

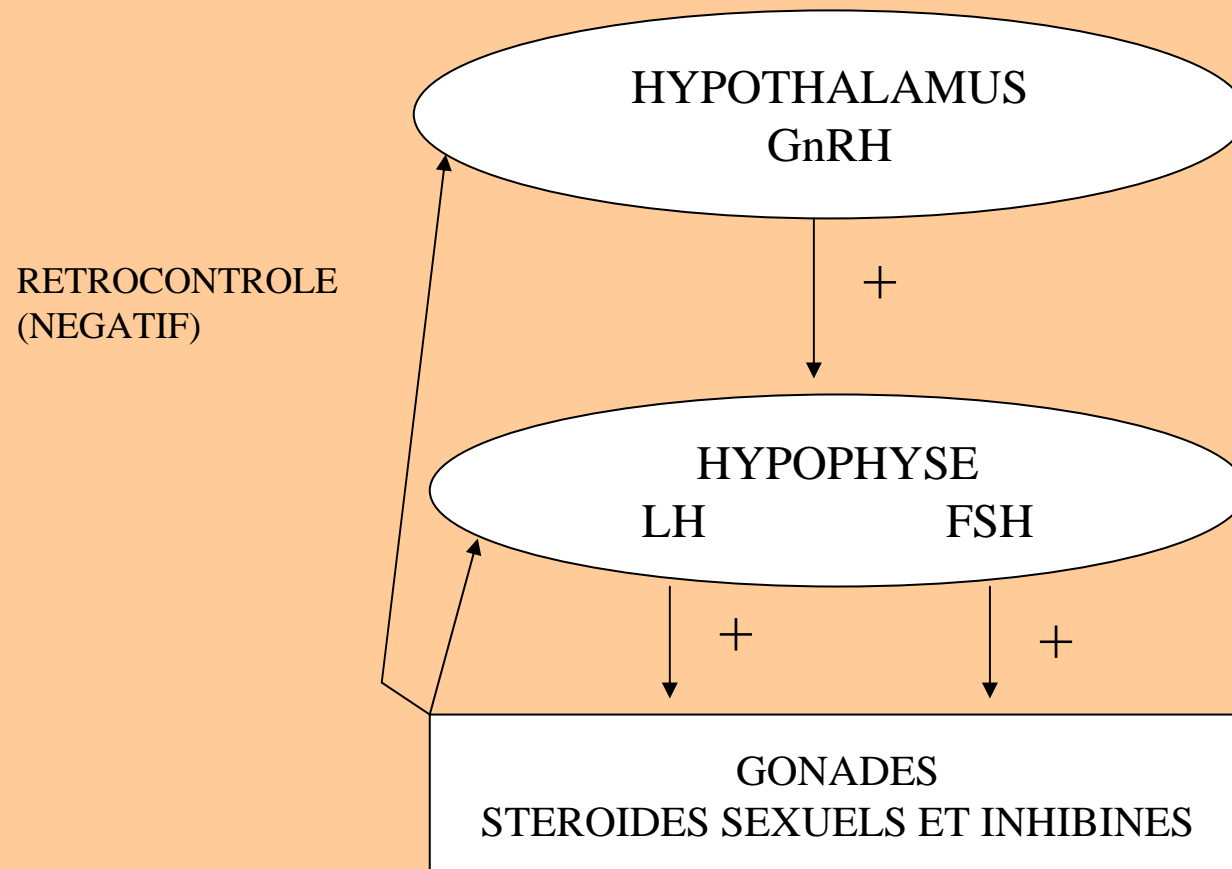
AXE GONADOTROPE FEMININ

- **AXE GONADOTROPE : SCHEMA GENERAL**
- **FONCTION GONADOTROPE HYPOPHYSAIRE: GONADOTROPHINES = LH et FSH**
 - **Structure**
 - **Sécrétion : Les Rythmes (Pulsatilité, Cycle menstruel, Rythme nycthémeral)**
- **LES ACTIONS DES GONADOTROPHINES**
 - **Actions ovariennes :**
Phase folliculaire, Ovulation, Phase lutéale
+/- « Croissance folliculaire basale »

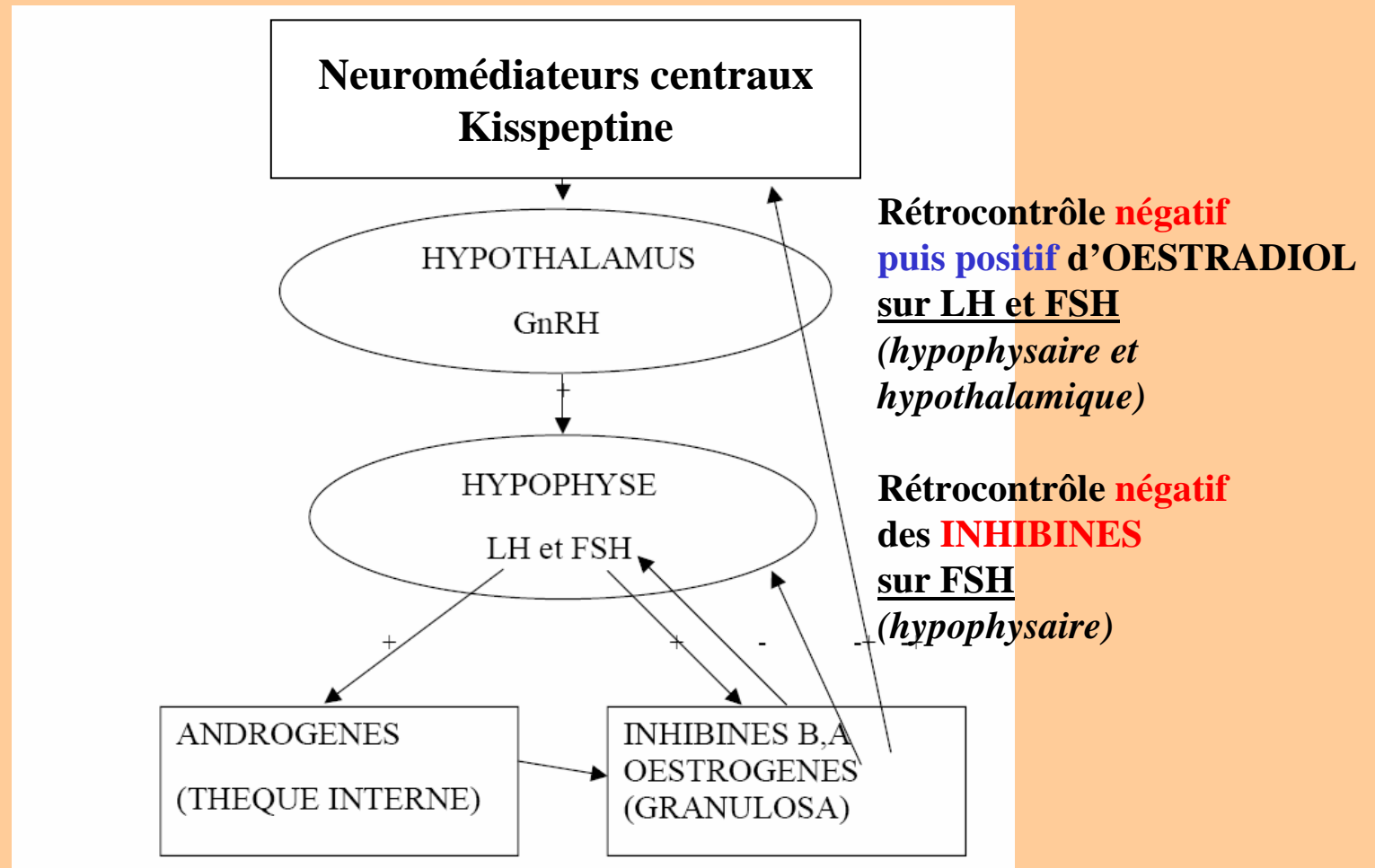
AXE GONADOTROPE FEMININ

- **LE FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE**
 - **L'Hypothalamus gonadotrope**
médio-basal : GnRH = LHRH = Gonadolibérine
 - **Le Rétrocontrôle stéroïdien**
 - **Le Rétrocontrôle non stéroïdien : Inhibines A et B**
 - **Régulation différentielle de LH et FSH**
 - **Influences centrales et nutritionnelles**
- **L'AXE GONADOTROPE AU COURS DE LA VIE**

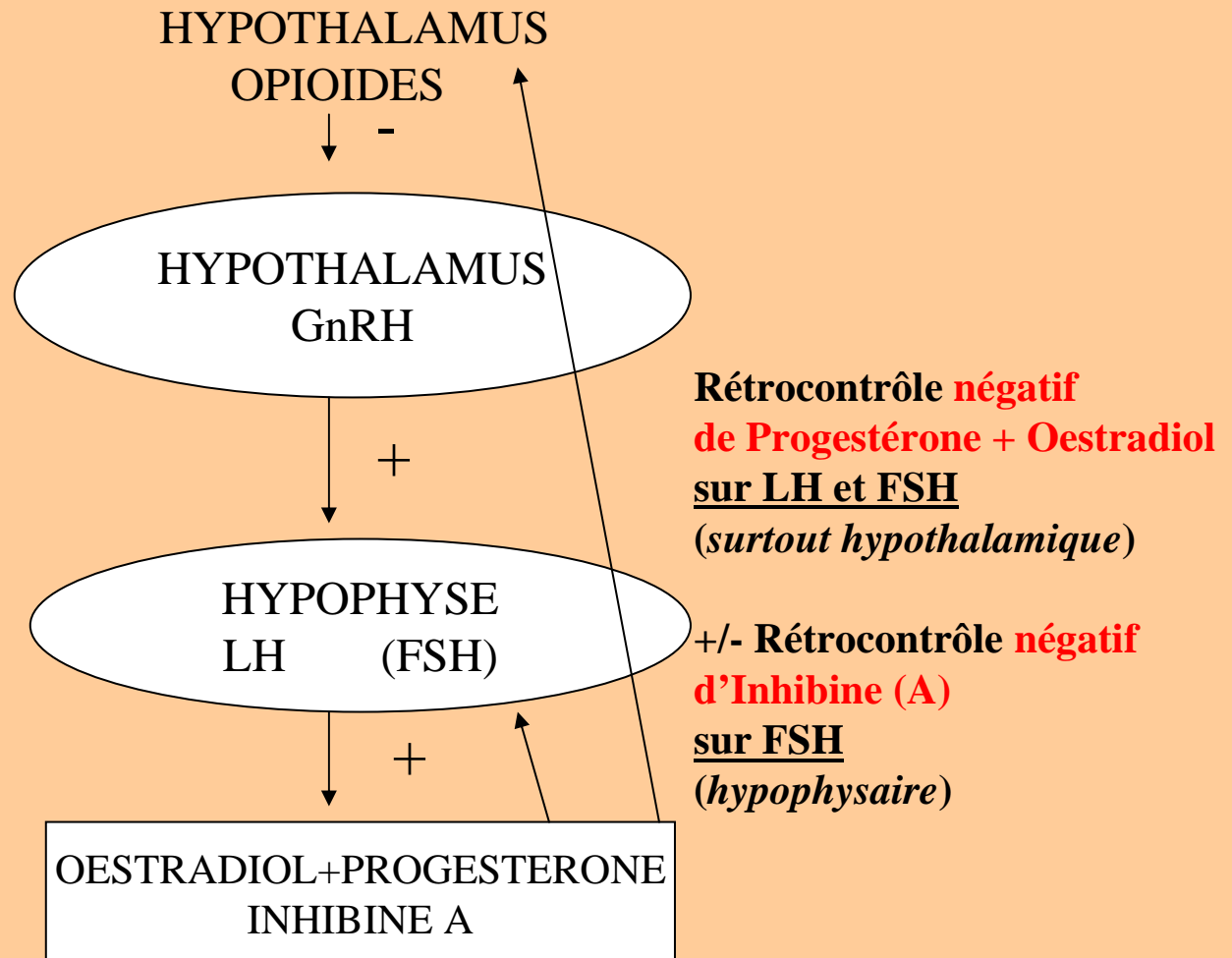
AXE GONADOTROPE: SCHEMA GENERAL



AXE GONADOTROPE: SEXE FEMININ, PHASE FOLLICULAIRE



AXE GONADOTROPE: SEXE FEMININ, PHASE LUTEALE



PLACE DE L'AMH DANS LE SEXE FEMININ

AMH = glycoprotéine hormonale sécrétée par cellules de la GRANULOSA des PETITS FOLLICULES de 2 à 5 mm, elle diminue dans le follicule dominant; la concentration circulante varie très peu durant le cycle.

La sécrétion débute à la fin de la période fœtale en période prénatale, elle atteint des taux plus importants à la puberté

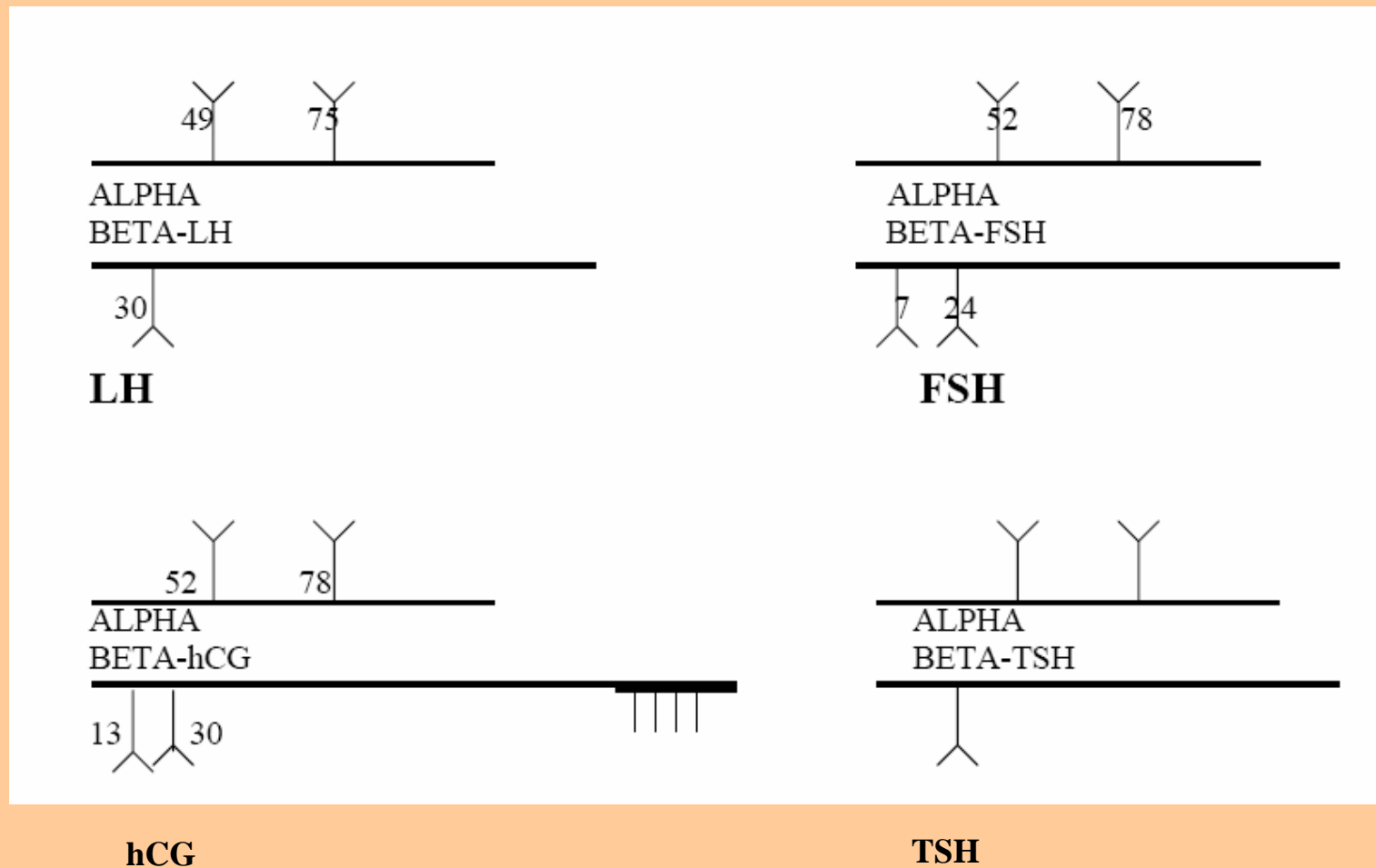
Elle N'EST PAS un élément de l'axe gonadotrope:
elle n'est PAS stimulée par FSH, elle ne régule PAS FSH;
(elle peut diminuer lors des protocoles de stimulation FIV par gonadotrophines, qui diminuent le nombre de petits follicules de 2 à 5 mm)

Elle reflète le stock de petits follicules 2 à 5 mm et elle **pourrait être un bon témoin de la « RESERVE OVARIENNE »** en péri-ménopause

FONCTION GONADOTROPE HYPOPHYSAIRE: STRUCTURE DES GONADOTROPHINES

- **LH et FSH**
 - LH = Luteinizing Hormone = Hormone Lutéinisante = Lutropine
 - FSH = Follicle Stimulating Hormone = Hormone Folliculo-Stimulante = Follitropine
- **FONCTION GONADOTROPE = ASSUREE PAR LES CELLULES GONADOTROPES DE L'ANTE-HYPOPHYSE**
- **UN MEME TYPE CELLULAIRE (LA CELLULE GONADOTROPE) SECRETE DE FACON REGULEE 2 HORMONES : LH et FSH**
- **Rappel : Hypophyse :**
 - **Lobe antérieur (Anté-hypophyse)** 5 types de cellules sécrétantes: GH, PRL, TSH, ACTH (POMC), LH-FSH
 - **Lobe postérieur (Post-hypophyse)** Prolongements axonaux : ADH

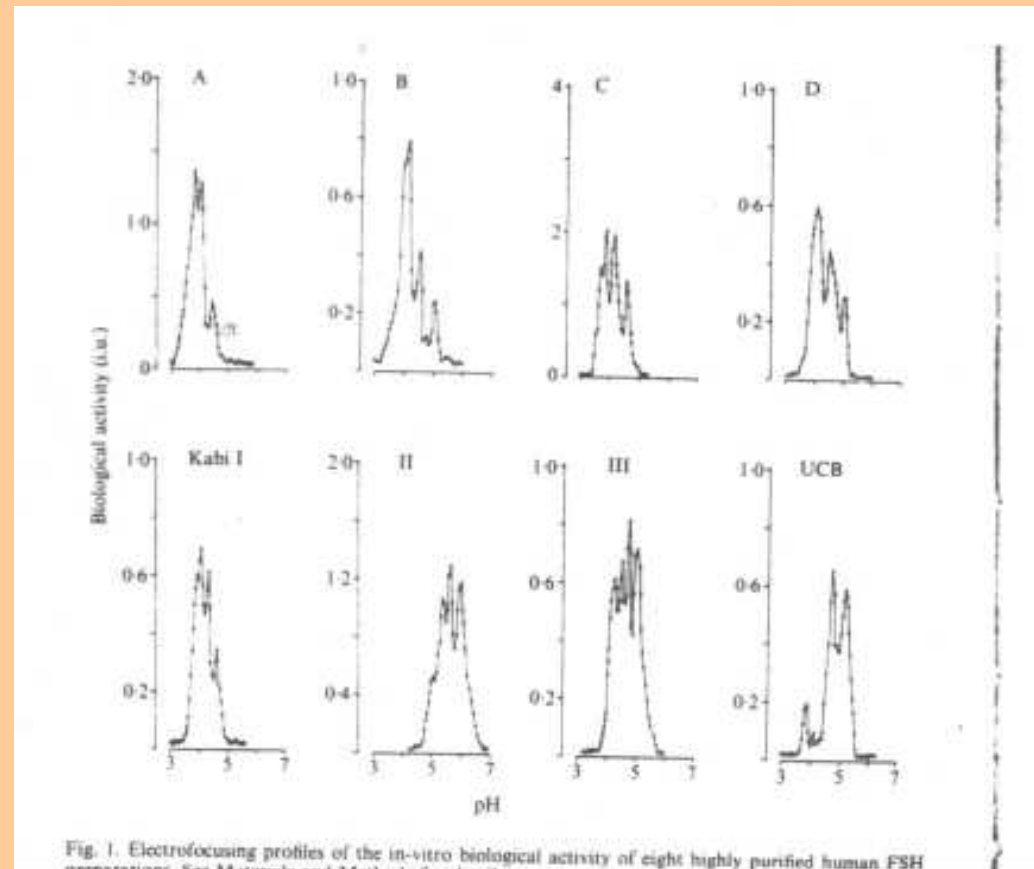
FONCTION GONADOTROPE HYPOPHYSAIRE: STRUCTURE DES GONADOTROPHINES



FONCTION GONADOTROPE HYPOPHYSAIRE: STRUCTURE DES GONADOTROPHINES

- **LH et FSH = STIMULINES GLYCOPROTEIQUES**
- **PARTIE PROTEIQUE = DEFINIE PAR CODE GENETIQUE**
 - **Sous-unité Alpha** spécifique d'**espèce** commune à LH, FSH, TSH, hCG
 - **Sous-unité Béta** spécifique d'**action**
 - **Béta-hCG = Béta-LH + 1 site de N-glycosylation + 30 aa** (peptide de 30 aa C-terminal avec 4 sites de O-glycosylation) : Même récepteur pour LH et hCG, Récepteur différent pour FSH, TSH.
- **PARTIE GLUCIDIQUE : Plusieurs structures possibles**
pour chaque résidu d'où plusieurs isoformes de LH FSH TSH hCG
- **LH ou FSH = ensemble de molécules**
qui diffèrent par partie glucidique;
Différences d'activité biologique et de demi-vie
dues à partie glucidique

FONCTION GONADOTROPE HYPOPHYSAIRE : STRUCTURE DES GONADOTROPHINES: ETUDE DES ISOFORMES PAR ISOELECTROFOCALISATION



FONCTION GONADOTROPE HYPOPHYSAIRE

- **NB : LA PROLACTINE (PRL)**
- **Rôle Physiologique essentiel = Lactation**
- **Rôle d'Excès de PRL en Pathologie = Inhibition de sécrétion de GnRH (+/- stimulation androgènes surrénaliens)**
- **Forme moléculaire monomérique = Little PRL = chaîne de 199 aa (22 kD) = l'essentiel de la PRL généralement**
- **Variante monomérique glycosylée (avec un résidu N-lié)**
- **Formes macromoléculaires de PRL : Big PRL (dimère) et Big Big PRL (agrégat de plusieurs molécules de PRL et d'anticorps anti-PRL); si > 50% de formes macromoléculaires (svt 90%) : « Macroprolactinémie »**

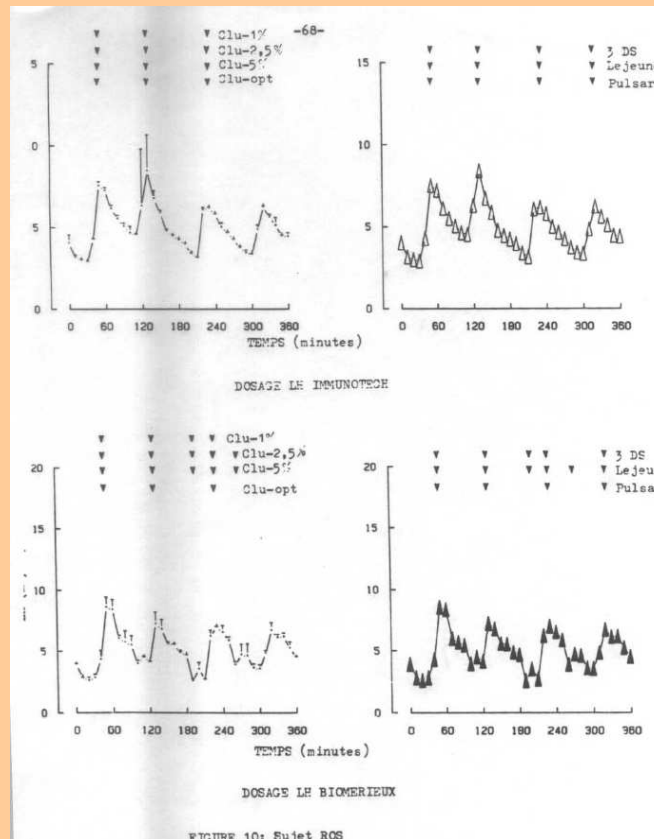
FONCTION GONADOTROPE HYPOPHYSAIRE: SECRETION DES GONADOTROPHINES: RYTHMES

- **RYTHMES DE SECRETION : PULSATILITE (Knobil)**
- **EXISTE DANS LES 2 SEXES**
- **DEPEND DE SECRETION HYPOTHALAMIQUE DE GnRH**

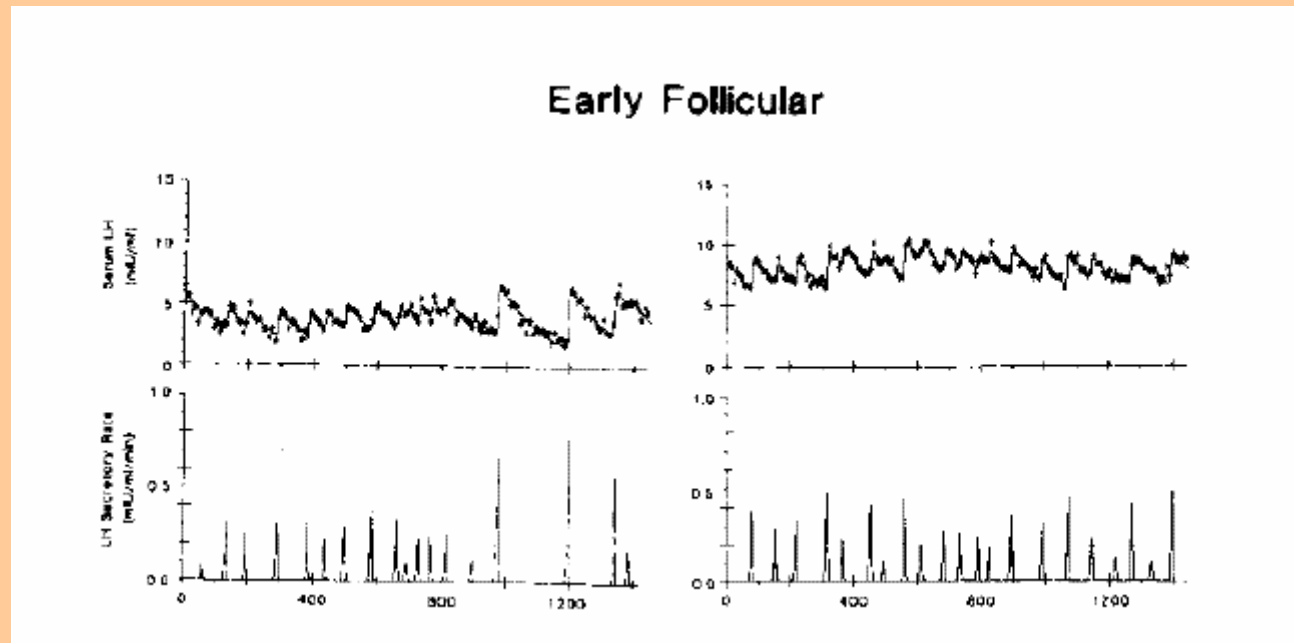
- **1 pulse/ 90 mn (1h30) en début de phase folliculaire**
- **1 pulse/60 mn (1h) en 2ème partie de phase folliculaire**
- **1 pulse/120 mn (2h) ou plus en phase lutéale (180 mn = 3h pour les plus petits, 360 mn = 6h pour les plus grands)**

- **Conséquences pratiques :**
- **LH : concentrations circulantes assez variables (car « 1/2 vie » moyenne de 45 mn)**
- **FSH : concentrations circulantes plus stables (car « 1/2 vie » moyenne de 4h environ -3h45-)**

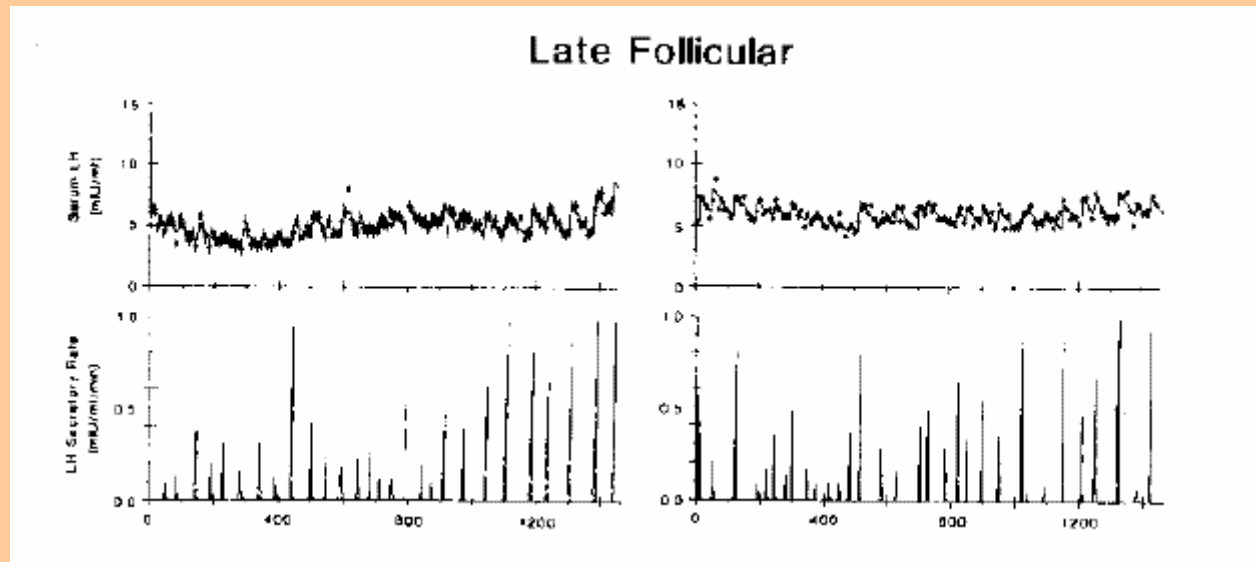
FONCTION GONADOTROPE HYPOPHYSAIRE: SECRETION DES GONADOTROPHINES: RYTHMES : PULSATILITE



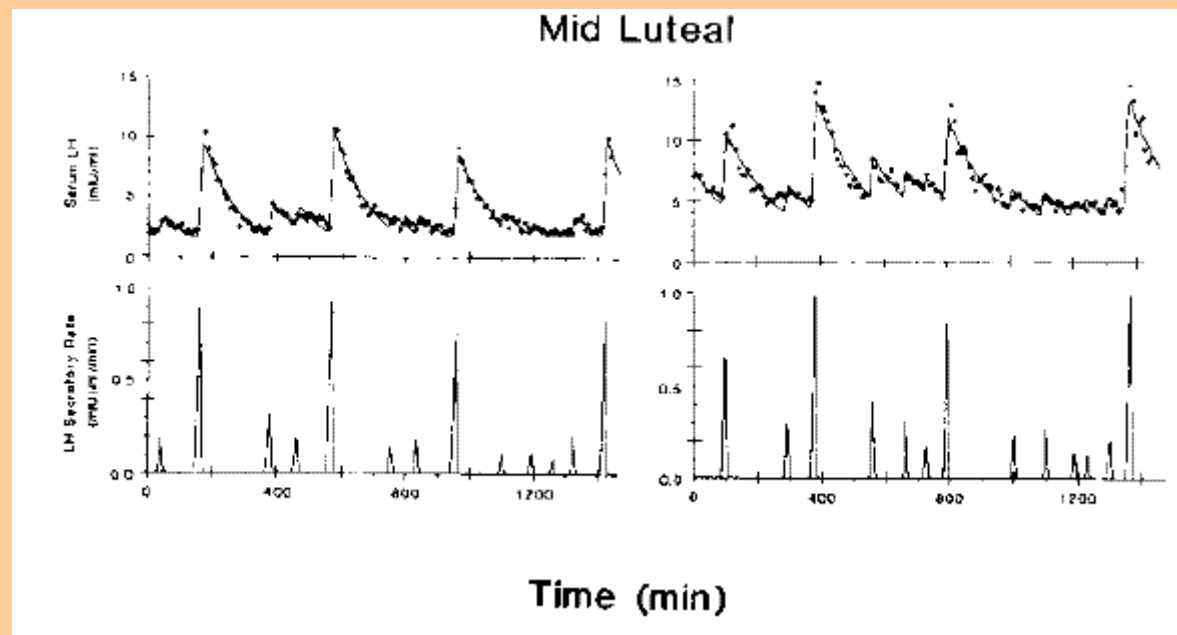
FONCTION GONADOTROPE HYPOPHYSAIRE: SECRETION DES GONADOTROPHINES: RYTHMES : PULSATILITE



FONCTION GONADOTROPE HYPOPHYSAIRE: SECRETION DES GONADOTROPHINES: RYTHMES : PULSATILITE



FONCTION GONADOTROPE HYPOPHYSAIRE: SECRETION DES GONADOTROPHINES: RYTHMES : PULSATILITE

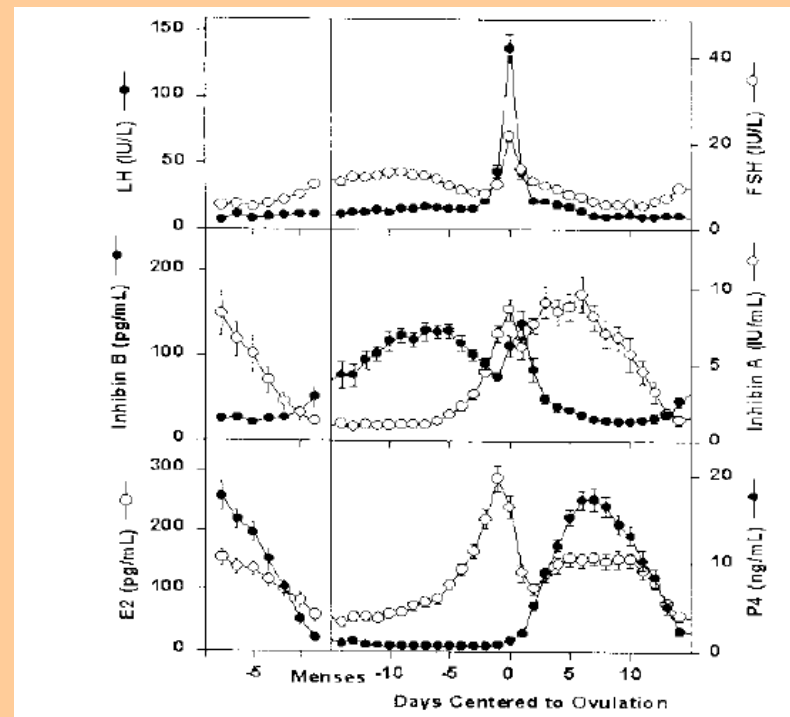


FONCTION GONADOTROPE HYPOPHYSAIRE: SECRETION DES GONADOTROPHINES: RYTHMES

- RYTHME DU CYCLE MENSTRUEL
- SPECIFIQUE DE FEMME EN PERIODE D 'ACTIVITE GENITALE
- NECESSITE INTEGRITE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE
- DEPEND DU RETROCONTROLE (STEROIDIEN ET NON STEROIDIEN)

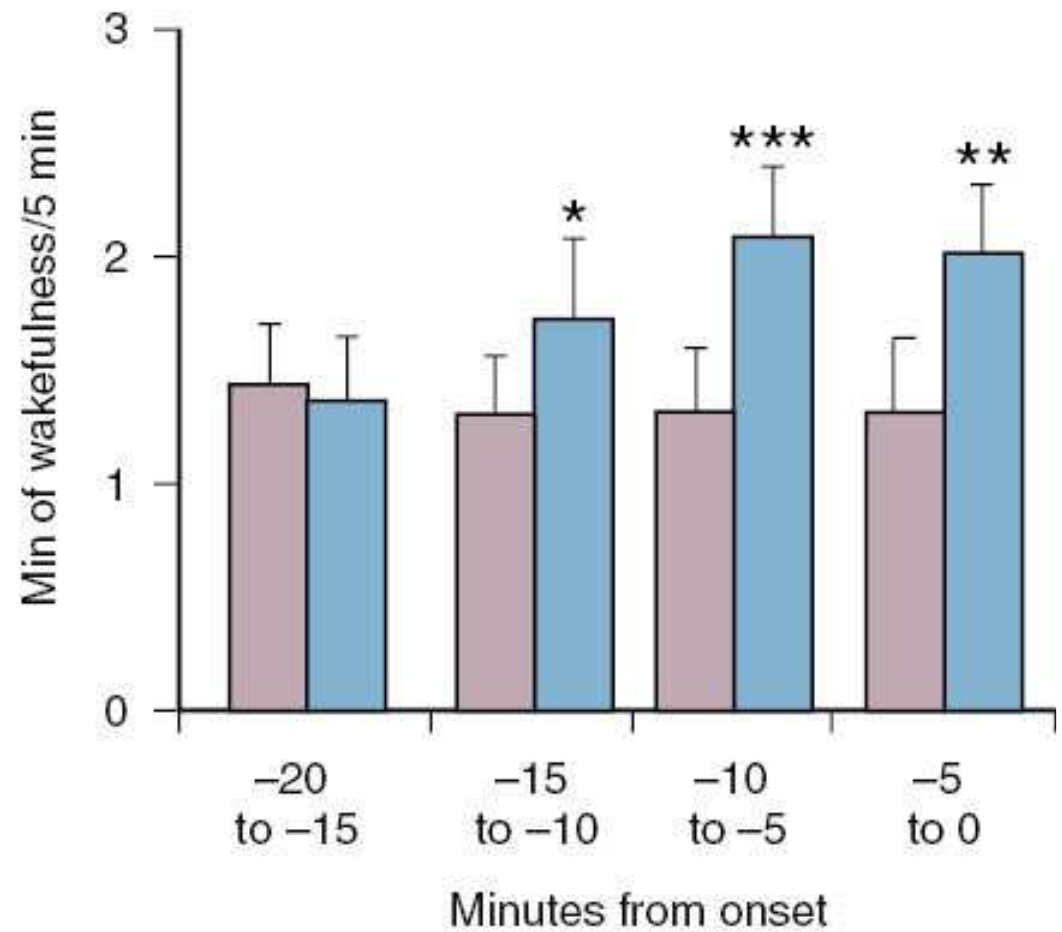
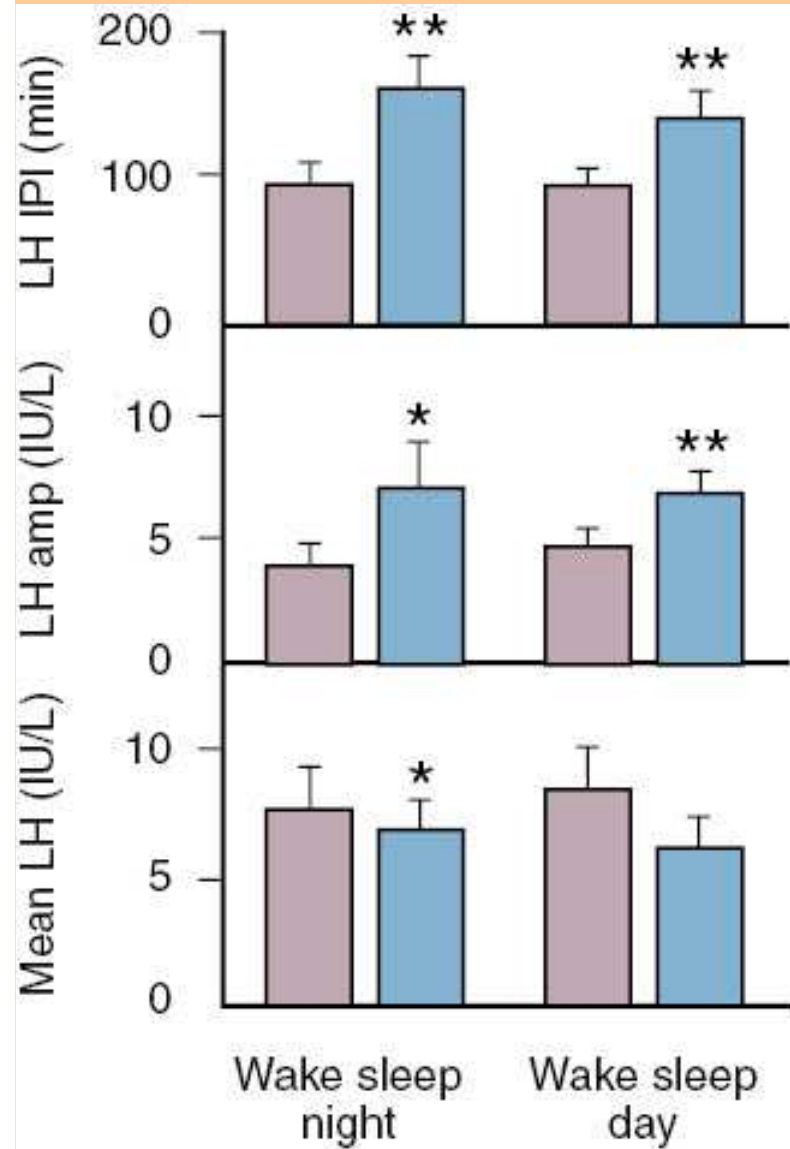
- PHASE FOLLICULAIRE
 - 1ère partie : FSH prédomine sur LH
 - 2ème partie : LH prédomine sur FSH, FSH diminue
- PHASE PERIOVULATOIRE
 - LH prédomine, durée pic 48h (taux double en 5h pdt phase ascendante)
 - Réaugmentation FSH durant pic
 - Ovulation 36 h après initiation de pic de LH
- PHASE LUTEALE
 - LH prédomine sur FSH, mais sécrétion par grands pics espacés
- TRANSITION LUTEO-FOLLICULAIRE
 - Réaugmentation de FSH

FONCTION GONADOTROPE HYPOPHYSAIRE: SECRETION DES GONADOTROPHINES: RYTHME DY CYCLE MENSTRUEL



FONCTION GONADOTROPE HYPOPHYSAIRE: SECRETION DES GONADOTROPHINES: RYTHMES

- **RYTHME NYCTHEMERAL**
- **PENDANT LA PUBERTE (+++) :**
 - **Sécrétion nocturne de LH et FSH (2 sexes)**
oestradiol max en début d 'après-midi (sexe F)
- **CHEZ L 'ADULTE : SEXE FEMININ :**
 - * **Inhibition nocturne de sécrétion de LH liée au sommeil en phase folliculaire précoce**
 - * **Dépend de neuromédiateurs (opioïdes)**



(From Hall JE, Sullivan JP, Richardson GS. Brief wake episodes modulate sleep-inhibited luteinizing hormone secretion in the early follicular phase. *J Clin Endocrinol Metab* 90[4]:2050-2055, 2005.)

FONCTION GONADOTROPE HYPOHYSAIRE: LES ACTIONS DES GONADOTROPHINES

- CONTRÔLE FONCTION ENDOCRINE :
OESTRADIOL,
et OESTRADIOL+ PROGESTERONE :
Caractères sexuels secondaires (adulte)
et Cycle menstruel (adulte)**
- CONTRÔLE FONCTION EXOCRINE :
OVULATION**

FONCTION GONADOTROPE HYPOHYSAIRE: LES ACTIONS DES GONADOTROPHINES

- **ADULTE, PHASE FOLLICULAIRE :**
- **LH STIMULE CELLULES THECALES**
 - **POUR PRODUCTION D 'ANDROGENES**
- **FSH STIMULE CELLULES DE GRANULOSA**
 - **POUR AROMATISATION DES ANDROGENES EN OESTROGENES**
 - **POUR CROISSANCE ET MATURATION FINALE DU FOLLICULE DOMINANT**

FONCTION GONADOTROPE HYPOHYSAIRE: LES ACTIONS DES GONADOTROPHINES

- **OVULATION :**
- **Rupture folliculaire et expulsion d'ovocyte**
- **Ovocyte : reprise de la méiose**
- **Follicule: lutéinisation (corps jaune)**

- **PHASE LUTEALE :**
- **LH (+/- FSH) STIMULE CELLULES DU CORPS JAUNE**
- **POUR SECRETION d'OESTRADIOL ET PROGESTERONE**

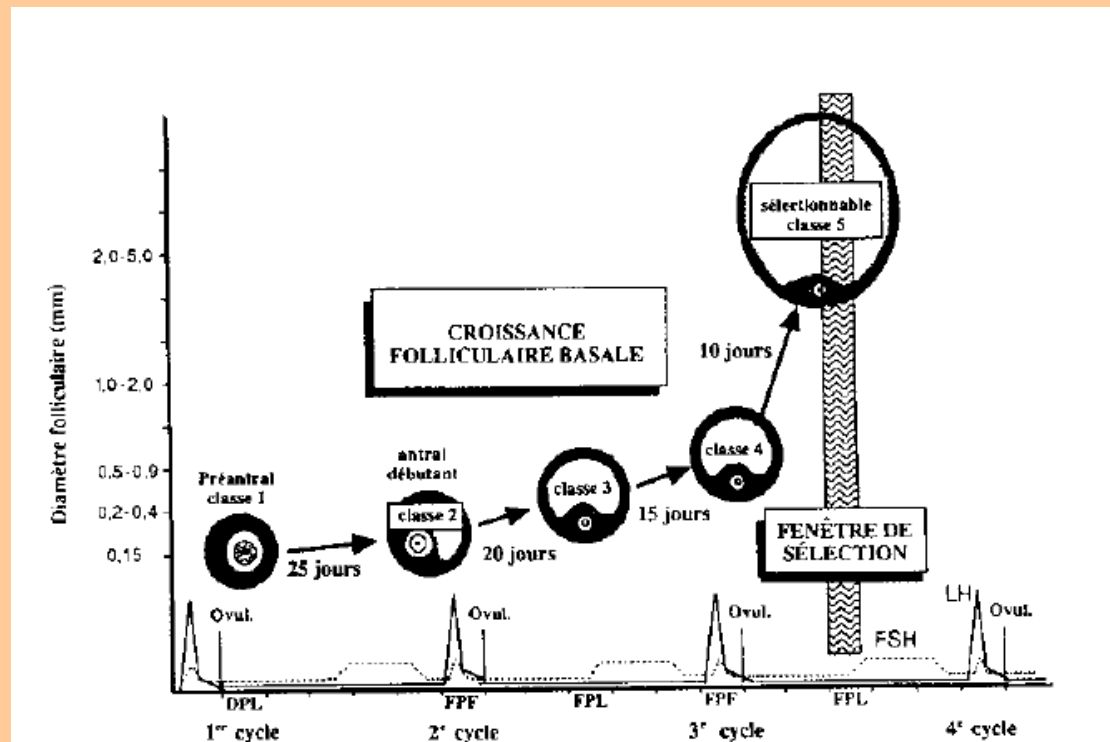
- **TRANSITION LUTEO-FOLLICULAIRE :**
- **FSH STIMULE FOLLICULE « SELECTIONNABLE »**

DEVELOPPEMENT FOLLICULAIRE

RAPPEL : CROISSANCE ET MATURATION : FOLLICULE ET OVOCYTE : ETAPES

<u>ETAPE</u>	<u>FOLLICULE</u>	<u>OVOCYTE</u>
RECRUTEMENT INITIATION 300 jours Indépendant des Gonadotrophines	FOLL.PRIMORDIAL	OVOCYTE I DIPLOTENE « 4n » avec recombinaisons
CROISSANCE FOLLICULAIRE BASALE 3 cycles avant ovulation Nécessite concentrations « basales » de gonadotrophines	FOLL. PRIMAIRE	CROISSANCE OVOCYTE
	FOLL. SECONDAIRE (2 couches Granulosa)	
	FOLL. PREANTRAL (3-6 couches Granulosa) (Cellules thécales cuboïdes) = CLASSE 1 (0.125 mm)	
5 derniers j. Ph. Lutéale puis Ph. Folliculaire Nécessite Sécrétion. Rythmique FSH (et LH)	<u>FOLL. ANTRAL PRECOCE</u> = CLASSE 2 (0.400 mm)	
	FOLL.ANTRAL SELECTIONNABLE = CLASSE 5 (2-5 mm)	
	FOLL. ANTRAL PREEVULATOIRE (18-25 mm)	
OVULATION	OVULATION	REPRISE MEIOSE OVOCYTE II (2n) + 1 ^{er} GP Si fécondation : émission 2 ^{ème} GP et n

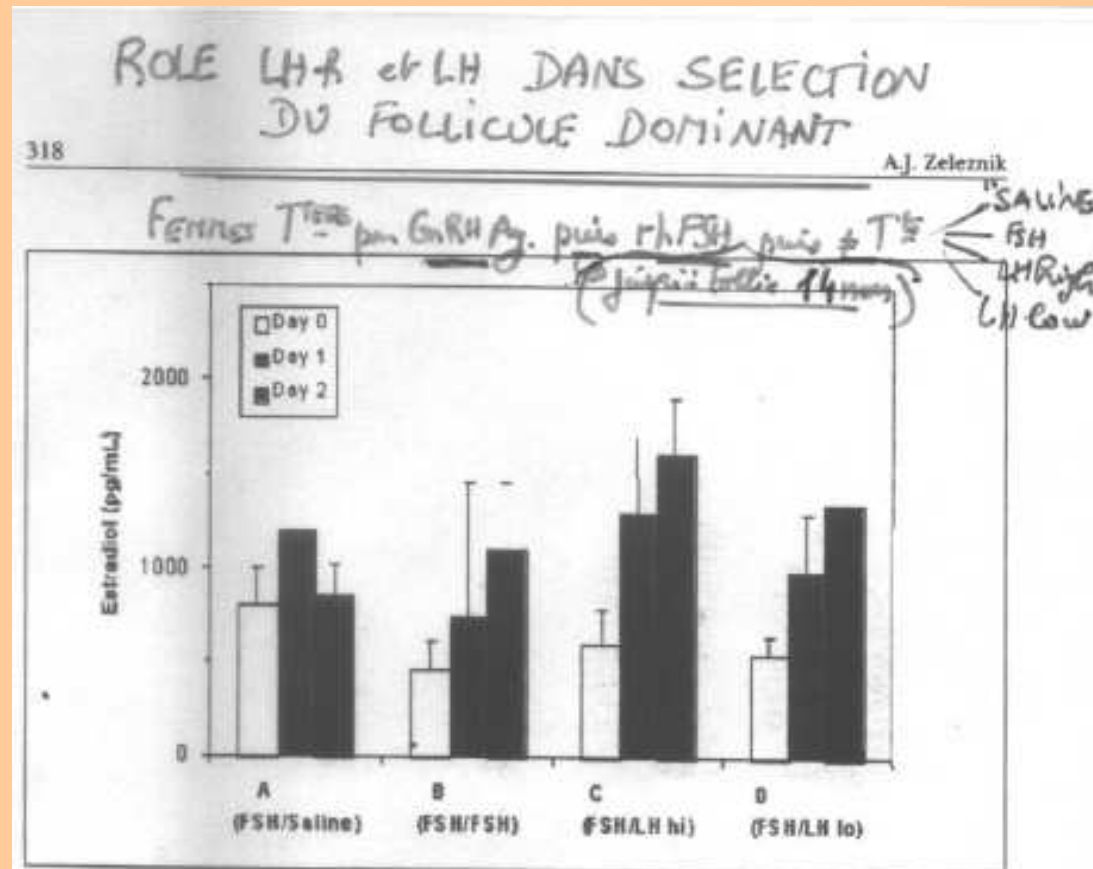
DEVELOPPEMENT FOLLICULAIRE



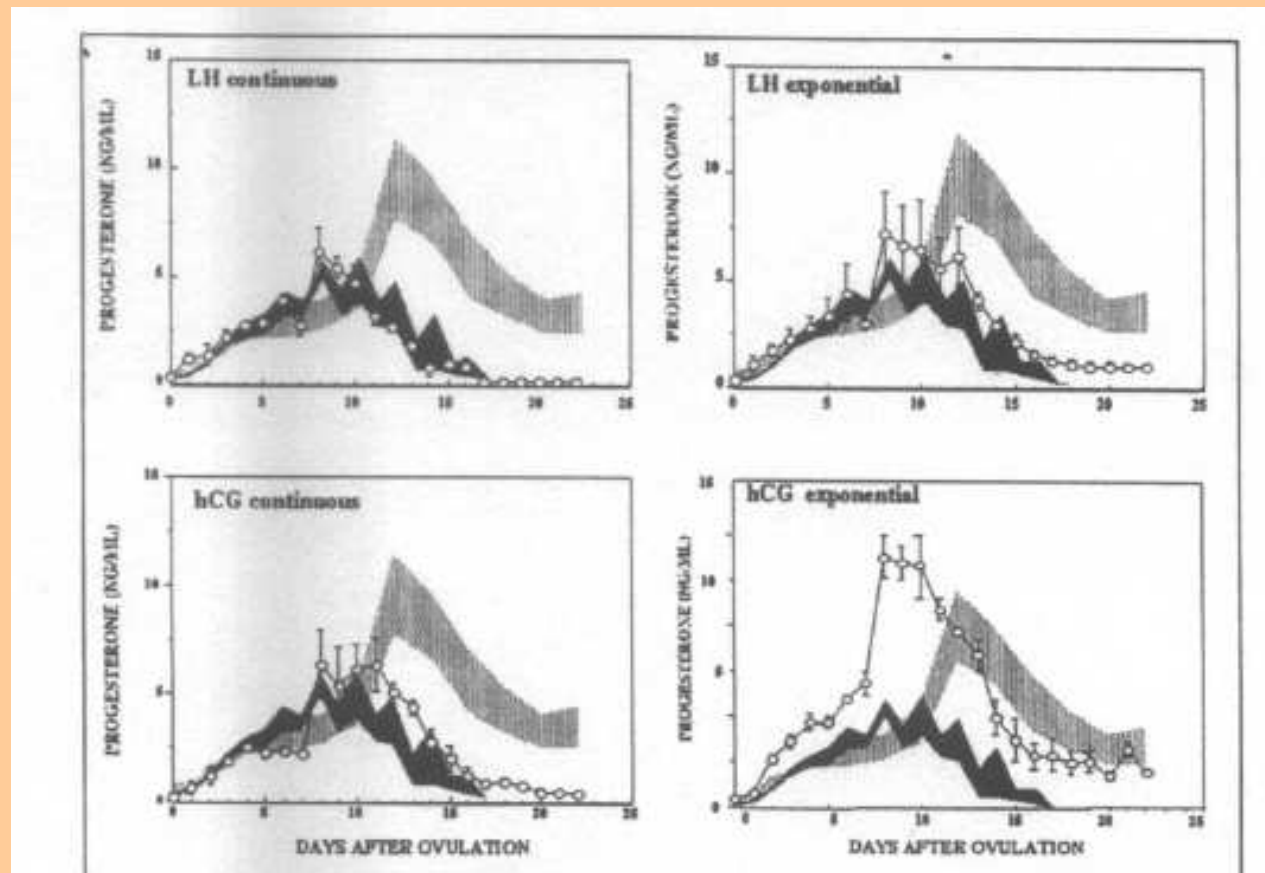
FONCTION GONADOTROPE HYPOPHYSAIRE: LES ACTIONS DES GONADOTROPHINES

- **PLACE DES GONADOTROPHINES DANS LE DEVELOPPEMENT DU FOLLICULE OVARIEN**
- **RECRUTEMENT-INITIATION: 300 jours**
 - **INDEPENDANT DES GONADOTROPHINES**
- **CROISSANCE FOLLICULAIRE « BASALE » : 65 jours**
 - **Début avec début de phase lutéale du cycle situé 3 cycles avant le cycle où le follicule ovule et se termine avec début de transition lutéo-folliculaire du cycle qui précède l'ovulation (65 j = 28 x 2 = 56 j + 14 j de ph lutéale 1er cycle = 70 j - 5 j de transition lutéo-folliculaire du 3ème cycle = 65 j)**
 - **NECESSITE SECRETION « BASALE » DE GONADOTROPHINES**
- **SELECTION, MATURATION ET OVULATION**
 - Transition lutéo-folliculaire = 5 jours
 - Puis phase folliculaire du cycle suivant = 14 jours
 - **NECESSITE SECRETION RYTHMIQUE DE FSH ET LH**

FONCTION GONADOTROPE HYPOPHYSAIRE: LES ACTIONS DES GONADOTROPHINES: Rôle de LH et LH-R dans sélection du follicule dominant

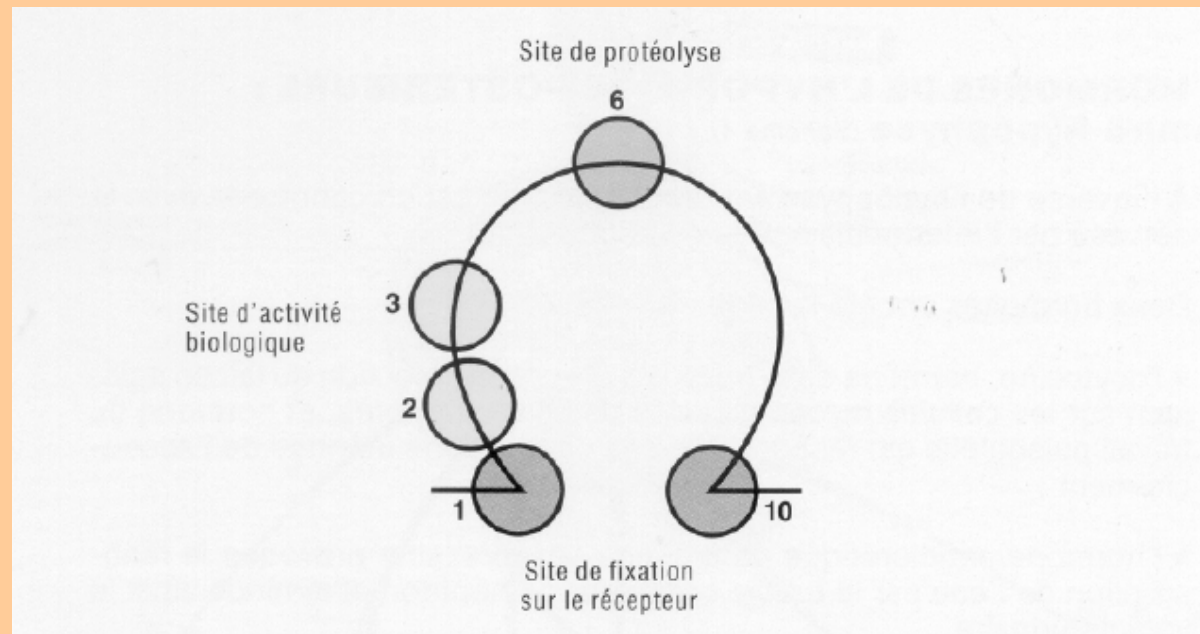


FONCTION GONADOTROPE HYPOHYSAIRE: LES ACTIONS DES GONADOTROPHINES: Différences LH et hCG pour « sauvetage » du corps jaune



FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: L'HYPOTHALAMUS GONADOTROPE : GnRH

Pyro-Glu _ His _ Trp _ Ser_ Tyr _ Gly _ Leu _ Arg _ Pro _ Gly-NH₂



FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: L'HYPOTHALAMUS GONADOTROPE : GnRH

- **GnRH = LHRH = Gonadolibérine (GnRH-I)**
- **DECAPEPTIDE NECESSAIRE A SYNTHESE ET SECRETION DE LH ET FSH**
- **PRECURSEUR : GAP-GnRH (GAP = GnRH Associated Peptide = Inhibiteur de PRL)**
- **Sécrétion par les mêmes neurones de GnRH, GAP, et DSIP (delta sleep inducing peptide)**
- **GnRH agit sur récepteur à 7 domaines transmembranaires**
- **AGONISTES ET ANTAGONISTES :**
 - **GnRH demi-vie très courte 2-4 mn**
 - **Agonistes : modifications aa 6-7 et 10: leuprolide, busereline, nafareline, gosereline, histreline, triptoreline**
 - **Antagonistes : modifications aa 1,2,3 et 10: Nal-Glu, antide, cetorelix, ganirelix, detirelix**

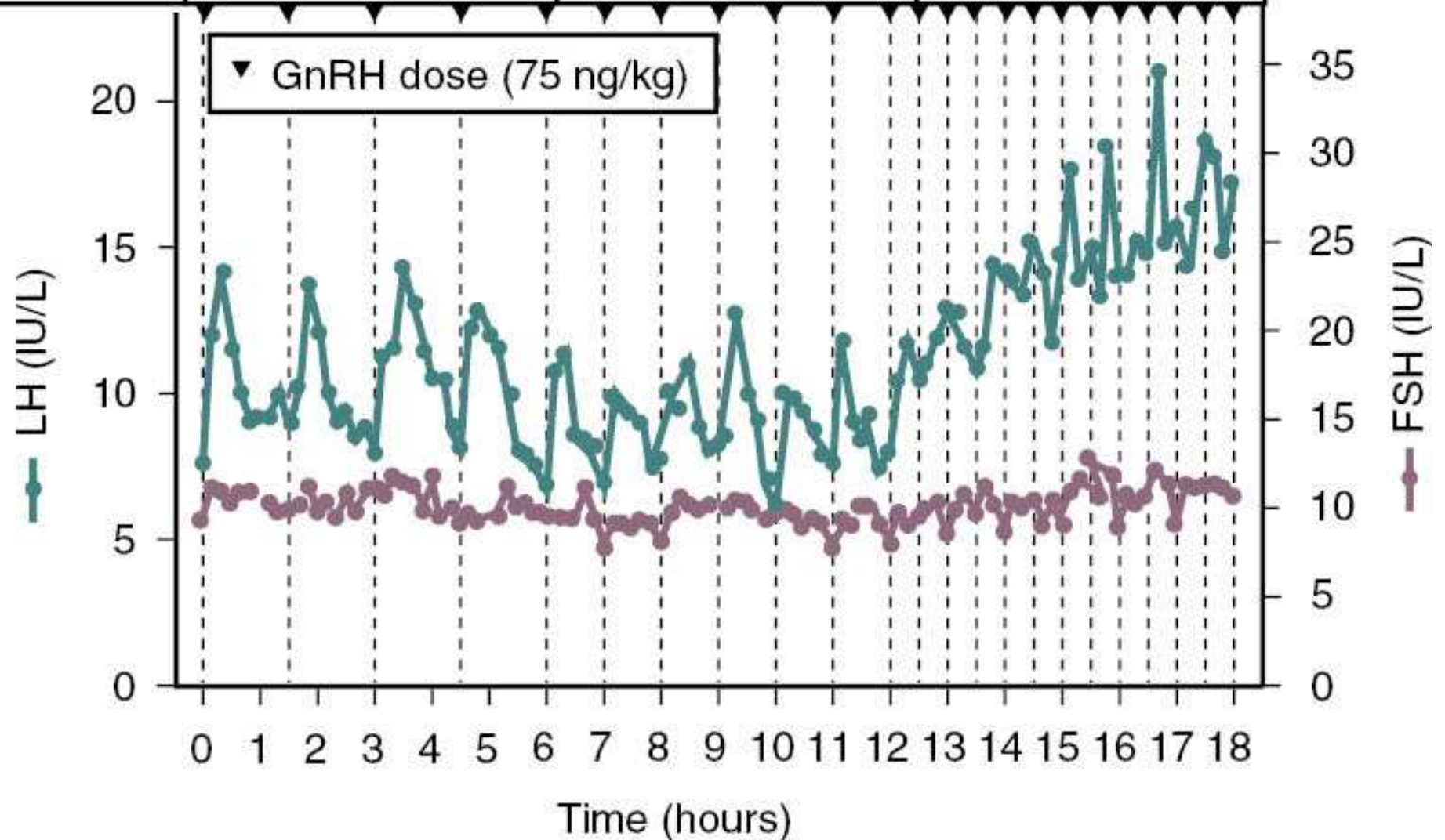
**FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE
ADULTE:
L'HYPOTHALAMUS GONADOTROPE : GnRH**

- **HYPOTHALAMUS MEDIO-BASAL
SURTOUT NOYAU ARQUE DE L'HYPOTHALAMUS**
- **SECRETION PULSATILE +++ (Knobil)**
- **SI ADMINISTRATION CONTINUE :
INHIBITION SOUS-UNITES BETA (béta-LH et béta-FSH),
SECRETION SOUS-UNITE ALPHA LIBRE +++**
- **EFFETS D'ADMINISTRATION CONTINUE DUS A DIMINUTION
DU NOMBRE DES RECEPTEURS A GnRH (DESENSITISATION)**
 - Lors du trt par GnRH pulsé : 4 h minimum pour réapparition des récepteurs, 4 à 8 jours pour effet maximum de stimulation du nombre de récepteurs
 - Lors de trt par GnRH continu : 4 à 8 jours pour effet maximum de diminution du nombre de récepteurs
- **EFFETS D'ADMINISTRATION CONTINUE DUS A EFFETS POST-RECEPTEUR ?**

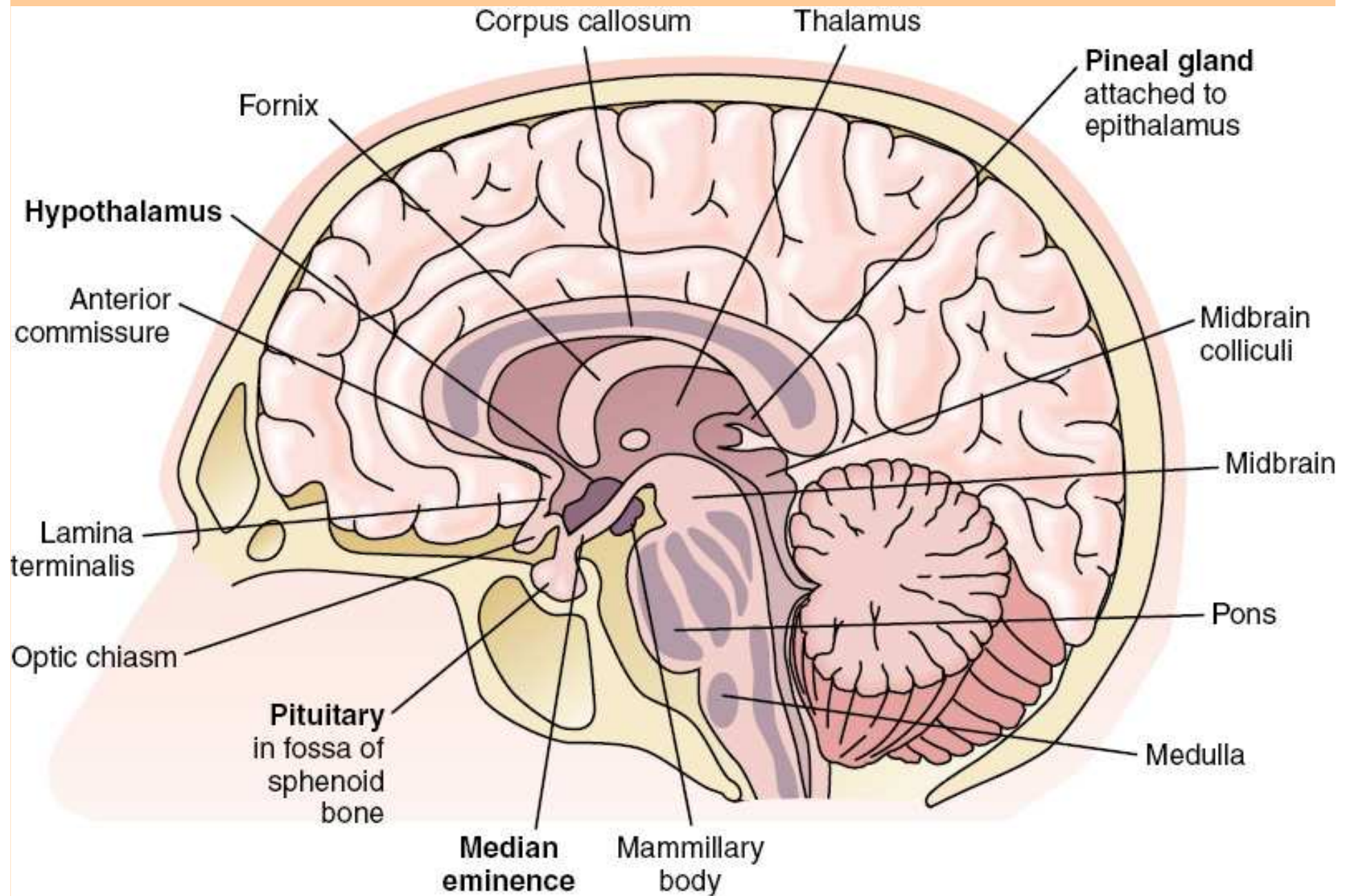
**FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE
ADULTE:
L'HYPOTHALAMUS GONADOTROPE : GnRH**

- **EFFETS DIFFERENTS SUIVANT FREQUENCE DES PULSES DE GnRH +++:**
 - **Nécessite fréquence minimum d 'environ 1/120 mn (H, F en phase folliculaire) pour bonne stimulation hypophysaire**
 - **Rythme rapide favorise production LH**
 - **Rythme plus lent favorise production FSH**

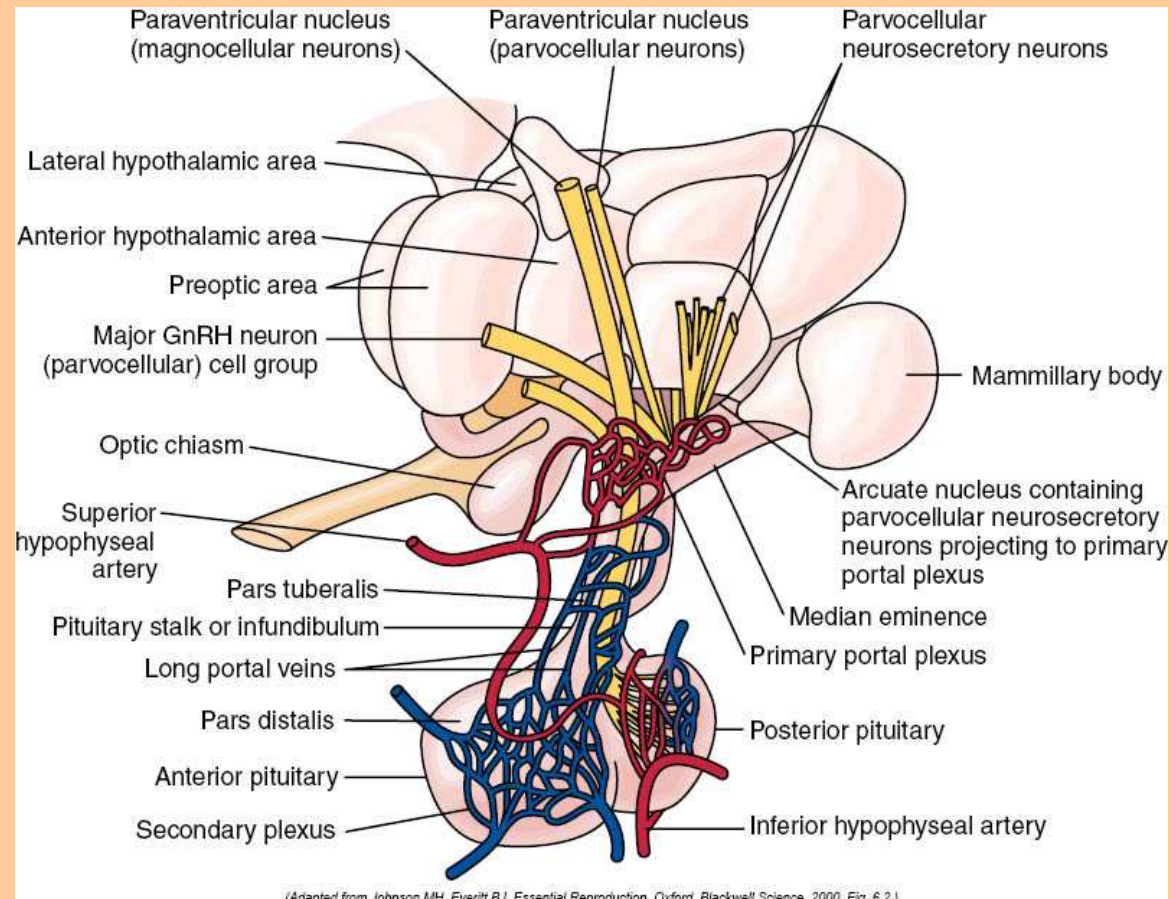
LH mean	10.4	8.9	14.3
nLH mean	10.4	9.0	4.8
FSH mean	10.4	9.6	10.7
nFSH mean	10.4	6.4	3.6



(From Hall JE, Taylor AE, Hayes FJ, Crowley WF Jr. Insights into hypothalamic-pituitary dysfunction in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 21[9]:602-611, 1998.)



(Adapted from Johnson MH, Everitt BJ. *Essential Reproduction*, ed 5. Blackwell Science, 2000, Fig. 6.1.)

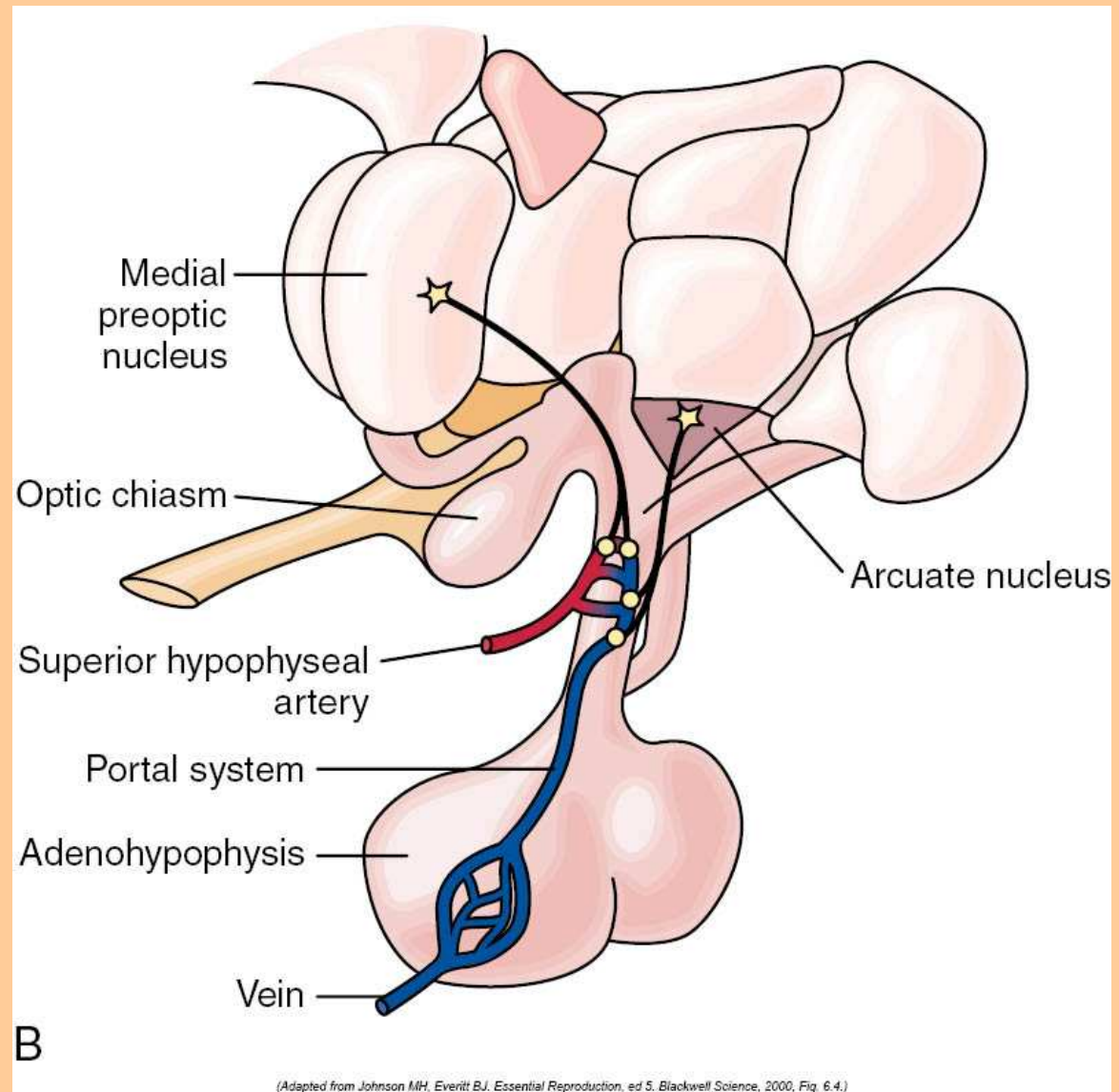


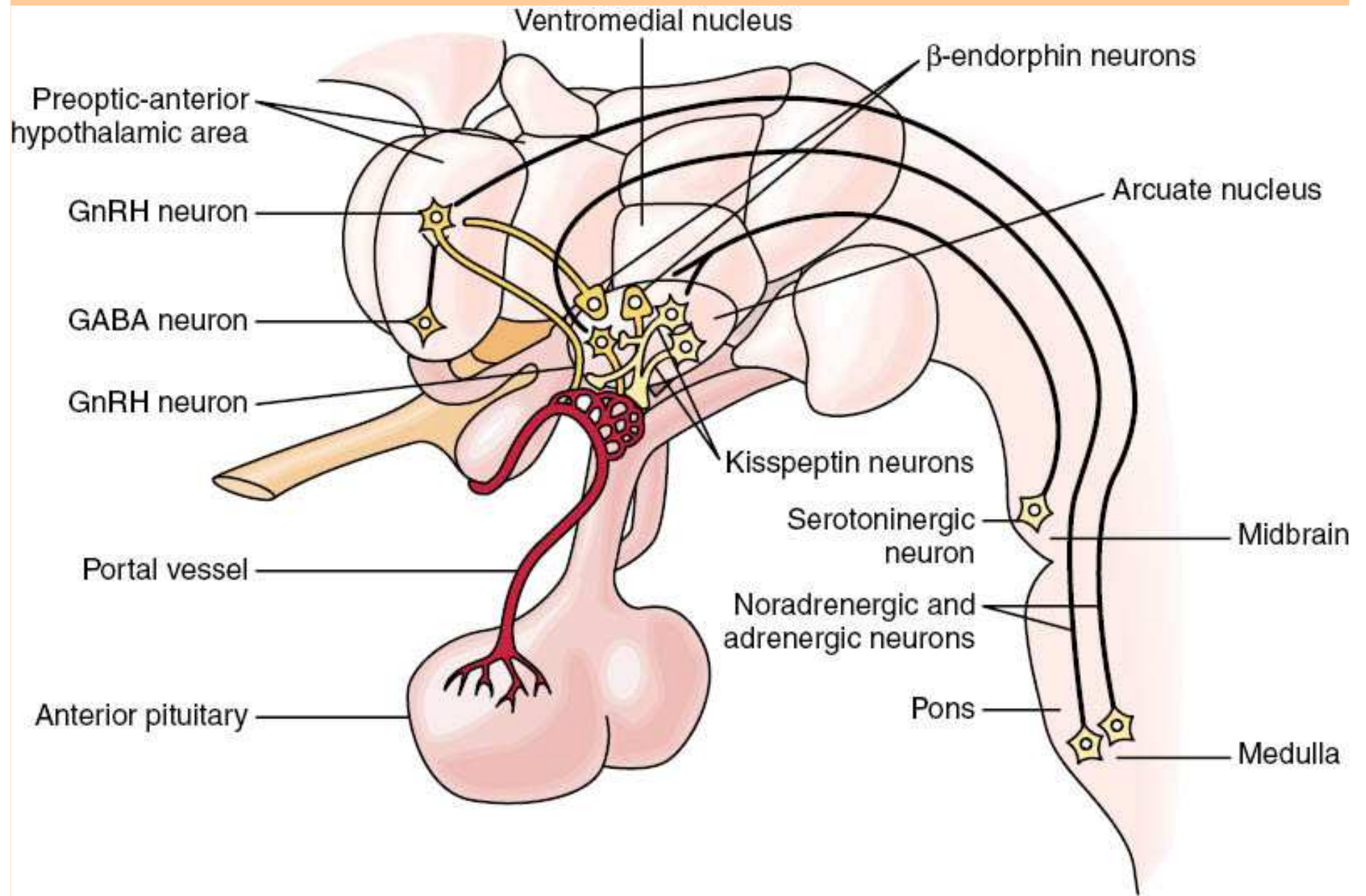
Système Porte Hypothalamo- Hypophysaire

Capillaires fenêtrés

**Permet captation
de GnRH**

**et son passage
jusqu'aux cellules
gonadotropes de
l'antéhypophyse**





(Adapted from Johnson MH, Everitt BJ. *Essential Reproduction*, ed 5. Blackwell Science, 2000, Fig. 6.18.)

MIGRATION EMBRYONNAIRE DES NEURONES A GnRH

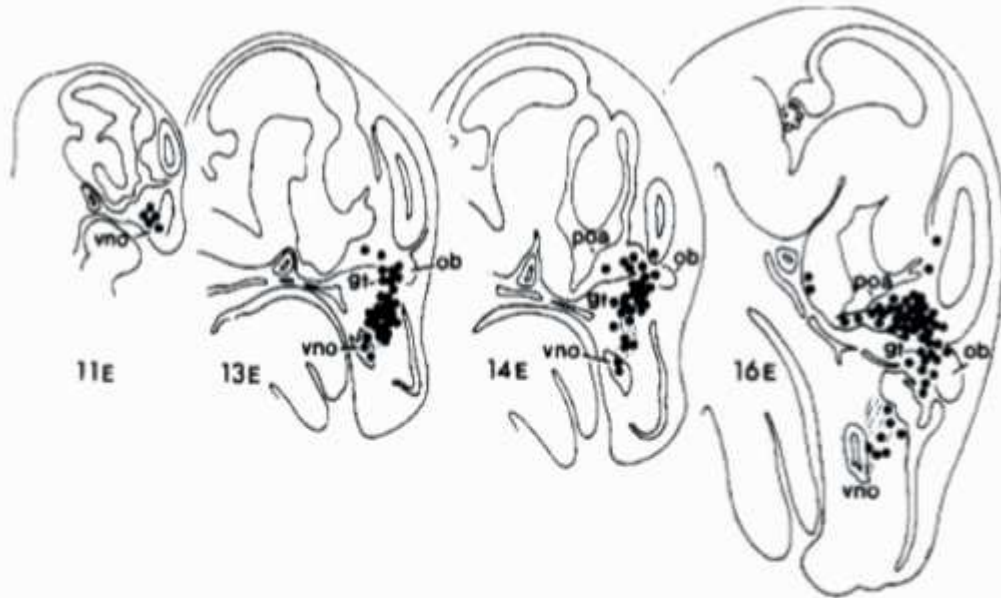


Figure 2. Migration des neurones à GnRH pendant la vie embryonnaire chez la souris à partir de la placode olfactive. Chez les patients atteints d'un syndrome de Kallmann lié à l'X, la migration des neurones à GnRH vers l'hypothalamus médio-basal n'a pas lieu ce qui explique l'hypogonadisme hypogonadotrophique. De même l'absence de migration de certaines terminaisons olfactives rend compte de l'anosmie associée.

Molécules d'Adhérence Cellulaire pour migration

- [Anosmine-1](#)
- [Interaction avec FGFR1](#)
- [Prokinétine 2 \(PROK2\)](#) et [son récepteur \(PROKR2\)](#)
- **NELF= Nasal Embryonic LHRH Factor**

GABA = inhibiteur de migration des neurones GnRH (pour progression au-delà de la lame cribreuse)

Migration des neurones à GnRH

Placode olfactive



Lame cribreuse



Hypothalamus médio-basal

Au contact de branches axonales nerf vomero-nasal

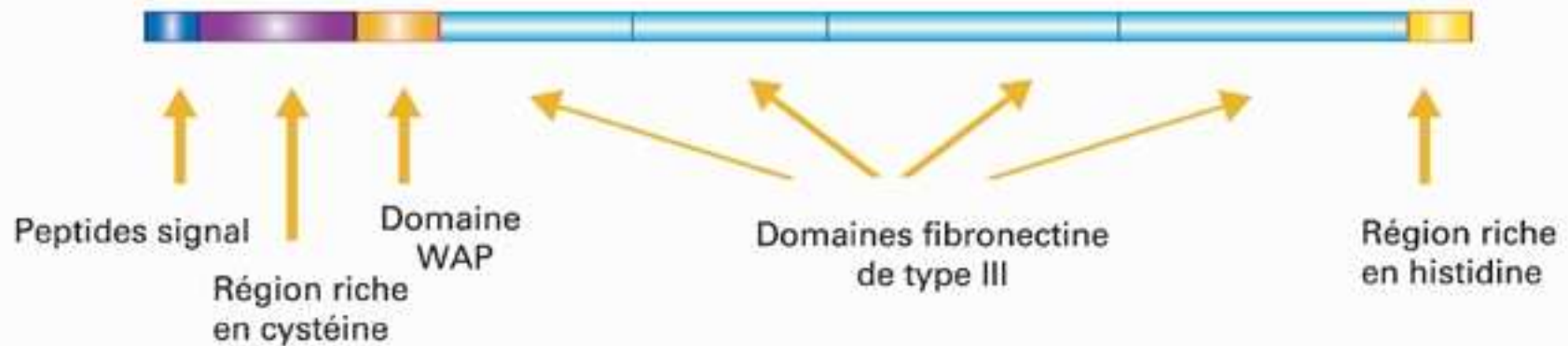


Figure 2. Représentation schématique de la structure de l'anosmine-1

L'anosmine-1 est une protéine de la matrice extracellulaire. Elle est présente localement, dans divers tissus, pendant la période de l'organogenèse. Son absence est à l'origine de la forme liée au chromosome X du syndrome de Kallmann. Elle comporte une région N-terminale riche en cystéines, au sein de laquelle on identifie un domaine d'environ 50 acides aminés, d'abord mis en évidence dans la protéine acide du petit lait ou whey acidic protein (WAP), et conservé dans toutes les protéines orthologues de l'anosmine-1 humaine connues à ce jour y compris chez les invertébrés. Ce motif est également présent dans plusieurs petites protéines sécrétées qui ont une activité inhibitrice de protéases à sérine, mais une telle activité demeure hypothétique pour l'anosmine-1 (comme d'ailleurs pour la protéine WAP). Le reste de la protéine comprend quatre domaines semblables aux motifs répétés de type III de la fibronectine, suivis par un court fragment C-terminal riche en acides aminés basiques et en histidines.

L'anosmine-1 se lie aux glycosaminoglycannes du type héparane-sulfate. Cette propriété suggère la participation de l'anosmine-1 à la signalisation FGF.

ANOSMINE (gène KAL-1, chromosome X)

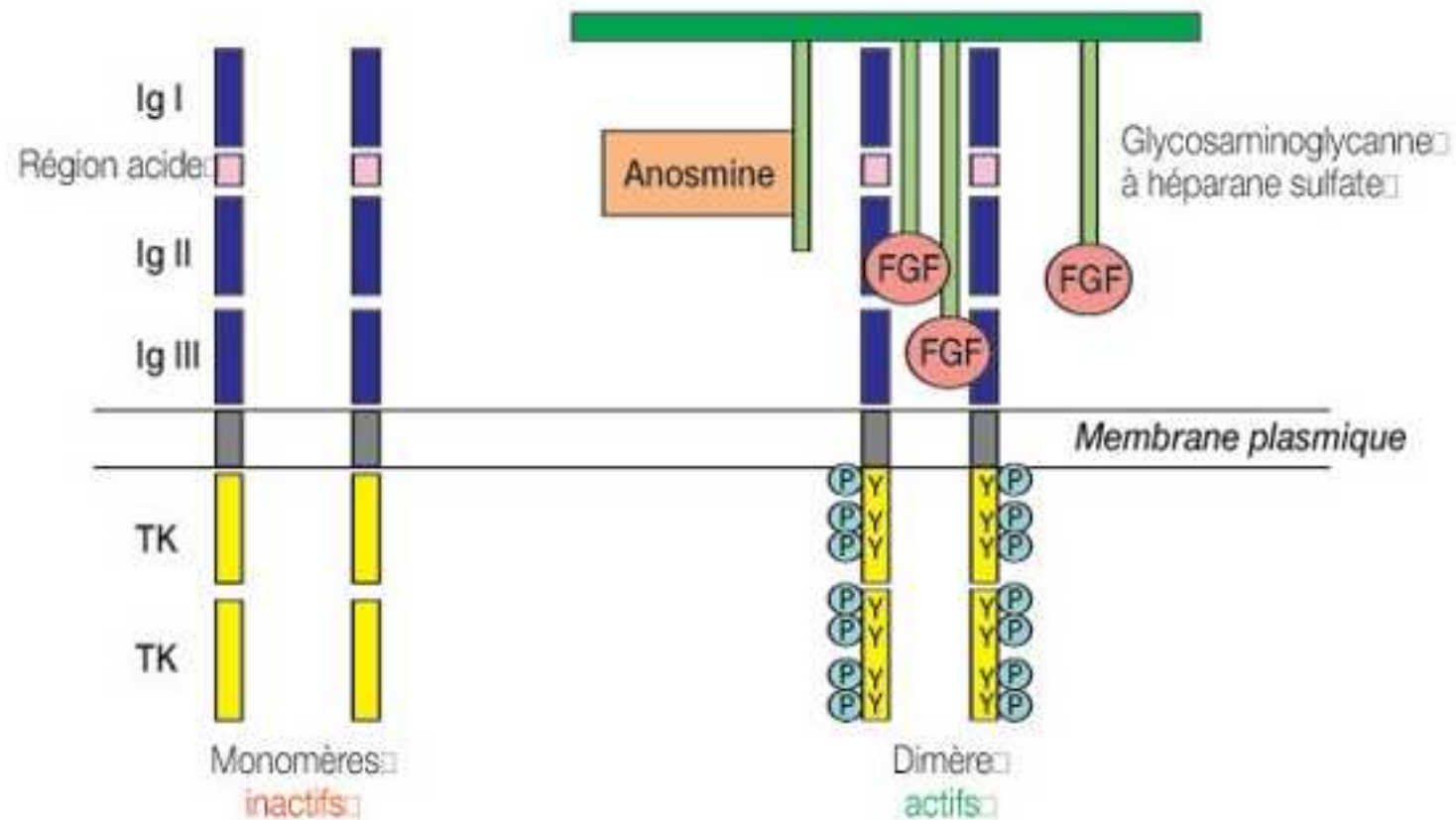


Figure 6.
Structure et signalisation de FGFR1, interaction possible avec l'anosmine
 FGFR = récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase.

FGFR1, gène KAL-2
Interactions possibles avec anosmine

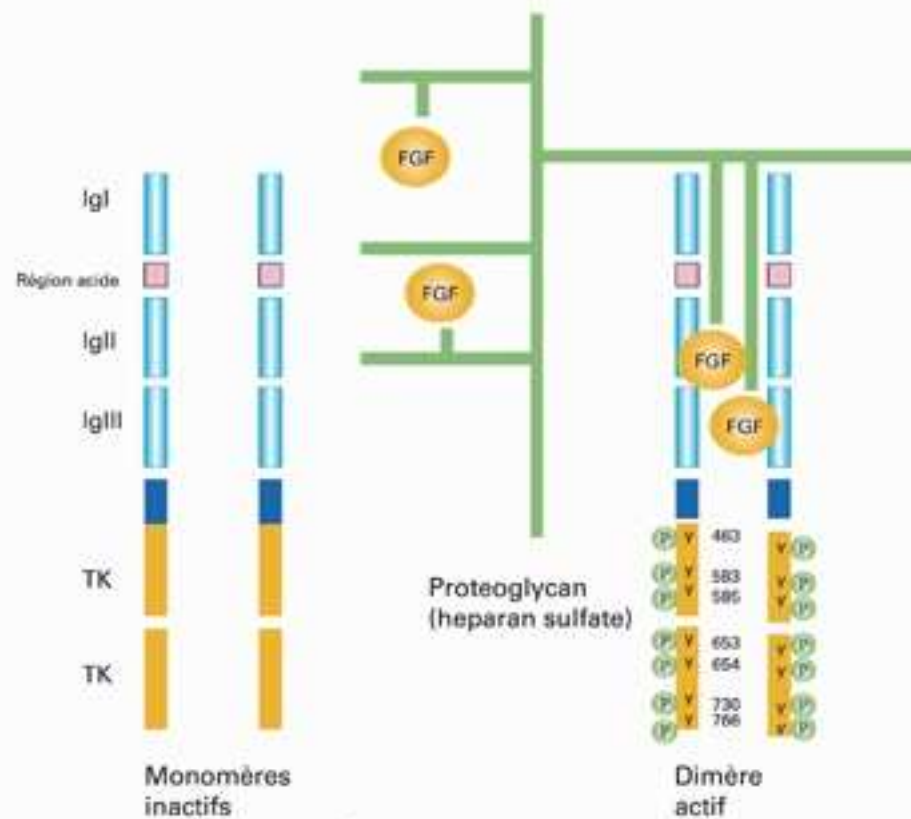


Figure 1. Représentation schématique de l'activation de FGFR1 par son ligand FGF, en présence de protéoglycannes à héparane-sulfate

FGFR1 est un récepteur membranaire. La région extracellulaire, qui fixe le ligand FGF, comporte trois domaines de type immunoglobuline. Entre les deux premiers s'intercale un module très riche en acides aminés acides, dont le rôle est d'empêcher la dimérisation "spontanée" du récepteur en l'absence de son ligand. La région intracellulaire comprend deux domaines tyrosine kinase. Les monomères FGFR1 sont inactifs. La formation d'un complexe moléculaire tripartite entre FGF, FGFR, et la chaîne héparane-sulfate d'un protéoglycane est nécessaire à la dimérisation du récepteur, qui est suivie de son activation par auto-phosphorylation de résidus tyrosine dans la région intracellulaire de la molécule. Les phosphotyrosines (dont les positions sont indiquées sur la figure) stimulent en retour l'activité tyrosine kinase du récepteur, ou servent de points d'ancrage à des molécules de la cascade de signalisation.

FGF8, ligand de FGFR1

FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: RETROCONTROLE STEROIDIEN

- **PHASE FOLLICULAIRE**

- **OESTRADIOL**

- **RETROCONTROLE NEGATIF**

- **SUR LH, ET DAVANTAGE SUR FSH**

- **SURTOUT HYPOPHYSAIRE**

*(NB : ER alpha et ER beta présents sur cellules gonadotropes
(+ effets sur formes moléculaires)
(+ diminution possible amplitude pulses de GnRH)*

- **LH stimule androgènes de thèque interne**

FSH aromatise androgènes en œstrogènes dans granulosa

Oestradiol inhibe alors LH et surtout FSH

d'où la diminution de FSH en 2ème partie de phase folliculaire

d'où pas de développement folliculaire multiple

- **Persistance du rétrocontrôle négatif de l'oestradiol**

- **si résistance à GnRH**

- **si traitement par pompe à GnRH dans aménorrhée hypothalamique**

FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: RETROCONTROLE STEROIDIEN

- **PHASE PERIOVULATOIRE**
- **OESTRADIOL**
- **RETROCONTROLE POSITIF (spécifique du sexe féminin)**
- **SURTOUT HYPOPHYSAIRE**
- **Rétrocontrôle positif à partir du seuil d'oestradiol de 300 pg/ml pendant 3 jours**
- **Taux au moins de 100 pg/ml, rôle de durée et d'importance de taux E2**

FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: RETROCONTROLE STEROIDIEN

- **PHASE PERIOVULATOIRE**
- **MECANISMES DU RETROCONTROLE POSITIF**
- **Rétrocontrôle surtout Hypophysaire** puisque pas nécessaire de modifier réglage de pompe à GnRH pour déclencher pic ovulatoire de LH :
Dû à **Stimulation du Nombre de Récepteurs Hypophysaires à GnRH par oestradiol**
- **Rétrocontrôle Hypothalamique aussi** puisque augmentation de fréquence des pulses de LH (donc de GnRH) en fin de phase folliculaire
Pas direct sur neurone à GnRH mais via autre système neuronal (Neurones à Kisspeptine) (ces derniers suivant le contingent sollicité pouvant expliquer un rétrocontrôle négatif et un rétrocontrôle positif chez le rongeur)

FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: RETROCONTROLE STEROIDIEN

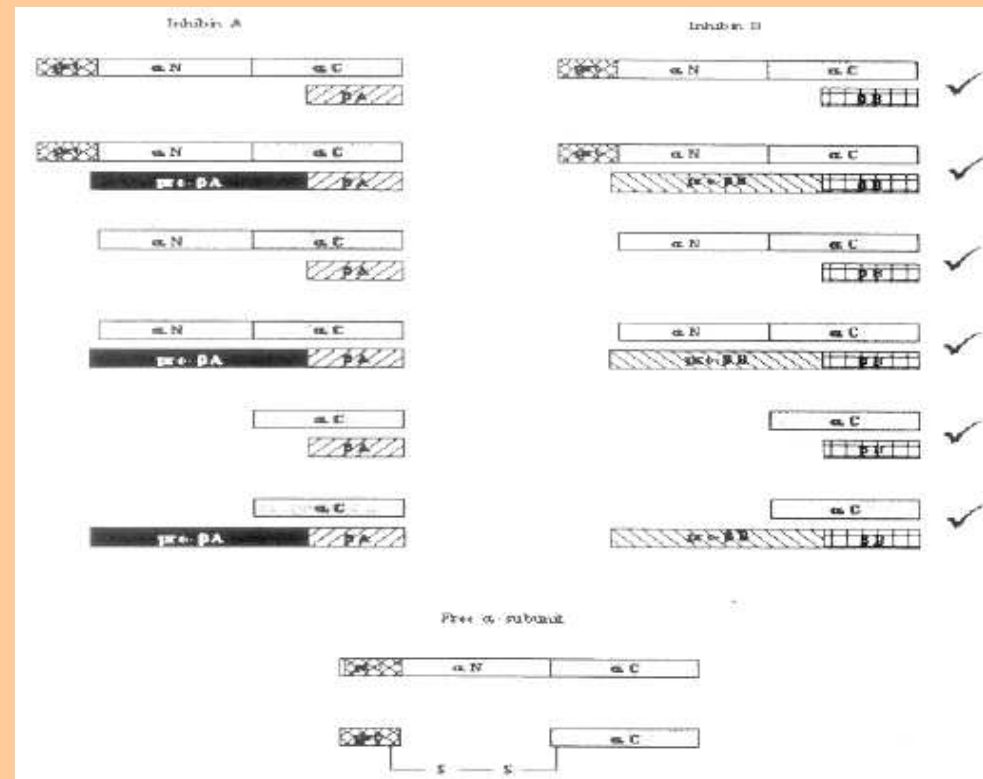
- **PHASE LUTEALE**
- **PROGESTERONE + OESTRADIOL** (effet différent si progestérone seule)
- **RETROCONTROLE NEGATIF**
- **SURTOUT HYPOTHALAMIQUE** (fréquence pics LH ralentie et amplitude des pics par contre importante, en phase lutéale)
- **Rétrocontrôle pas direct sur neurones à GnRH, passe par neurones à béta-endorphine (preuve : effet modifié par anti-opioides comme naloxone)**

- **TRANSITION LUTEO-FOLLICULAIRE**
- **OESTRADIOL + PROGESTERONE**
- **RETROCONTROLE NEGATIF**
- **SURTOUT HYPOPHYSAIRE**, diminue peu à peu, permet réaugmentation de FSH et donc maturation folliculaire

FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: RETROCONTROLE NON STEROIDIEN

- **INHIBINES : STRUCTURE**
- **INHIBINE A = SEXE F; INHIBINE B = 2 SEXES**
- **Inhibe FSH (role endocrine) (niveau hypophysaire)**
- **+ Role local intraovarien**
- **Protéines glycosylées**
- **Sous-unité alpha :**
 - **alphaC = 18 kD, alphaN-alphaC = 44 kD**
- **Sous-unité bêta (14 kD) A ou B**
 - **bêta-A (inhibine A), bêta-B (inhibine B)**
- **2 sous-unités bêta ensemble = ACTIVINE**
- **Précurseurs avec Pré(de alpha), Pro(de alpha), Pré(de néta) Pro(de bêta), et Dérivés de précurseurs (Pro de alpha-alphaC, Pro de alpha-alphaN-alphaC, Pro de bêta)**

FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: RETROCONTROLE NON STEROIDIEN



FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: RETROCONTROLE NON STEROIDIEN

• CE QUI EST OBSERVE :

• INHIBINES A ET B AU COURS DU CYCLE MENSTRUEL

- Inhibine B augmente parallèlement à FSH en phase folliculaire et durant la transition lutéo-folliculaire

- Inhibine A varie de façon inverse à la FSH et de façon parallèle à oestradiol, augmente en fin de phase folliculaire et en phase lutéale

• CONCLUSIONS POSSIBLES ?

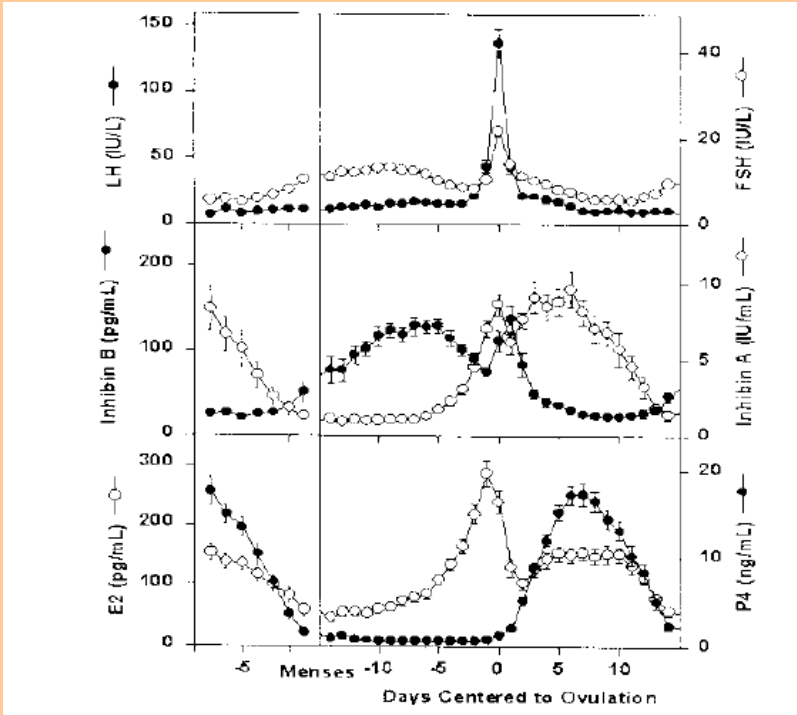
- *FSH stimule follicules en croissance et donc inhibine B produite par ces follicules ?*

OUI, et pas d'effet direct de stimulation de production ou sécrétion d'inhibine B

- *LH (+/- FSH) stimule le follicule dominant et le corps jaune et donc l'inhibine A produite par le follicule dominant et le corps jaune ?*

OUI

- *Mais Pas d'évidence pour un rôle inhibiteur de l'inhibine B ou A sur la FSH ? EN FAIT EFFET DE RETROCONTROLE NEGATIF REEL*



FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: RETROCONTROLE NON STEROIDIEN

•COMPARAISON DES RESULTATS F < 35 ANS VS F 35-45 ANS

- Inhibine B est plus basse après 35 ans en phase folliculaire précoce et transition lutéo-folliculaire
- FSH est plus haute après 35 ans en phase folliculaire précoce et transition lutéo-folliculaire
- Oestradiol est plus haut après 35 ans en phase folliculaire moyenne et tardive
- Inhibine A tend à être plus basse après 35 ans en phase lutéale

•CONCLUSIONS ?

- Après 35 ans il y a diminution du stock de follicules en croissance donc de l'inhibine B qu'ils produisent
- L'inhibine B a bien un rôle de rétrocontrôle négatif de la FSH
- La FSH a un rôle de stimulation de l'oestradiol
- La diminution du stock de follicules en croissance entraîne par diminution de l'inhibine B et donc majoration de FSH qui donne une élévation secondaire de l'oestradiol qui est paradoxalement un premier marqueur précoce du vieillissement ovarien, et risque d'entraîner un pic prématuré de LH par rétrocontrôle positif, donc des troubles de l'ovulation

FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: RETROCONTROLE NON STEROIDIEN

•IN VITRO: FOLLICULES PREANTRAUX ET ANTRAUX PRECOCES

- Les follicules préantraux sécrètent in vitro de l'inhibine B
- La FSH seule ne stimule pas in vitro la sécrétion d'inhibine B
- L'AMP cyclique (2ème messenger de la FSH) ne stimule pas l'inhibine B ; il n'y a pas dans les cellules folliculaires de CRE pour la sous-unité bêta-B
- Alors qu'il y a les CRE pour la sous-unité bêta-A et la sous-unité alpha de l'inhibine*
- Les follicules antraux précoces sécrètent in vitro de l'inhibine A et de l'inhibine B*
- L'association de FSH et d'IGF1 in vitro stimule la sécrétion d'inhibine A*

•CONCLUSIONS :

- 1) Au cours du cycle menstruel, quand la FSH augmente et que l'inhibine B augmente en parallèle, ce n'est qu'un effet indirect de la FSH: la FSH stimule la croissance des cellules folliculaires (granulosa) et ces cellules augmentant en nombre, elles produisent donc plus d'inhibine B ;
- 2) la FSH avec l'IGF1 stimule par contre la sécrétion d'inhibine A du follicule dominant, comme on le pensait, mais aussi des petits follicules antraux

FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: RETROCONTROLE NON STEROIDIEN

- **INTERETS EN PRATIQUE CLINIQUE :
PLUS LIMITE QU'ON NE L'A CRU INITIALEMENT :**
 - **INHIBINE B Augmentée dans Syndrome des ovaires polymicrokystiques si absence d'obésité**
 - **INHIBINE B Marqueur de tumeurs (Tumeurs de la GRANULOSA)**
 - **INHIBINE SECRETEE PAR PLACENTA PENDANT GROSSESSE**
 - **PAS D'INTERET POUR DIFFERENCIER MENOPAUSE D'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE (Inhibine B basse dans les 2 cas)
(différent d'AMH qui ne dépend pas de stimulation par FSH)**

FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: REGULATION DIFFERENTIELLE LH-FSH

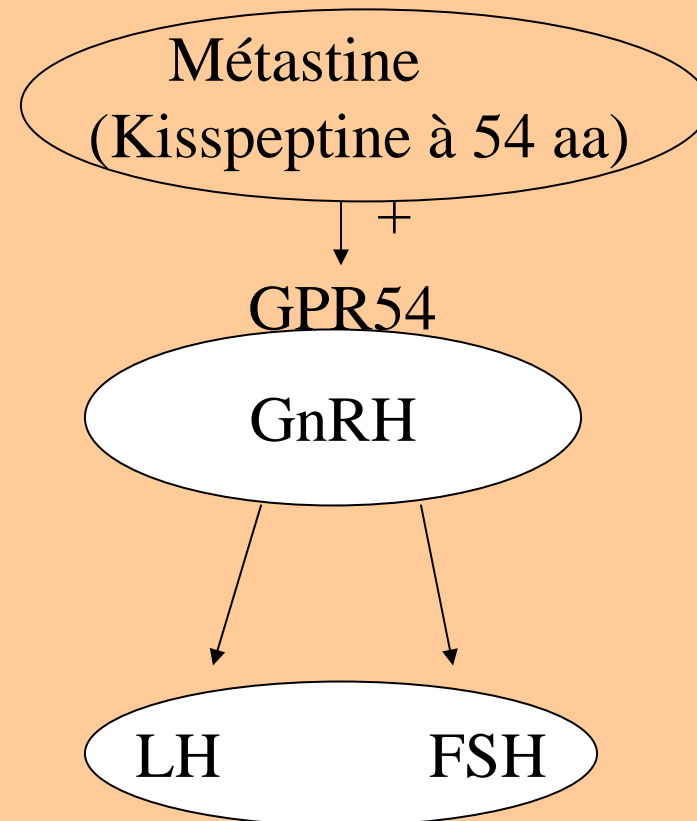
- **FREQUENCE DES PULSES DE GnRH**
 - **PLUS RAPIDE : LH > FSH**
 - **PLUS LENTE : FSH > LH**

- **OESTRADIOL :**
 - **INHIBE FSH PLUS QUE LH**

- **INHIBINE : INHIBE FSH**
 - **(INHIBINE B dans sexe masculin : principal régulateur négatif de FSH)**
 - **INHIBINES A et B dans sexe féminin : surtout rôle de diminution de l'inhibine B pour expliquer l'élévation de FSH au cours du vieillissement ovarien de façon précoce (avant diminution de l'oestradiol) et les troubles de l'ovulation après 35 ans**

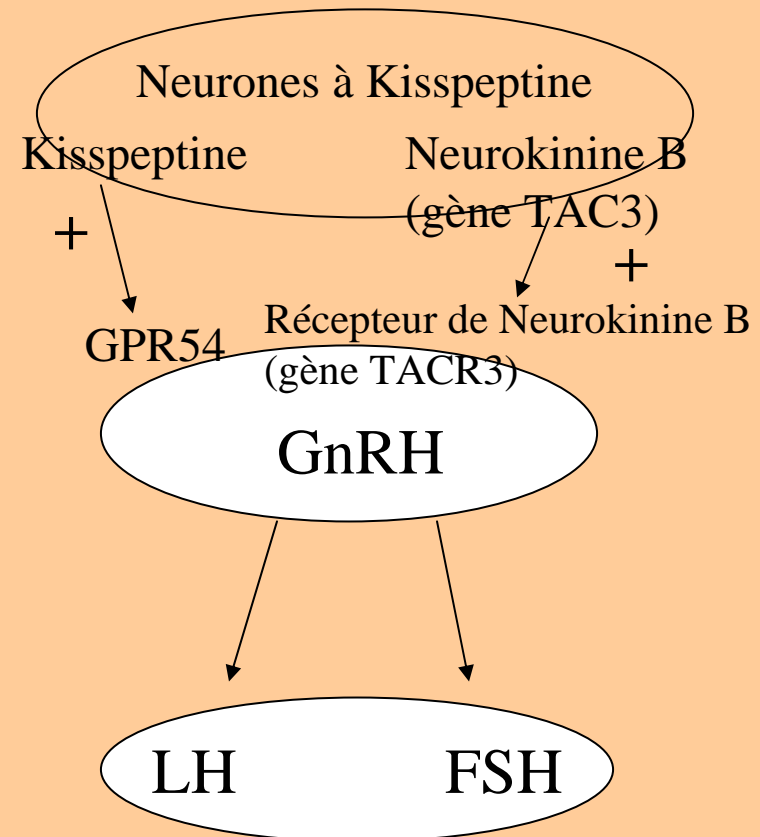
FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: AUTRES INFLUENCES: NEUROMEDIATEURS

- **Neurones à Métastine ou Kisspeptine 1-54** dérivée de protéine Kiss-1 (aa 66 à 121)
- **Récepteur de Kisspeptine sur neurones à GnRH = GPR54**
- **Mutation inactivatrice de GPR54:** défaut de sécrétion pulsatile de GnRH (GnRH présent dans neurones à GnRH mais non sécrété) (et impubérisme)
Donc nécessité d'intégrité du système Kisspeptine - GPR 54 pour sécrétion de GnRH
- **Mutation activatrice de GPR 54:** puberté précoce
Rôle de Kisspeptine-GPR54 dans déclenchement de puberté ?

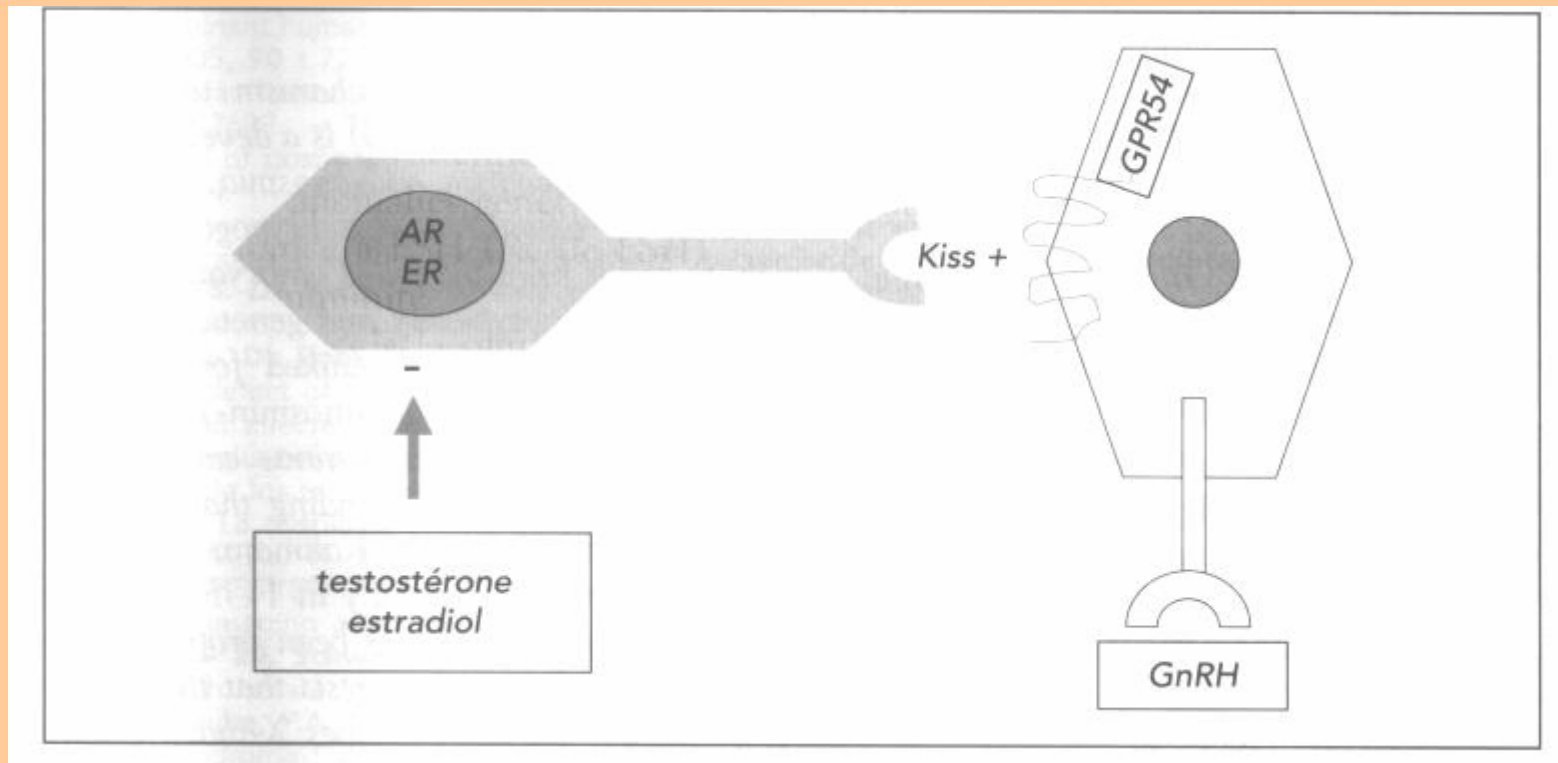


FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: AUTRES INFLUENCES: NEUROMEDIATEURS

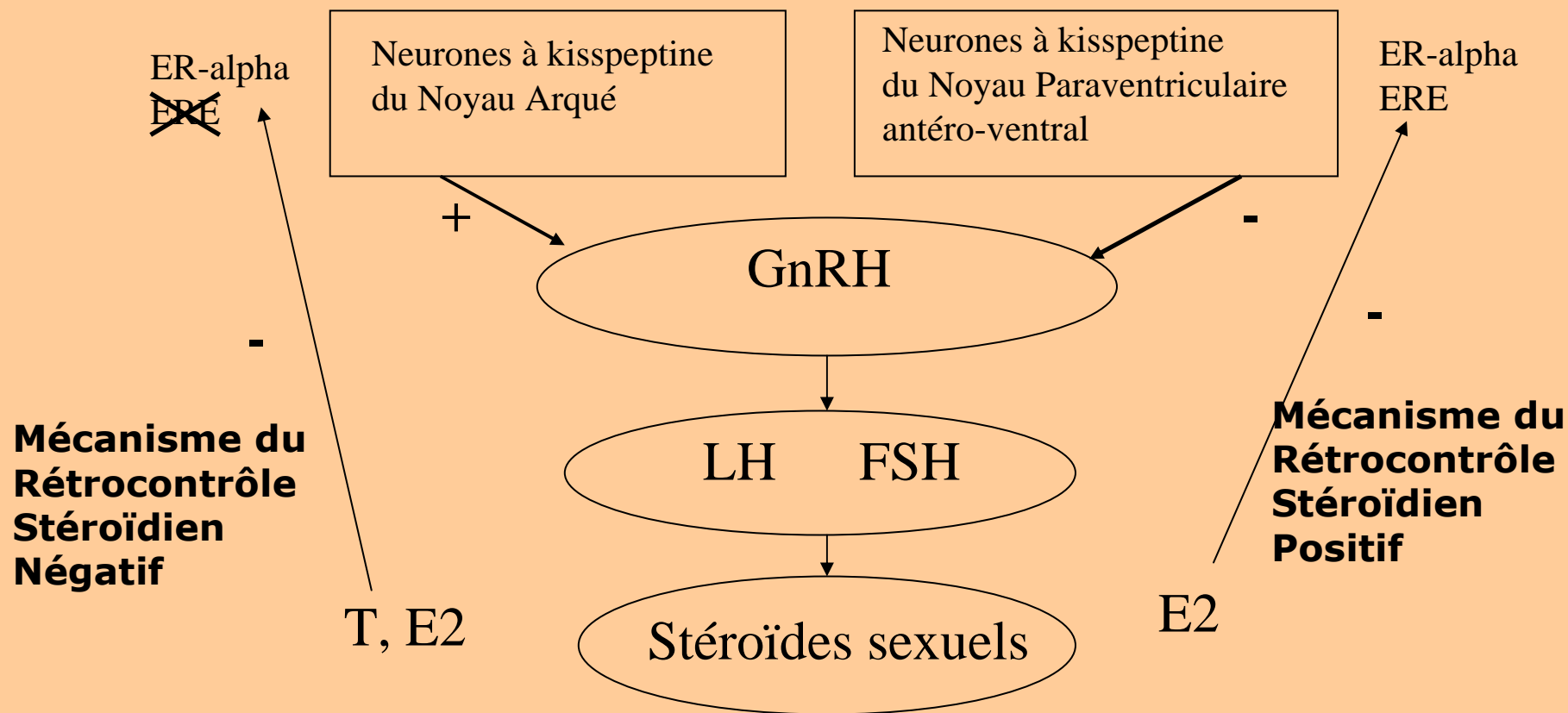
- **Intégrité du système Kisspeptine-GPR54 nécessaire pour fonctionnement d'axe gonadotrope adulte et rôle probable dans puberté**
- **Ces neurones à Kisspeptine sécrètent également la NEUROKININE B (gène TAC3) qui agit sur RECEPTEUR de NEUROKININE B (gène TAC3R) présent sur neurones à GnRH**
- **Mutations inactivatrices de TAC3 ou TACR3 = hypogonadisme hypothalamique (Topaloglu, 2009)**
- **Intégrité du système Neurokinine B-Récepteur de Neurokinine B nécessaire pour fonctionnement d'axe gonadotrope adulte et rôle probable dans puberté**
- **NEURONES A KISSPEPTINE = ROLE MAJEUR = NECESSAIRES A SECRETION DE GnRH**



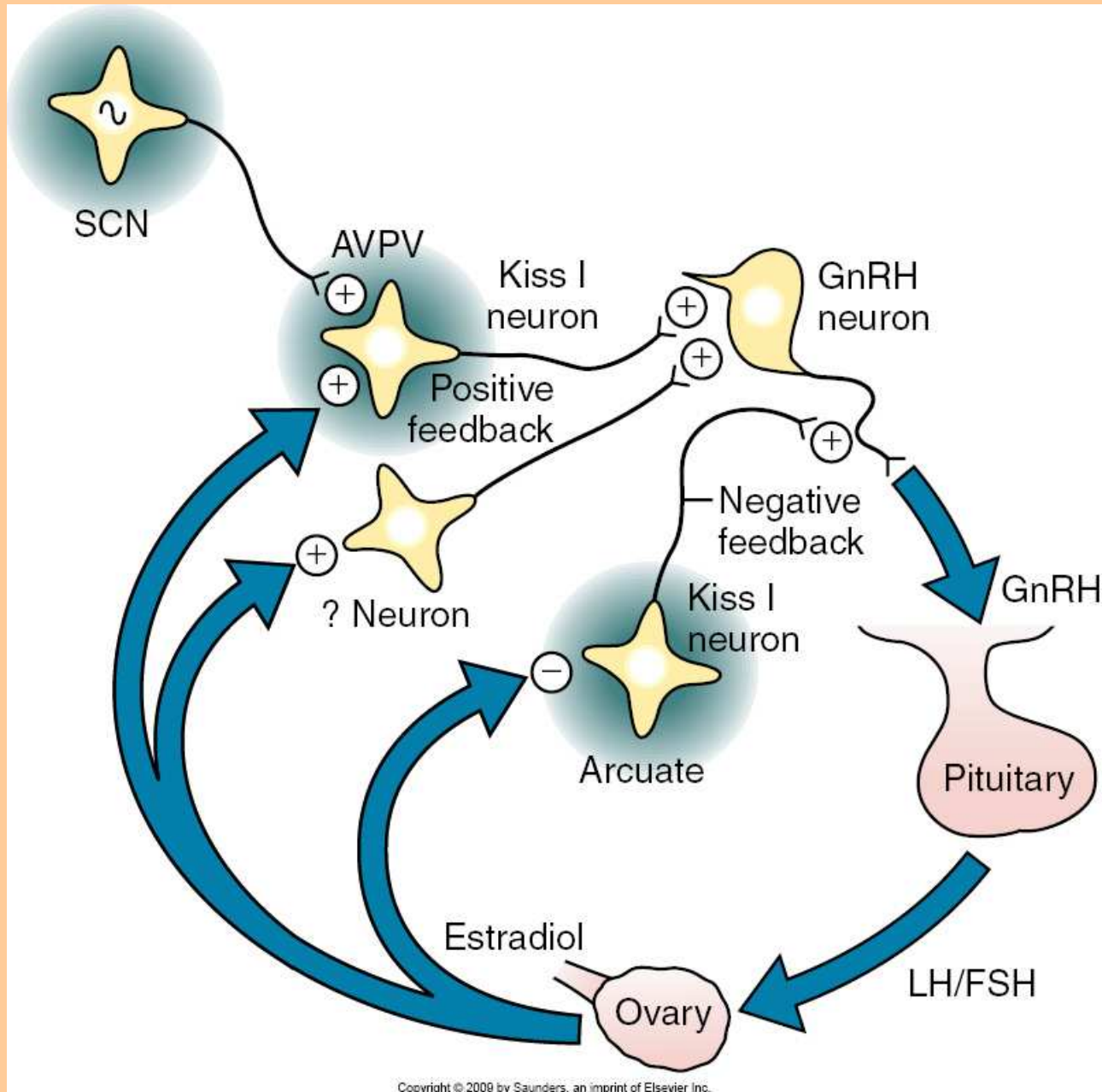
FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: AUTRES INFLUENCES: NEUROMEDIATEURS



FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: AUTRES INFLUENCES: NEUROMEDIATEURS



Résultats d'expériences chez Rongeurs (cf Dungan HM, 2006, Gottsch ML, 2009)



FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: AUTRES INFLUENCES: NEUROMEDIATEURS

- **OPIOIDES ENDOGENES**
 - NEURONES A BETA-ENDORPHINE DU NOYAU ARQUE
 - Inhibent neurones à GnRH
 - Inhibent neurones à NO qui stimulent neurones à GnRH
 - Stimulent neurones à GABA qui inhibent neurones à GnRH
 - Inhibiteurs des opioïdes : naloxone, naltrexone
 - **SITE DU RETROCONTROLE STEROIDIEN
HYPOTHALAMIQUE DE PROGESTERONE (possèdent
récepteurs)**
- **AUTRES NEUROMEDIATEURS CENTRAUX INHIBITEURS
DE NEURONES A GnRH**
 - GABA (présence de récepteurs prouvée), Sérotonine, Mélatonine, Neuropeptide Y (effet de NPY inhibiteur ou stimulant suivant milieu stéroïdien)...
- **NEUROMEDIATEURS STIMULATEURS DE NEURONES A
GnRH**
 - Noradrénaline (présence de récepteurs prouvée), NO...

FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: AUTRES INFLUENCES: NUTRITION

DIMINUTION DE MASSE GRASSE
DIMINUTION DES APPORTS CALORIQUES
AUGMENTATION DES DEPENSES ENERGETIQUES



INHIBITION DE SECRETION DE GnRH
DIMINUTION DE FREQUENCE DES PULSES



INHIBITION LH > INHIBITION FSH
INHIBITION LH ET FSH SI SEVERE

FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: AUTRES INFLUENCES: NUTRITION

- **MECANISME D'EFFET DE NUTRITION SUR GnRH ?**
- **LEPTINE : ROLE DU DEFICIT EN LEPTINE DANS INHIBITION DE SECRETION DE GnRH ?**
- * **Leptine = Protéine du tissu adipeux, augmentée si obésité, diminuée si anorexie**
- * **La Leptine a un Rôle facilitateur sur GnRH, indirect (via NPY?), ni indispensable ni suffisant pour fonction gonadotrope**
- * **En faveur d'un rôle important du déficit en leptine dans l'inhibition gonadotrope du déficit énergétique :**
Administration de leptine dans aménorrhée post-anorexie :
stimulation fonction gonadotrope (fréquence pulses LH, LH moyenne, volume ovarien, 3 cycles ovulatoires et 2 dévt folliculaire sur 8 patientes) mais résultats non identiques chez toutes les patientes
+ Stimulation IGF1 (et IGFBP3), T3 libre, T4 libre, P Alc osseuse et ostéocalcine
(Welt CK, NEJM, 2004, 351, 987-997)

FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: AUTRES INFLUENCES: NUTRITION

• MECANISME D'EFFET DE NUTRITION SUR GnRH ?

○ ARGUMENTS CONTRE LE DEFICIT EN LEPTINE COMME CAUSE

* Diabète lipoatrophique :

Leptine sérique très basse (0,8 ou 0,9 ng/ml), Fonction gonadotrope normale (avec grossesses) (2 patientes)

(Andreelli F, *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85,715-9)

* Aménorrhée hypothalamique avec critères objectifs de restriction alimentaire : la leptine sérique peut être normale

(Laughlin, *J Clin Endocrinol Metab*, 1998)

○ AU TOTAL QUEL ROLE ?

* Leptine a un rôle facilitateur déterminant sur fonction gonadotrope mais qui se fait par l'intermédiaire d'autres facteurs (qui dépendent en partie, mais pas exclusivement, de la leptine)

* OU BIEN elle n'est qu'un intervenant parmi plusieurs dont la résultante permet ou non la sécrétion de GnRH

FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: AUTRES INFLUENCES: NUTRITION

•MECANISME D'EFFET DE NUTRITION SUR GnRH ?

AUTRES MOLECULES POUVANT ETRE IMPLIQUEES :

***GHRELIN (augmentation de ghreline)**

***SYSTEME KISSPEPTINE-GPR54**

***NPY**

***Alpha-MSH (via MC4-R)**

***CART (Cocaine-Amphetamine-Related-Transcript)**

***Nutriments (glucose, acides gras libres, acides aminés)**

***CRH**

***IGF1 (libre), rapport IGF1/IGFBP1**

Etc...

FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: AUTRES INFLUENCES: NUTRITION

**•ROLE D'AUGMENTATION DE GHRELIN DANS
INHIBITION de GnRH DES DEFICITS ENERGETIQUES ?**

**•GHRELIN :28 aa, GH-sécrétagogue et orexigène sécrété
par estomac, présent dans hypothalamus**

**•Ghrelin = Inhibiteur gonadotrope (action sécrétion sur
GnRH)**

**-Ghrelin plasmatique élevée dans aménorrhée
hypothalamique fonctionnelle (Schneider LF & Warren
MP, Fertil Steril, 86, 1744-9)**

**-Ghrelin perfusée 5h chez Singes Rhésus ovariectomisés
diminue fréquence des pulses de LH, stimule cortisol et
GH, ne modifie pas leptine (Vulliemoz NR, JCEM, 2004,
5718-23)**

FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: AUTRES INFLUENCES: NUTRITION

TABLE 4. Ghrelin and metabolic hormone concentrations of the menstrual categories of eumenorrheic and amenorrheic cycles

	SedOvul (n = 26 cycles)	ExOvul (n = 22 cycles)	ExLPD/Anov (n = 27 cycles)	ExAmen (n = 16 cycles)	P
<u>Ghrelin</u>					
pg/ml	1326.8 ± 107.9	1412.1 ± 117.3	1284.7 ± 105.85	2445.7 ± 137.5 ^b	<0.001
pmol/liter ^a	393.6 ± 32.0	418.9 ± 34.8	381.1 ± 31.4	<u>725.5 ± 40.8^b</u>	
Total T₃					
ng/ml	140.0 ± 6.2	108.7 ± 6.5 ^c	115.5 ± 6.5 ^c	52.1 ± 6.4 ^b	<0.001
nmol/liter ^a	2.15 ± 0.1	1.67 ± 0.1 ^c	1.775 ± 0.1 ^c	0.8 ± 0.1 ^b	
<u>Leptin</u>					
ng/ml	13.5 ± 1.0	5.0 ± 1.0 ^d	6.2 ± 0.9 ^d	4.1 ± 1.3 ^d	<0.001
μg/liter ^a	13.5 ± 1.0	5.0 ± 1.0 ^d	6.2 ± 0.9 ^d	4.1 ± 1.3 ^d	
Insulin					
μIU/ml	8.2 ± 0.9	8.3 ± 1.1	4.1 ± 1.1 ^e	4.3 ± 1.2 ^e	0.018
pmol/liter ^a	59.0 ± 6.9	59.7 ± 8.3	30.0 ± 8.2 ^e	31.2 ± 9.0 ^e	

Values are mean ± SEM.

^a SI units.

^b ExAmen vs. SedOvul, ExOvul, ExLPD/Anov.

^c ExOvul, ExLPD/Anov vs. SedOvul.

^d ExOvul, ExLPD/Anov, ExAmen vs. SedOvul.

^e ExLPD/Anov, ExAmen vs. SedOvul, ExOvul.

De Souza MJ et al., J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89, 3536-3542

FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: AUTRES INFLUENCES: NUTRITION

Table 1. Anthropometric parameters, adiponectin, leptin and ghrelin concentrations of study subgroups

	Group 1 AN patients (<i>n</i> = 19)	Group 2 'Regained' (<i>n</i> = 10)	Group 3 Recovered AN (<i>n</i> = 10)	Group 4 Constitutionally thin subjects (<i>n</i> = 19)
Age (year)	19.3 ± 3.6†	19.3 ± 3.6†	22.0 ± 4.5	24.0 ± 2.8
Weight (kg)	39.2 ± 5.5*†	41.8 ± 5.6*†	51.3 ± 4.8	49.2 ± 4.5
BMI (kg/m ²)	14.6 ± 2.0*†	15.9 ± 1.6*†	20.0 ± 2.7	17.6 ± 0.9
Fat mass (kg)	2.1 ± 2.4 **†	3.3 ± 2.7	8.2 ± 5.0	5.3 ± 1.7
Fat mass (%)	7.2 ± 7.3*†	8.0 ± 5.3 *†	13.9 ± 9.3	10.9 ± 2.9
Breast (cm)	74.7 ± 5.3*†	77.5 ± 4.8*	87.6 ± 7.0†	79.8 ± 4.4
Waist (cm)	58.6 ± 3.9*†	60.5 ± 4.1*†	67.8 ± 6.7	63.5 ± 2.2
Hip (cm)	78.9 ± 5.6*†	81.9 ± 6.3*†	93.8 ± 5.2	88.6 ± 4.3
Waist : hip ratio	0.74 ± 0.28†	0.74 ± 0.46	0.72 ± 0.04	0.71 ± 0.22
Leptin (ng/ml)‡	5.6 ± 10.8*†	4.5 ± 2.6*†	10.9 ± 6.9	6.1 ± 1.7
Adiponectin (ng/ml)‡	31.3 ± 13.5	33.4 ± 11.4	45.3 ± 34.9	29.6 ± 6.9
Ghrelin (pg/ml)‡	1594.1 ± 795.8	1502.3 ± 783.1	1185.7 ± 253.4	1530.2 ± 658.8

Uzum AK et al., Clin. Endocrinol., 2009, 71, 33-39

FONCTIONNEMENT DE L'AXE GONADOTROPE ADULTE: AUTRES INFLUENCES: NUTRITION

- **EFFETS D'OBESITE SUR AXE GONADOTROPE**
- **EFFETS SURTOUT PERIPHERIQUES**
 - Diminution SHBG (Sex Hormone Binding Globulin)
 - * D'où Augmentation de Testostérone biodisponible
 - Diminution d'IGFBP1
 - * D'où Augmentation d'IGF1 libre
- **DYSREGULATION CENTRALE SECONDAIRE DANS SEXE FEMININ ?**
- **EFFETS CENTRAUX INHIBITEURS DANS SEXE FEMININ au moins à puberté (inhibition de la sécrétion nocturne de début de puberté) (Mc Cartney CR, 2009)**
- **EFFETS CENTRAUX INHIBITEURS DANS SEXE MASCULIN**
 - Diminution d'amplitude des pics de LH, de testostérone totale et libre
 - Effet du SAS : hypogonadisme central réversible par CPAP (contesté)
 - Inhibition LH FSH due à oestradiol ? (aromatase présente dans tissu adipeux)
 - Suppression de l'hypogonadisme central par inhibiteur de l'aromatase (Loves S, 2008)

AXE GONADOTROPE AU COURS DE LA VIE: SEXE FEMININ

SEXE FEMININ

SECRETIONS

VIE IN UTERO

S8 Cellules gonadotropes

S10 à S25 : Augm. ++ LH +++ FSH

S25 à naissance : Dim. LH FSH

Inhibine B < à Sexe M

Présente dès milieu de gestation

1ers MOIS DE VIE

LH FSH Inhibine A

= TAUX proches d'ADULTE ACT. GENITALE

Inhibine B = $\frac{1}{2}$ de taux d'adulte en activité génitale

FSH > Sexe M

Pulsatilité LH présente ?

EFFETS CONSTATES

Multiplication Ovogonies

Formation Follicules I

Sécrétion stéroïdes

(indépendante de LH et FSH ?)

NB : Dégénérescence ovogonies
si suppr. C gonadotropes avant S15

“PUBERTE NEONATALE”

AXE GONADOTROPE AU COURS DE LA VIE: SEXE FEMININ

ENFANCE

Dim +++ LH FSH
Dim +++ Inhibine B, reste détectable
Disparition Inhibine A
Pulsatilité LH présente mais très faible

PUBERTE

Augm. LH FSH Oestradiol Inhibine B
Sécrétion d'abord nocturne LH FSH
(rythme nyctéméral)
Puis sécrétion sur 24 heures (= de type adulte)
Apparition Inhibine A
+ app de phase lutéale (progestérone)
Pulsatilité LH adulte apparaît
Rythme menstruel apparaît

ENFANT IMPUBERE

Dévt folliculaire se fait vers atresie
Pas d'ovulation

Caractères sexuels secondaires
Augm vitesse croissance folliculaire
OVULATION

AXE GONADOTROPE AU COURS DE LA VIE: SEXE FEMININ

PERIMENOPAUSE

Augm. FSH
Dim. Inhibine A en phase lutéale
Dim. Inhibine B en phase folliculaire
Pulsatilité LH persiste
Perturbation du rythme menstruel

PERTURBATIONS D'OVULATION

POSTMENOPAUSE

Augm. FSH LH
Dim. Oestradiol
Dim +++ Inhibine B et Inhibine A (indéetectables)
Pulsatilité LH augmentée
Disparition du rythme menstruel

PAS DE DEVT FOLLICULAIRE
(épuisement du stock)