovarienne en stéroïdes au fur et à mesure que les ovaires vieillissent, d'où la levée du feed-back négatif exercé par ces dernières hormone. D'ailleurs, c'est cette même explication qui est retenue pour la catégorie des 40-45 ans qui contient des femmes déjà ménopausées. En effet, toutes les femmes ayant atteint ce stade, présentent de très hautes valeurs de FSH (Stephen .N et al.2001). Il est cependant intéressant de constater que dans notre cas, des différences sont observées entre les catégories d'âges allant de 25 à 40 ans. Malgré que pendant cette période la ménopause reste relativement loin, elle est concernée par l'effet âge. Nous pouvons en effet constater des différences entre les catégories 25-30 ans d'une part et 30-35 ans d'autre part.

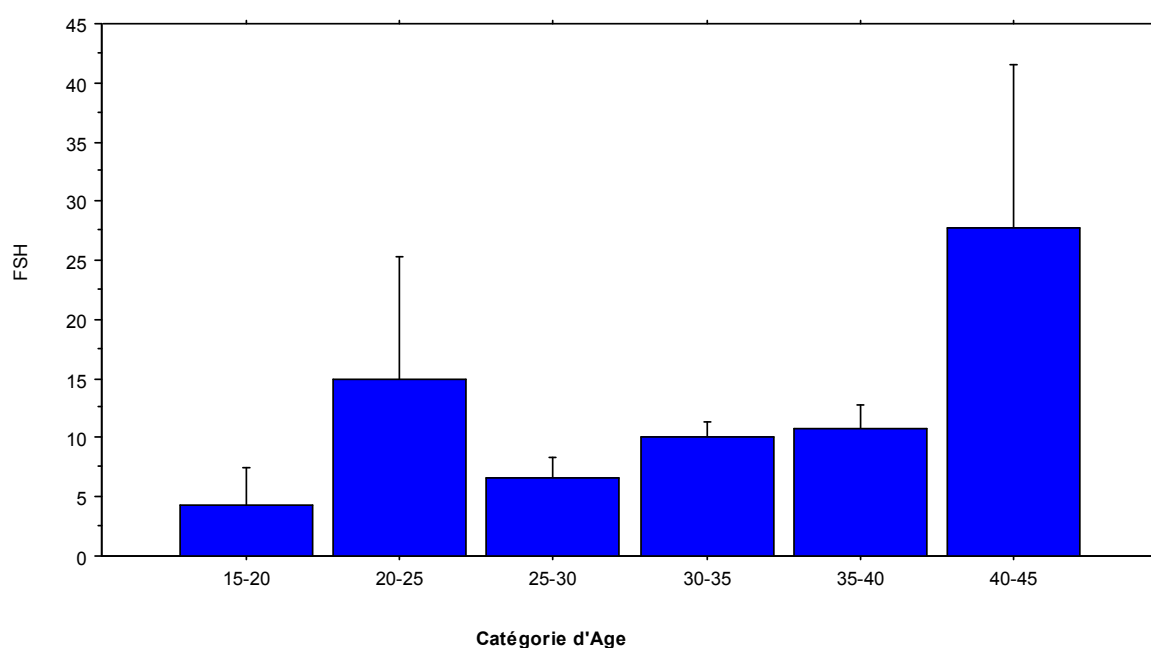


Figure 07 : Histogramme représentant la concentration de la FSH en mUI/ml en fonction des catégories d'âge.

2-2-Hormone lutéinisante(LH).

La figure 8 est un histogramme représentant les concentrations de la LH sérique en mUI/ml, selon les catégories d'âge des patientes (15-45 ans). Le profil d'évolution est quasiment le même que pour la FSH. Cela est tout à fait attendu car ses deux hormones sont

CHAPITRE III : Partie Pratique

fabriquées par les mêmes cellules et sous l'action d'une même hormone, la GnRH (CHARLES.T et al.2001).C'est ainsi que la femme qui présente un profil pathologique à conditionné la FSH mais aussi la LH. En dehors de cette catégorie des 20-25 ans, les valeurs les plus élevées sont retrouvées dans la catégorie des 40-45 ans. Là aussi, de même que pour la FSH, des augmentations de LH sont signalées dans la littérature pour les femmes ménopausées (car elle aussi subit les feed-back négatifs et positifs des œstrogènes ovariens). Dans les situations pathologiques parmi les causes retenues à l'origine d'augmentation de la LH, figurent les pathologies polykystiques où des taux élevés d'œstrogènes sont observés avec comme conséquence la prolongation du feed-back positif, car malgré des décharge continues de LH les kystes n'ovulent pas (Christiane C et al.2004).

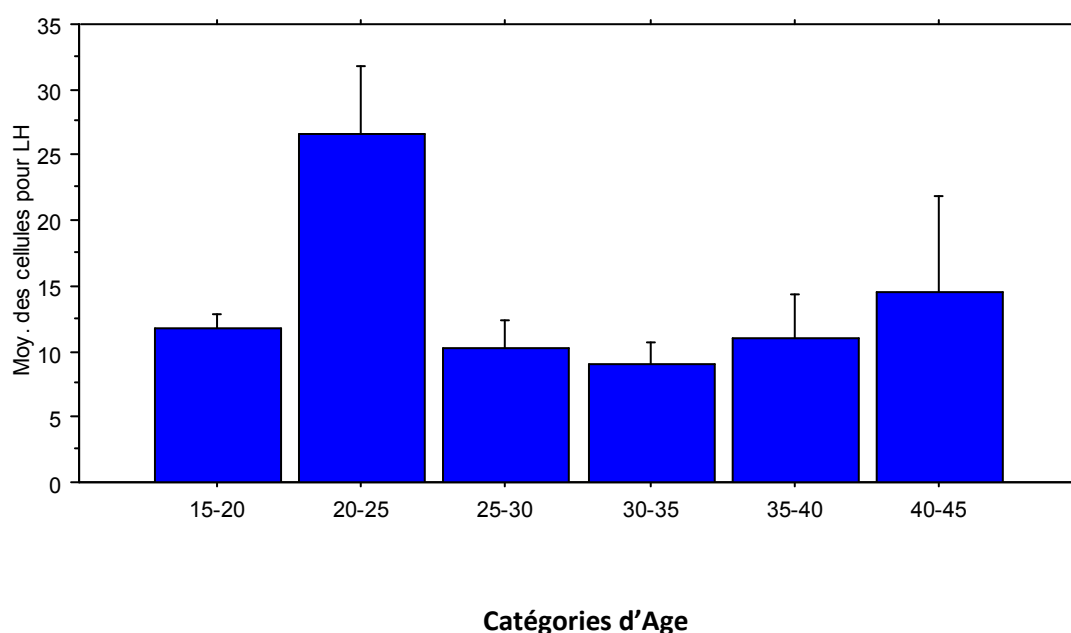


Figure 08 : Histogramme représentant la concentration de la LH en mUI/ml, dans les sérums des femmes âgées entre 15 et 45 ans.

2-3-Œstrogènes et progestérone.

La sécrétion ovarienne en œstrogènes est plus élevée chez les jeunes femmes, pour être réduite au fur et à mesure que l'âge avance. Ceci est essentiellement lié à une dynamique

CHAPITRE III : Partie Pratique

folliculaire plus intense chez les jeunes. C'est probablement ce qui explique les faibles valeurs observées dans la catégorie des 40-45 ans (figure 9). La catégorie des 15-20 ans ne présente pas de valeurs d'œstrogènes car ses individus sont en phase lutéale et le dosage d'œstrogène n'est pas demandé. D'ailleurs dans cette catégorie on retrouve des valeurs élevées en progestérone (figure 10). La catégorie des 35-40 ans est celle qui présente les valeurs les plus élevées en œstrogènes, l'explication de cette situation semble difficilement envisageable sauf par le facteur du jour de la phase folliculaire (14^{ème} jour du cycle) où la prise de sang a été réalisée. En effet, il existe une grande variation de croissance folliculaire si l'on se trouve au début ou en fin de cette phase, avec des conséquences sur les taux d'œstrogènes circulants (Walker et al., 1990). Pour la progestérone (figure 10) à l'exception de la catégorie des 15-20 ans les valeurs sont en moyenne de l'ordre de 2 ng/ml ou moins ce qui signifie que les prises de sang sont réalisées en phase folliculaire ce qui empêche toute tentative d'explication des variations en fonction de l'âge. En effet, durant cette phase les corps jaunes ne sont pas supposés être présents sur les ovaires. La source de la progestérone retrouvée chez ces individus en phase folliculaire est autre que le corps jaune, en effet cette hormone peut être aussi sécrétée par les cellules de la granulosa et de la thèque du follicule.

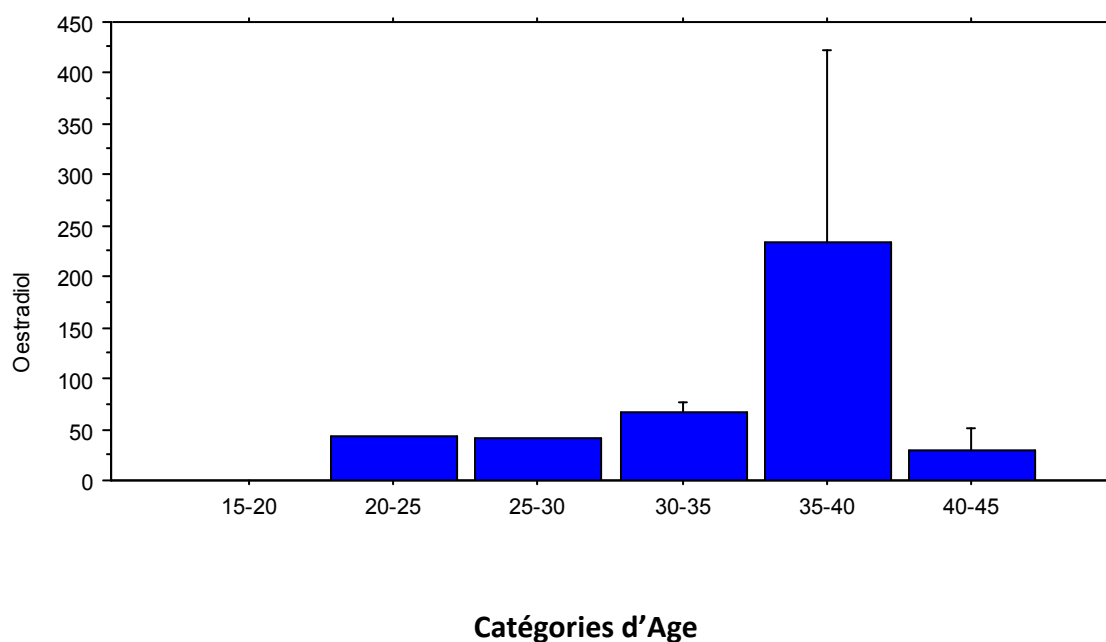


Figure 09 : Histogramme représentant la concentration de l'œstradiol, dans les sérums des patientes âgées entre 15 et 45 ans, en pg/ml.

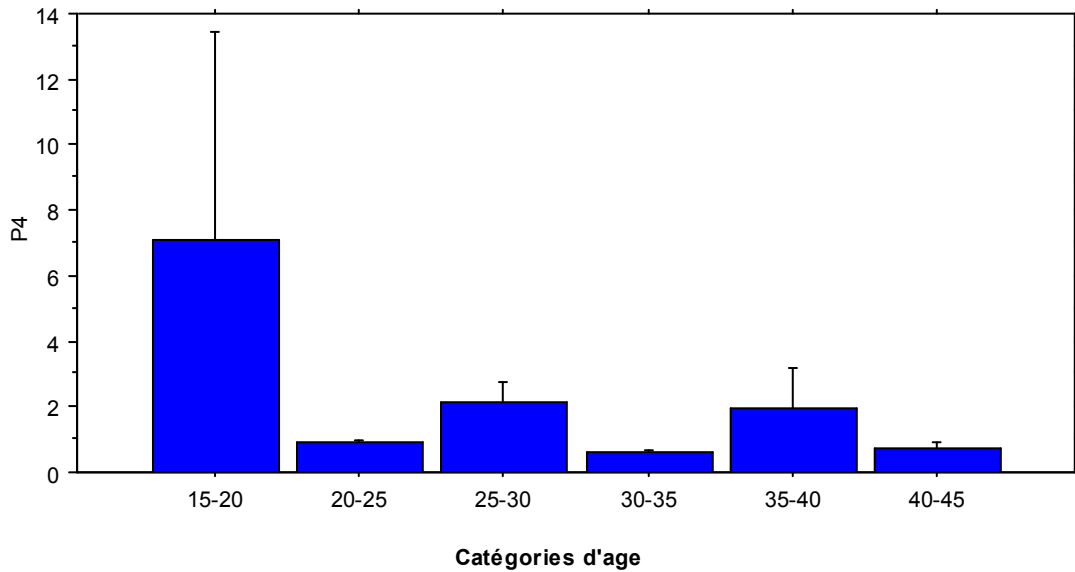


Figure 10 : Histogramme représentant la concentration de la progestérone, dans les sérums des patientes âgées entre 15 et 45 ans, en ng/ml.

2-4-Prolactine :

La figure 11 représente la variation de la concentration de la prolactine en ng/ml, selon l'âge des patientes. Nous pouvons constater que la concentration de la prolactine augmente au fur et à mesure que l'âge avance. La prolactine est la principale hormone qui va permettre la synthèse des constituants du lait pour assurer l'allaitement. Elle est sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Dans la littérature il est signalé une augmentation de la prolactinémie avec l'âge et qui est expliqué par la réduction des concentrations en progestérone (Christiane C et al.2004).

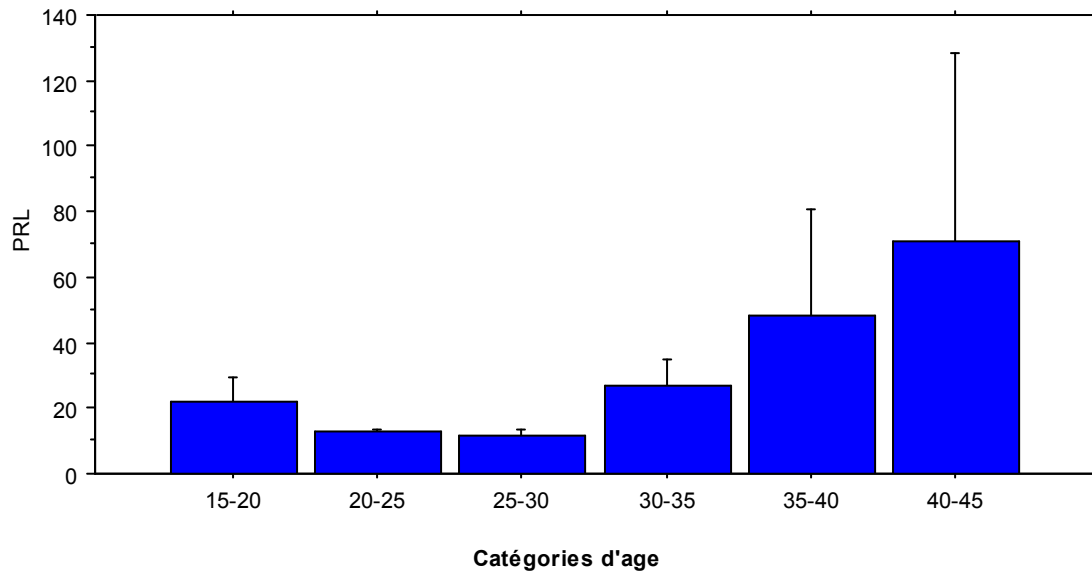


Figure 11 : Histogramme représentant la concentration de la PRL, dans les sérums des patientes âgées entre 15 et 45 ans, en ng/ml.

3- INTERACTION ENTRE LES HORMONES DE LA REPRODUCTION.

Pour quantifier les relations existant entre les différentes hormones de la reproduction, nous avons réalisé une matrice de corrélation qui est représenté sur le tableau N° 2. Nous pouvons retrouver les relations déjà expliquées ci-dessous matérialisées à travers une absence de corrélation ou des corrélations positives ou négatives.

Les corrélations négatives entre les hormones hypophysaires et les hormones stéroïdiennes d'origine ovarienne sont dues à la relation inverse existant entre les hormones gonadiques et les hormones hypophysaires, une concentration élevée des hormones gonadiques réduit la sécrétion des gonadotropines par feed-back négatif. La corrélation positive existant entre les hormones ovariennes est due à la sécrétion de ces deux hormones (progestérone et œstradiol) par les mêmes tissus, notamment la thèque et la granulosa en phase folliculaire, donc au fur et à mesure que le follicule augmente de taille, le nombre de cellules sécrétrices augmente et la concentration des deux hormones augmente aussi. Et de même, pour les gonadotropines, la corrélation positive est expliquée par le fait que ces deux hormones (FSH et LH) sont sécrétées par le même type de cellules hypophysaires et sous l'action du même agoniste, la GnRH.

CHAPITRE III : Partie Pratique

Tableau 02 : matrice de corrélation entre les hormones de la reproduction.

	FSH	LH	oestradiol	P4	PRL
FSH	1,000	,883	-,430	-,172	-,004
LH	,883	1,000	-,364	-,124	-,173
oestradiol	-,430	-,364	1,000	,955	,074
P4	-,172	-,124	,955	1,000	-,017
PRL	-,004	-,173	,074	-,017	1,000

Conclusion

Conclusion

Conclusion

Au terme de notre travail qui s'est intéressé à la cinétique des hormones de reproduction chez la femme, en considérant l'âge allant de la puberté à la ménopause, nous pouvons retenir un certain nombre de conclusions qui sont :

- La FSH augmente au fur et mesure que l'âge avance, et atteint des concentrations maximales à la ménopause, cependant des différences sont constatées même entre des classes d'âge relativement loin de la phase de ménopause. Ainsi des différences sont remarquées entre les classes 25-30 ans et 30-35 ans.
- La LH présente un profil d'évolution similaire à celui de la FSH, ces deux hormones sont fabriquées par les mêmes cellules hypophysaires et sous l'influence d'un même agoniste, la GnRH.
- La concentration des stéroïdes sexuels, notamment pour les œstrogènes, diminue en avançant dans l'âge, pour atteindre des valeurs réduites à la ménopause, ceci est un signe d'une dynamique folliculaire moins dynamique avec un arrêt total de sécrétion à la ménopause.
- La cinétique de variation de la prolactine présente une augmentation au fur et à mesure que l'âge avance pour atteindre des valeurs maximales chez les femmes dépassant l'âge de 40 ans.
- L'étude des corrélations entre les différentes hormones a révélé aussi bien des corrélations positives que négatives. Ainsi des corrélations positives sont obtenues entre les stéroïdes ovariens, car aussi bien les œstrogènes que les progestagènes sont fabriqués par la même structure anatomo-fonctionnelle, le follicule pour les œstrogènes et c'est ce même follicule qui devient un corps jaune pour fabriquer la progestérone.
- Des corrélations négatives sont observées entre les hormones stéroïdiennes de l'ovaire et les gonadotropines, ceci témoigne des feed-back négatifs exercés par les stéroïdes à différentes phases du cycle.

Références bibliographique

- **ANTHONY, C.P., KHOLTHOFF, J.N.**, 1978: Manuel d'anatomie et de physiologie. 9eme Edition .The C. V. MOSBY Company. Pp. : 499-523.

- **BAENZGER JU, KUMAR. S, BRODBECK RM Et AL.** (circulatory half- life but not interaction with the lutropin/chorionic gonadotropines receptor is modulated by sulfatation of bovine lutropin oligosaccharides). Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89,334-338.

- **BAUDET, J.H., SEGUY, B.**, 1981.Gynécologie (Révision accélérée).2eme Edition Maloine S. a. Editeurs, Paris, pp. : 3-45 et 167-173.

- **BAULIEU, E. E.**, 1978: Hormones. Edition Herman, Paris, pp.: 3-226.

- **BERCOVICI, J.P., BOOG, G.**, 1986 : Physiologie ovarienne et régulation neuroendocrinienne du cycle menstruel. Encyclopédie médico-chirurgicale, Paris, gynécologie, 30 A¹⁰, pp. : 1-23.

- **BEVELANDER, G.**, 1973: Elements d'histologie. 6eme Edition Maloine S.A. Editeur, Paris, pp.:265-281.

- **BRICAIRE, H.:BAULIEU, E.E., LEPRAT.J.**, 1972 : Glandes endocrines : pathologie médicale.3eme Edition, Flammarion, médecine science, pp. : 7-18,64-83 et 312-321.

- **BRINGER, J., HEDOU, B., ORSSETTI, A., JAFFIOL, C.**, 1987:Exploration hormonale de la femme. Encyclopédie médicochirurgicale, Paris, 27 A⁰⁵, pp. : 1-18.

- **Caraty A, Locatelli A** (Effect of time after castration on secretion of LH-RH and LH in the ram). J Reprod Fert, 1988, 82,263-269.

- **Chanderbhan R, Noland B J, Scallen T J et al.** (Sterol carrier protein 2), J Biol Chem., 1982, 257, 8928-8934.

- **Charles Thibault et Marie- Claire Levasseur** (la reproduction chez les mammifères et l'homme). Ellipses édition Marketing., 2001,86-87.

- **CHEVEREMONT, M.** ,1975 : Notion de cytologie et d'histologie.3eme Edition Desrer, vol. (2), pp. : 1244-1281.

- **Combarnous Y** (molecular basis of the specificity of binding of glycoprotein hormones to their receptors). Endocrine reviews, 1992, 13,670-691.

- **CONSTAMIN, R.**, 1977 : gynécologie générale. Edition Vigot, tom 1, pp. : 15 – 69.

- **DEBRUX, J.**, 1982 : Histologie et pathologie gynécologique. 2eme Edition Masson, pp. : 229-259.

- **DEBRUX, J.**, 1987 : Généralités sur la pathologie de l'endomètre. Encyclopédie médico-chirurgicale, Paris, gynécologie, 30 A¹⁰ , pp. : 1-26.

- **DRICKAMER. K** (Clearing up glycoprotein hormones). Cell, 1991, 67, 1029-1032.

- **EMPERAIRE, J. C., RUFFIE, A .,** 1989 : Physiologie de l'ovaire. Encyclopédie médico-chirurgicale, Paris, gynécologie, 27 A¹⁰, pp. : 1-13.

- **FOSSATI, P. : DEWAAILLY, D., BUVAT, J.,** 1987 : Troubles de la fertilité d'origine endocrinienne. Encyclopédie médico-chirurgicale, Paris .gynécologie, 30 A¹⁰.

- **GREEN ED, BOIME I, BAENZIGER JU** (Differential processing of Asn-linked oligosaccharides on pituitary glycoprotein hormones: implications for biologic function). Mol Cell Biochem, 1986, 72, 81-100.

- **Gupta P, A garwal A, Gupta V, Singh PK, Pantola C, Amit S.** 2012 Gastrointest Cancer Res.

- **GWYNNE G T, STRAUSS G F** (the role of lipoproteins in steroidogenesis and cholesterol metabolism in steroidogenic glands) Endocr rev, 1982, 3.299-329.

- **HALASZ .B** (Pituitary Gland, over view) in: Encyclopedia of reproduction, 1999, 3,823-831.

- **HALL. P F** (cytochromes p-450 and the regulation of steroid synthesis).Steroids, 1986, 48, 131-196.

- **Haring R, Xanthakis V, Coviello A, Sullivan L, Bhasin S, Wallaschofski H, Murabito JM, Vasan RS.** . 2012 May 29.Int J Androl. doi: 10.1111/j.1365-2605.2012.01285.x.

- **HAZARD. J., PERLEMENTIER, L ., JAMIN, C.,** 1983 : Abrégé d'endocrinologie. 2eme Edition SIMEP, pp. : 191-197.

- **HOULD. R.,** 1982 : Histologie descriptive. Decaire Editeur Montréal, Maloine, p. : 125.

- **LABRIE F, LUU-THE V, LIN S X ET AL** (the key role of 17β -hydroxysteroid dehydrogenase in sex steroid biology) Steroids, 1997, 62, 148-158.

- **LEESSON, T.S., LEESSON, C.R.** 1975 : Histologie. 2eme Edition Masson, pp. : 437-447 et 451.

- **LEFEBVRE, J.,** 1986: Révision accélérée en endocrinologie 2eme édition Maloine S.A. Editeur, Paris, pp. : 496 – 555.

- **LETEUX C ET AL**(the cystein-rich domain of the macrophage mannose receptor is a multispecific lectin wich recognizes chondroitin sulfates A and B sulfated oligosaccharides of blood-group Lewis and Lewis types in addition to the sulfated N-glycans of luteinizing hormone). J Exp Med, 2000, 191,117-1126.

- **LOUISOT, P .,** 1983: Biochimie générale et médicale .Edition S.I.M.E.P. pp : 954, 976-988 et 990-992.

- **MAILLET, M. DAVID, C.,** 1974 : Histo-physiologie de l'appareil génital féminin. Edition Gauthier- villas.

- **MALINAS, Y .,** 1978 : Epreuves fonctionnelles gynécologiques et androgéniques. Edition Masson, pp. : 65-81.

- **MAUVAIS-JARVIS, P., SITRUK-WARE, R.**, 1986 : Médecine de la reproduction, gynécologie endocrinienne. Edition Flammarion Médecine Science, pp. : 1-345 et 504-520.

- **MILLER W L** (Molecular biology of steroid hormone synthesis) Endocr rev, 1988, 9, 295-318.

- **MORCEAU, L.**, 1978 : hormonologie des gonades. Encyclopédie médico-chirurgicale, Paris, Glandes, 60 A¹⁵, pp. : 1-15.

- **NETTER.A., MILLET, D., MANDERLBAUM, J.**, 1972 : gynécologie reproduction : pathologie médicale. Edition Flammarion, médecine science, pp. : 34-42.

- **NETTER, A., DENAMUR, R.**, 1973 : Corps jaune. Edition Masson, pp. : 10-50.

- **NEUBURGER LAURE-MARIE**, 2006. Développement de dosages immunologiques par fluorescence : perspectives pour l'élaboration d'un capteur en flux des agents de la menace. Ecole doctorale ABIES (agronomie, alimentation, biologie, environnement et santé), thèse de doctorat, 17pp.

- **PELTIER, A.**, 1983 : Rôle des prostaglandines. Revue du praticien, Paris, n°56, pp. : 3089-3096.

- **PERON F.G ET CALDWELL B.V.** (1970): Immunologic methods in steroid determination. Edition PERGAMON presses.

- **PETELLIER J** (le pulse de LH: un quantum d'énergie hormonale). Ann Endocr, Paris, 1983, 44,305-308.
- **PETREN, T., ROUX, F.**, 1975 : Introduction à l'anatomie humaine. Presses universitaires de France, pp : 158-162.
- **PHILLIPPE.E., RITTER. J.**, 1987 : La menstruation normale. Encyclopédie médico-chirurgicale, Paris, gynécologie, 55A¹⁰ pp. : 1-9.
- **QUERAT B** (phylogénie des gonadotropines), 1997. In : les gonadotropines, Combarous Y et Volland-Nail P coord. INRA Edition, Paris.
- **RICHARDS J S** (hormonal regulation of gene expression in the ovary), Endocr rev, 1993, 14, 222-240.
- **ROBERT, H.G. ; PALMER, R ; BOURRY-HEYLER, COHEN, J.**, 1974: précis de gynécologie. Masson et Cie Editeurs, pp. : 79 – 92.
- **RODBARD. D**, 1974. Statistical quality control and routine data processing for radioimmunoassay and immunoradiometric assays. Clin. Chem., 20, 1255-1270pp.
- **ROSSELIN G. et COLL** (1972) : Techniques radio-immunologiques. Centre de recherches INSERM hôpital SAINT-ANTOINE.
- **SCHMELCK, P. H.**, 1978: Hormones steroïdes. Encyclopédie médico-chirurgicale, Paris, glandes, 01 B¹⁵, pp. : 1-18.

- **SEGUY, B.** 1975. Nouveau manuel de gynécologie. Tom 2, Edition intermédiaca, pp. : 9-23.

- **Stephen Nussey and Saffron Whitehead.** St. George's Hospital Medical School, London, UK Oxford: [BIOS Scientific Publishers](#); 2001.
ISBN-10: 1-85996-252-1

- **SURREAU.M.,** 1978: Maternité.9eme édition Foucher, pp.:9-12.

- **TOURNAIRE, M. ,**1985 : Physiologie de la reproduction humaine. Edition Masson, pp. : 75-197.

- **TOURNAIRE, M. ,** 1979 : Mise à jour en gynécologie et en obstétrique. Tom 2, Diffusion Vigot, Edition Paris, pp. : 230-265.

- **GAYRARD .V, Septembre2007.** (physiologie de la reproduction des mammifères).Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

- **VINCENT, P.,** 1975 : Corps humain : anatomie, physiologie, biologie et hygiène. Librairie Vuibert, Paris, pp. : 210-218.

- **VINCENTI.O.** 1988. Troubles des règles et analyse du cycle menstruel. La vie médicale, n°6, pp. : 2-5.

- **Walker HK, Hall WD, Hurst JW,** 1990. Editors. Boston: Butterworths.

- **WILLIAMS.R.H.,** 1972 : Traité d'endocrinologie. Edition Flammarion Médecine Science, pp. : 504-565.

- **YEH J, ADASHI E**(the ovarian life cycle) In: Reproductive endocrinology, Yen S S C ,Jaffe R B, Barbieri R L, coord., W B Saunders Cy, Philadelphia, 1999, 153-190.

- **ZORN, J.R.**, 1984 : Diagnostic de l'ovulation .Encyclopédie médico-chirurgicale, Paris, gynécologie, 13 A¹⁰ ,pp. : 1-12.

Liste des Figures

- **Figure 01** : schéma de l'appareil génital de la femme.
- **Figure 02** : schéma d'une glande mammaire.
- **Figure 03** : schéma expliquant les interactions des hormones hypothalamiques, hypophysaires et ovariennes et leurs effets sur l'appareil génital de la femme.
- **Figure 04**: Les voies de la stéroïdogénèse.
- **Figure 05** : anatomie de l'axe hypothalamo-hypophysaire.
- **Figure 06** : automate ELECSYS 2010.
- **Figure 07** :Histogramme représentant la concentration de la FSH, dans les sérums des patientes âgées entre 15 et 45 ans, en mUI/ ml.
- **Figure 08** : Histogramme représentant la concentration de la LH, dans les sérums des femmes âgées entre 15 et 45 ans, en mUI/ml.
- **Figure09** : Histogramme représentant la concentration de l'œstradiol, dans les sérums des patientes âgées entre 15 et 45 ans, en pg/ml.
- **Figure10** : Histogramme représentant la concentration de la P4, dans les sérums des patientes âgées entre 15 et 45 ans, en ng/ml.
- **Figure11** : Histogramme représentant la concentration de la PRL, dans les sérums des patientes âgées entre 15 et 45 ans, en ng/ml.

Liste des Tableaux

- **Tableau01** : les concentrations des hormones de la reproduction chez trente patientes
- **Tableau 02** : matrice de corrélation entre les hormones de la reproduction.

annéxes

FEMMES	AGE	FSH (mUI/ml)					LH (mUI/ml)					OESTRADIOL (pg/ml)					Progestérone (ng/ml)					PROLACTINE	
		R	P.F	P.O	P.L	P.M	R	P.F	P.O	P.L	P.M	R	P.F	P.O	P.L	P.M	R	P.F	P.O	P.L	P.M	R	V.R
1	35	10.84	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-134.8	5.59	2.1-10.8		1.2-12.8	16.7-113.5	36.26	12.5-166	85.8-498	43.8-211	5-54.7	0.27	0.31-1.52	0.25-6.22	5.16-18.56	0.08-0.78	15.49	3.34-29.12
2	31	7.28	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	19	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	74.85	12.5-166	85.6-498	43.8-211	<54.7	0.75	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	10.3	4.79-23.3
3	31	6.42	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	12.16	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	/	/	/	/	/	0.7	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	13.66	4.79-23.3
4	43	7.87	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	6.22	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	/	12.5-166	85.6-498	43.8-211	<54.7	0.57	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	/	184.6	4.79-23.3
5	40	15.29	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	4.66	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	/	12.5-166	85.6-498	43.8-211	/	/	/	/	/	/	6.34	4.79-23.3
6	29	5.92	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	13.32	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	/	/	/	/	/	0.57	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	6.52	4.79-23.3
7	33	6.67	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	6.04	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	/	12.5-166	85.6-498	43.8-211	<54.7	0.73	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	14.27	4.79-23.3
8	39	12.43	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	26.03	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	/	/	/	/	/	0.74	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	12.93	4.79-23.3
9	23	5.48	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	25.80	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	/	/	/	/	/	1.06	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	12.28	4.79-23.3
10	15	7.43	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	12.91	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	/	/	/	/	/	0.79	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	15.53	4.79-23.3
11	30	4.32	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	5.78	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	/	/	/	/	/	3.98	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	15.71	4.79-23.3
12	27	5.38	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	8.35	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	/	/	/	/	/	2.94	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	9.50	4.79-23.3
13	40	7.41	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	7.29	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	/	/	/	/	/	0.86	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	208.9	4.79-23.3
14	21	4.25	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	23.94	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	/	/	/	/	/	0.96	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	14.34	4.79-23.3
15	44	66.86	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	36.02	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	8.79	12.5-166	85.6-498	43.8-211	<54.7	1.14	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	24.68	4.79-23.3
16	39	1.67	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	4.90	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	611.9	12.5-166	85.6-498	43.8-211	<54.7	4.34	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	20.66	4.79-23.3

17	41	8.86	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	3.90	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	50.30	12.5-166	85.6-498	43.8-211	<54.7	0.48	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	4.06	4.79-23.3
18	27	4.23	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	19.00	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	/	/	/	/	/	0.79	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	17.09	4.79-23.3
19	24	46.06	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	40.61	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	42.53	12.5-166	85.6-498	43.8-211	<54.7	0.79	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	10.10	4.79-23.3
20	31	/	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	5.84	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	/	/	/	/	/	0.86	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	12.45	4.79-23.3
21	17	1.31	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	10.77	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	/	/	/	/	/	13.42	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	29.08	4.79-23.3
22	22	4.25	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	15.94	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	/	/	/	/	/	0.85	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	13.45	4.79-23.3
23	26	4.91	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	8.92	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	/	/	/	/	/	2.27	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	11.71	4.79-23.3
24	34	16.66	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	9.33	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-58.5	64	12.5-166	85.6-498	43.8-211	<54.7	0.4	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	30.61	4.79-23.3
25	34	9.69	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	7.34	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-85.5	100	12.5-166	85.6-498	43.8-211	<54.7	0.43	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	<0.41	45.68	4.79-23.3
26	32	12.42	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	6.92	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-85.5	57	12.5-166	85.6-498	43.8-211	<54.7	/	/	/	/	/	73.73	4.79-23.3
27	30	15.18	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	6.44	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-85.5	42	12.5-166	85.6-498	43.8-211	<54.7	/	/	/	/	/	10.90	4.79-23.3
28	38	14.44	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	8.21	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-85.5	59	12.5-166	85.6-498	43.8-211	<54.7	/	/	/	/	/	20.86	4.79-23.3
29	39	13.12	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	14.90	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-85.5	30	12.5-166	85.6-498	43.8-211	<54.7	/	/	/	/	/	21.08	4.79-23.3
30	42	27.23	3.5-12.5	4.7-21.5	1.7-7.7	25.8-135	12.05	2.4-12.6	14-95.6	1-11.4	7.7-85.5	/	/	/	/	/	0.79	0.25-0.54	0.25-6.22	1.5-20	/	/	/

Tableau01 : les concentrations des hormones de la reproduction chez trente patientes

FSH: hormone folliculo-stimulante

LH: hormone lutéinisante

R : résultants

V.R : valeur de référence

P.F: phase folliculaire

P.O: phase ovulatoire

P.L: phase lutéale

P.M: phase post-menopause

Prolactine : **(ng/ml)**

Résumé

La fonction de reproduction de la femme est concernée par des modifications tout au long des différentes phases du cycle mais aussi en fonction de l'âge. Ces modifications sont causées par une dynamique variable dans la sécrétion des hormones de la reproduction. Pour étudier la cinétique de variations de ces hormones nous avons retenu 30 des femmes pour lesquelles un maximum d'hormones impliquées dans la reproduction sont dosées, et couvrant la période allant de la puberté à la ménopause. Les résultats ont montré l'augmentation des concentrations des gonadotropines et de la prolactine en avançant dans l'âge, et la réduction de la sécrétion ovarienne en stéroïdes sexuels, œstrogènes et progestérone. Nous avons observé pour les gonadotropines des corrélations positives entre-elles, de même qu'entre les stéroïdes ovariens. Par contre, des corrélations négatives sont retrouvées entre les gonadotropines d'une part et les stéroïdes ovariens d'autre part.