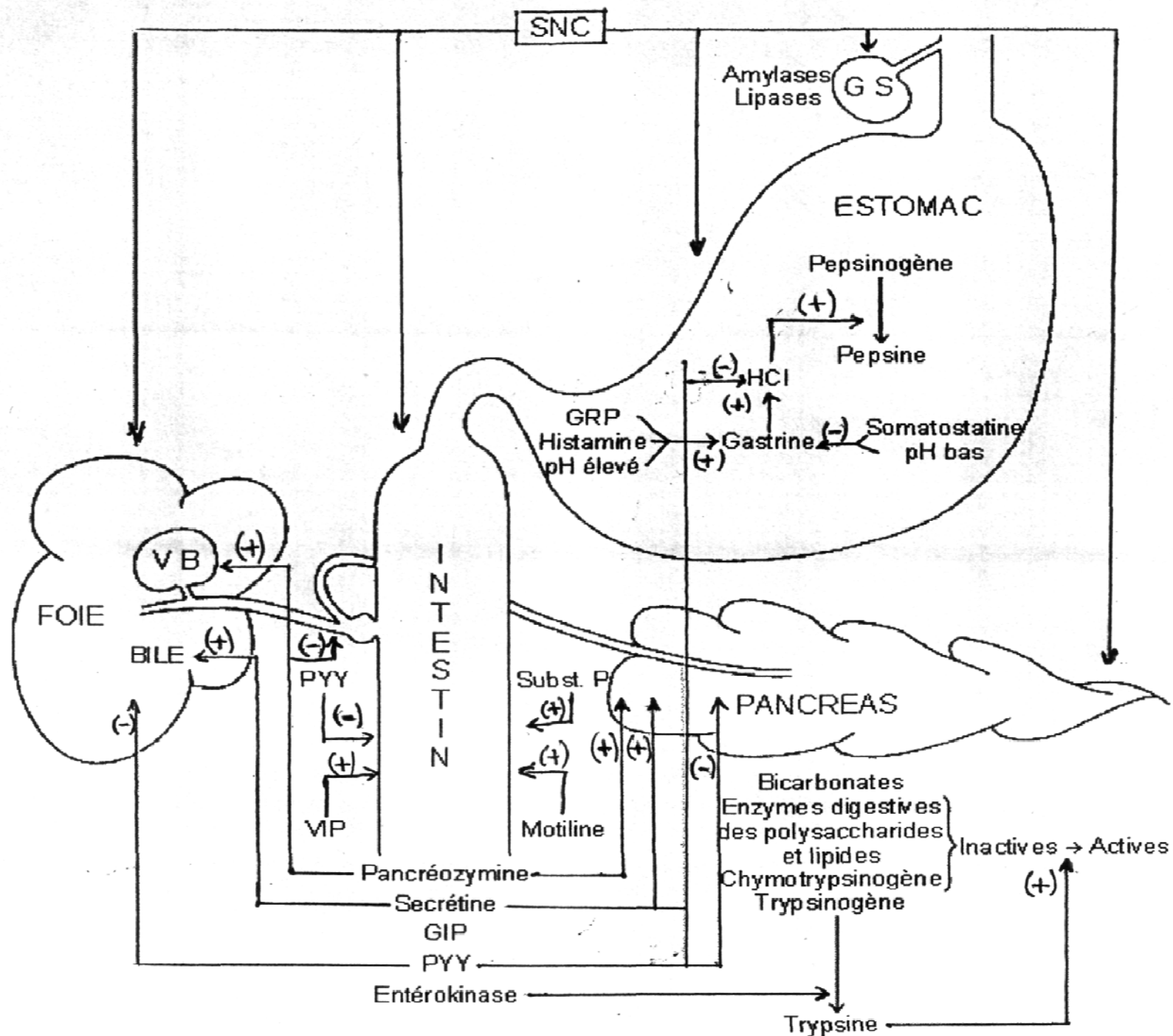


Les hormones du tractus gastro-intestinal

- sont des différentes substances produites par les muqueuses gastriques ou intestinales et sécrétées dans le flot sanguin.
- Ils vont agir sur la production de suc gastrique, suc pancréatique, insuline et sécrétion biliaire.
- Ont des précurseurs communs
- se pressent sous des formes polypeptidiques multiples, existant plus que 100 substances actives hormonal.
- Les hormones du tractus gastro-intestinal ont une actione endocrine, paracrine et neurocrine sous le réglage de l'activité de l'appareil digestif :
 - modifient la sécrétion et la motilité du tractus gastro-intestinal
 - stimulent la sécrétion pancréatique (endocrine et exocrine)
 - stimulent la sécrétion biliaire

- **La gastrine**: produite par la muqueuse gastrique, est activateur de la production de suc gastrique (aussi l'**histamine** et **GRP** - Gastric Releasing Peptide)
- **La sécrétine, pancréozymine et GIP** (Gastric Inhibitory Peptide) sont substances produites par la muqueuse de la partie haute (duodénale) de l'intestin au contact de certains facteurs du chyme provenant de l'estomac: pH acide, présence de glucose, acides aminés ou lipides. Elles inhibent la production de suc gastrique. **La sécrétine** a des effets stimulants sur la production de bile par le foie (effets cholérétiques).
- **La pancréozymine** provoque en effet la contraction de la vésicule biliaire et le relâchement du sphincter d'Oddi (effets cholagogues). (La sécrétion biliaire est contrôlée par voie nerveuse réflexe (vagale) mais surtout par voie humorale).
- **Le duodénum** produit également une série de substances à action hormonale ou locale tels:
 - **l'entérokinase**, une enzyme activant le trypsinogène en trypsine,
 - **la motiline** (ou villikinine), une substance favorisant la motricité,
 - **le VIP** (Vaso active Intestinal Peptide) qui a un effet vasodilatateur sur les capillaires irriguant l'intestin ou
 - **le GIP** (Gastric Inhibitory Peptide) qui inhibe la production du suc gastrique.
- La portion terminale de l'intestin grêle et le gros intestin produisent par ailleurs un **PYY** (peptide tyrosine - tyrosine) qui inhibe de nombreuses fonctions digestives.



Hormones lipidiques

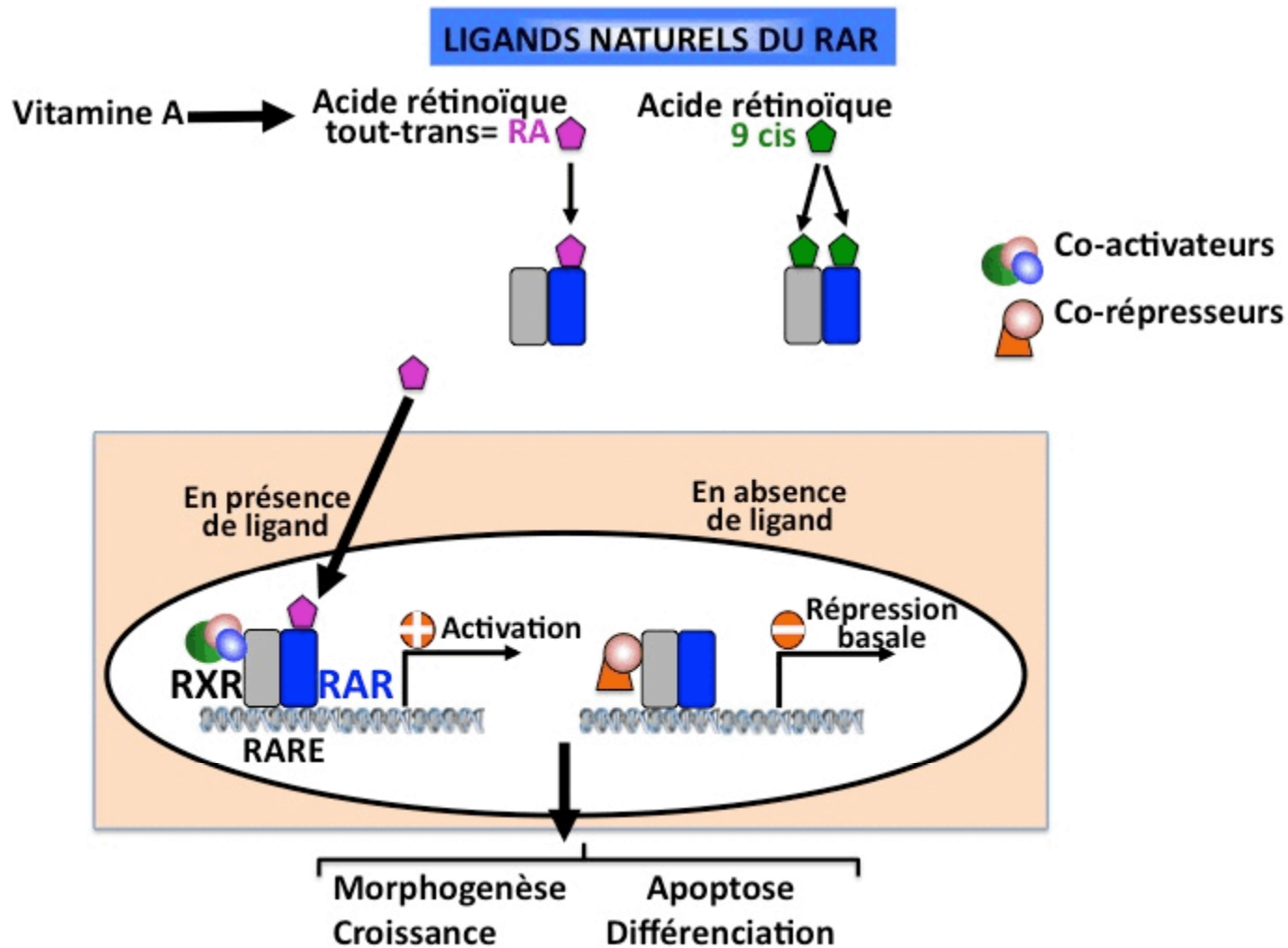
H. stéroïdiens

Eicosanoïdes

Calcitriol (réglage du calcium)

Acide rétinoïque

Acide rétinoïque (synthèse des glycoprotéines)



Hormones stéroïdiens

Caractéristiques générales :

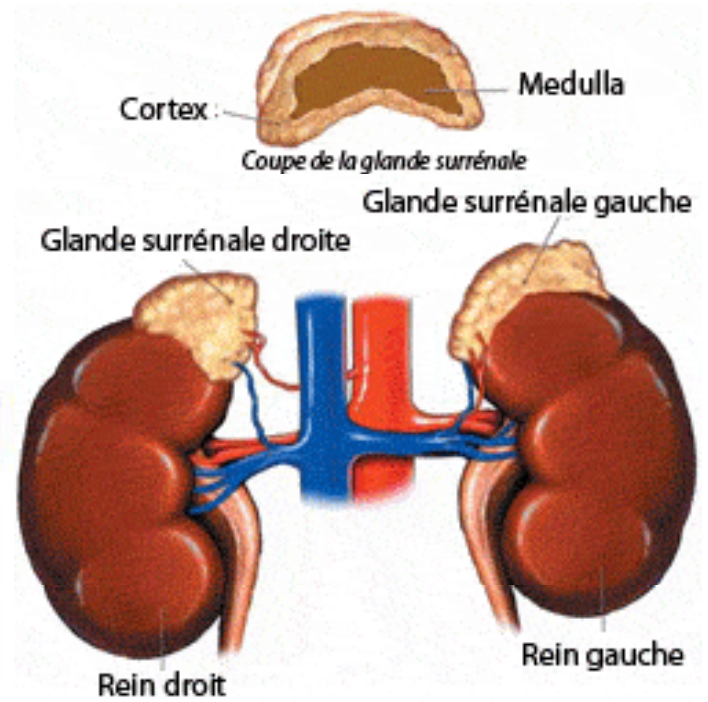
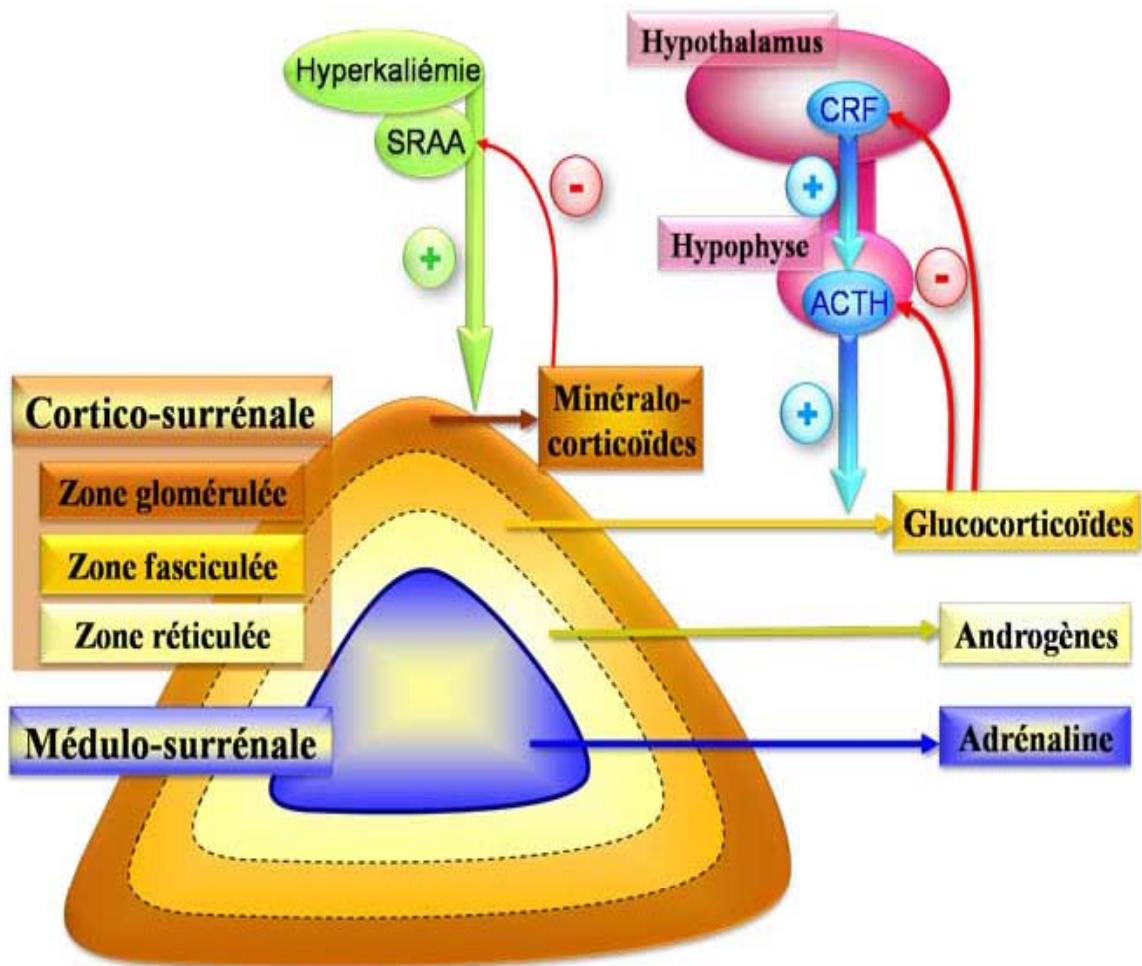
- contiennent un noyau cyclopentanoate-perhydrofenantrenique (le sterane de base)
- sont dérivées du cholestérol

Chez l'homme, les principales hormones stéroïdes sont:

- **cortisol** - hormone glucocorticoïde majeure appelée "anti-stress"
- **aldostérone** - minéralocorticoïde impliquée dans l'entretien de l'homéostasie de Na⁺
- **progestérone** - la principale progestative
- **17 α -estradiol** - l'hormone sexuelle féminine
- **testostérone** - l'hormone sexuelle mâle

Hormones corticosurrénales

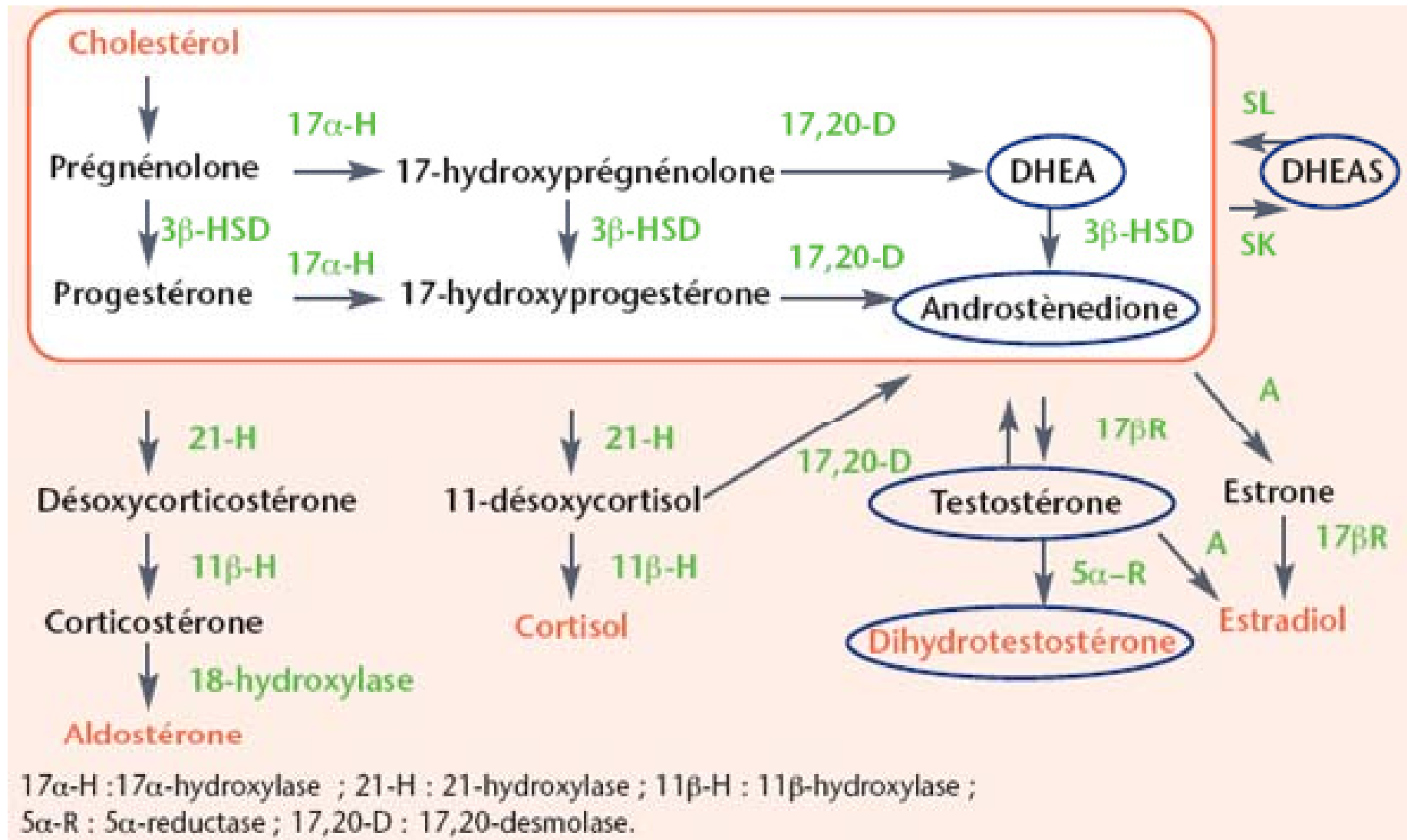
- Les glandes surrénales se présentent chez l'homme comme de petites structures pyramidales localisées au sommet des reins. Elles sont formées par l'association de **deux portions endocrines** distinctes:
 - **Le cortex surrénalien** produit des **stéroïdes** (minérale et glucocorticoïdes)
 - **la partie médullaire** (tissu chromaffine) élabore des **catécholamines**.
- Les **catécholamines** produites par la zone médullaire, essentiellement adrénaline et noradrénaline mais aussi dopamine, vont avoir un rôle important dans **les réactions au stress**.
- Les différents stéroïdes sont produits dans des zones distinctes de la région corticale.



- **La zone extérieure (zone glomérulaire)** produit des **minéralocorticoïdes** dont l'**aldostérone** est le plus puissant et le plus important (95% de la production totale chez l'homme). L'aldostérone agit sur la **réabsorption rénale de sodium** et joue ainsi un rôle important dans le **contrôle de la natrémie sanguine et de la balance hydrominérale de l'organisme**.
- **Les zones internes (fasciculée et réticulée)** produisent essentiellement des **glucocorticoïdes** (cortisol, cortisone et corticostérone - seul le **cortisol** est sécrété en quantités notables chez l'homme). Ces hormones exercent des **effets métaboliques** notables: **production de glucose et d'acides gras lors du stress** ainsi que la **régulation à long terme de l'activité du métabolisme glucidique, lipidique et protéique**, favorisant ainsi le fonctionnement normal de l'organisme.
- **La zone réticulée** élabore de petites quantités **d'hormones sexuelles: les gonadocorticoïdes** : des androgènes et des œstrogènes. Normalement la production **d'androgènes prédomine**. Leurs **effets virilisants** sont en général peu visibles chez l'homme adulte où la testostérone testiculaire prédomine largement. Ces effets sont toutefois non négligeables **chez le jeune homme**, avant la puberté. Ils pourraient par ailleurs être **déterminants dans le développement d'une certaine masculinisation chez la femme (augmentation de pilosité etc.)**.

La biosynthèse

- Sont synthétisées **du cholestérol** (le cholestérol représente 5% du poids de la glande où est déposé, sous **forme estérifiée**, dans des vacuoles lipidiques du plasma). **Sous l'action d'ACTH ou angiotensine II (zone glomérulaire) une estérase est activée qui libère le cholestérol des esters.** Le cholestérol est transformé dans prégnénolone qui, par des transformations successives produit les trois classes des hormones corticosurréniennes.
- **L'enzyme-clé est le cholestérol 20,22 hydroxylase**, qui est activée spécifiquement sous l'effet de la **corticostimuline (ACTH)**.
- La voie métabolique comporte une **desmolase** qui réduit le squelette carboné à 21 carbones.
- Des enzymes spécifiques (**hydroxylases**) permettent l'oxydation des carbones 21, 11 et 18.



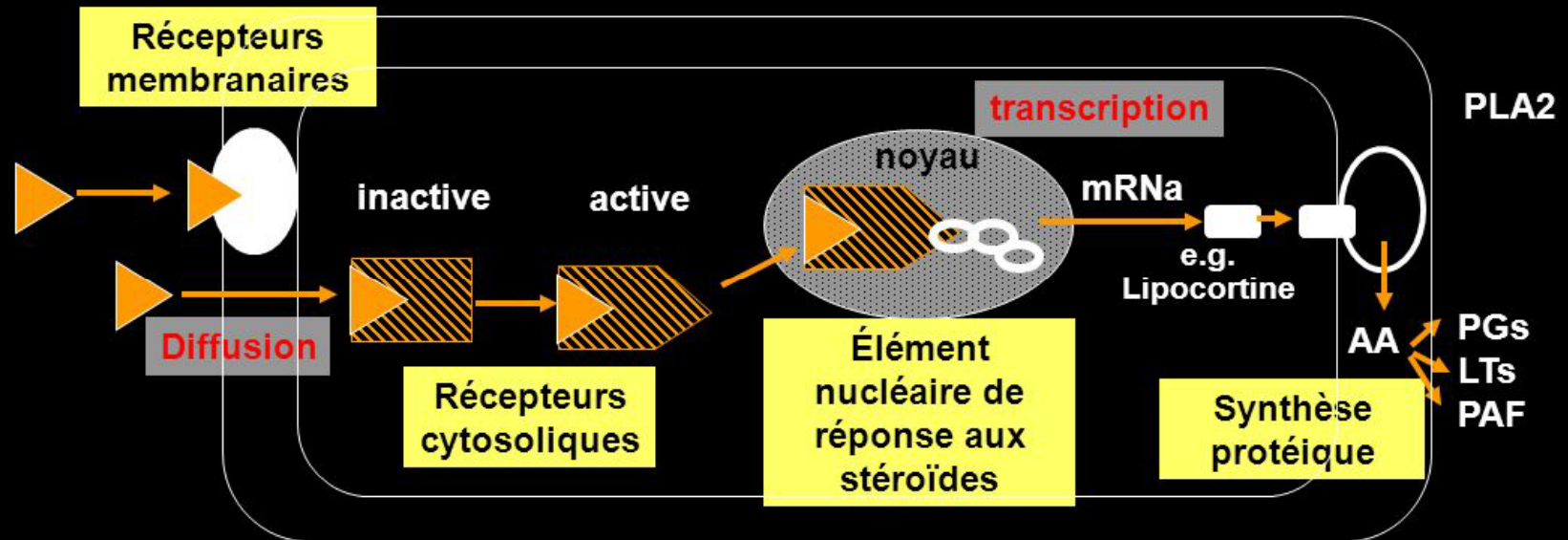
Catabolisme

- Premièrement les hormones corticoïdes sont **deshydrogénées** sous l'action d'une NADPH déshydrogénase, puis sont **conjuguées** avec des **résidus glucuronique ou sulfate** et ces dérivées conjuguées sont **éliminées préférentiel par l'urine, mais aussi par fèces et sueur**.
-
- Les **androgènes** sont transformées dans **17-kétostéroïdes neutres**, éliminées par **l'urine**.
- Le niveau urinaire des 17-hydroxystéroïdes indique la production des glucocorticoïdes tandis que le niveau des 17-kétostéroïdes indique la production des androgènes (corticales 70% et testiculaires 30%).

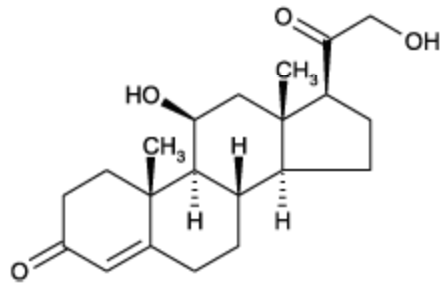
Mécanisme d'action

- Les hormones corticoïdes sont hormones **lipophiles** qui se lient des **récepteurs intracellulaires**. Ils sont essentiellement localisés dans le noyau des cellules cibles et leur effet majeur est de **réguler la transcription des gènes, en activant ainsi la synthèse de différentes protéines**.
- D'autres processus, comme par exemple une **modulation de l'activité translationnelle** pourrait également être impliquée.
- Des effets non géniques tels que **modification de dégradation ou de stockage des protéines, modification d'activité par phosphorylation ou glycosylation**.
- Les récepteurs inactifs se trouve au niveau du noyau, associés à des protéines non-histoniques de la chromatine. L'association avec l'hormone libère le récepteur et le complexe HR actif peut se fixer à un élément de la région régulatrice d'une unité de transcription, participant ainsi, éventuellement avec d'autres éléments modulateurs, à son activation ou au contrôle de sa vitesse de transcription.

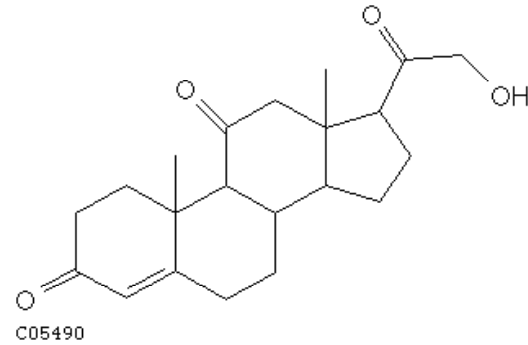
Mécanismes d'action des corticoïdes à l'échelon cellulaire



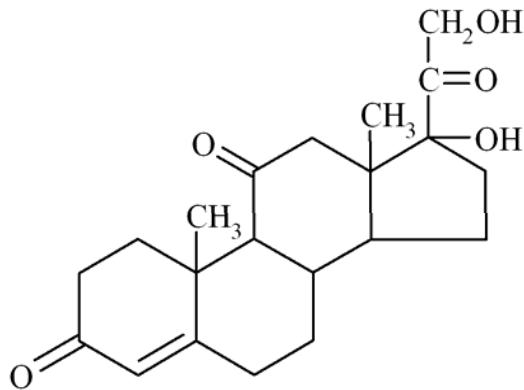
Hormones glucocorticoïdes



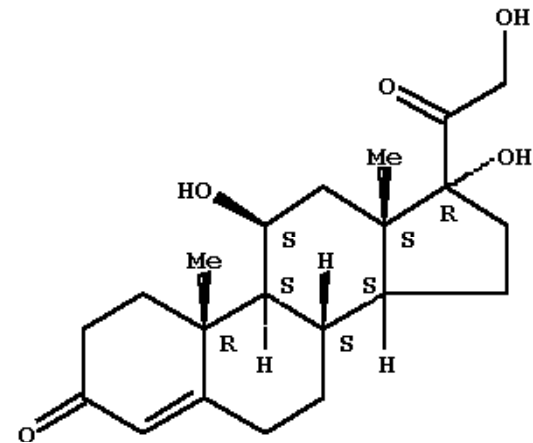
Corticostérone



11-déhydrocorticostérone



Cortisone



Cortisol (Hydrocortisone)

Sécrétion, transport

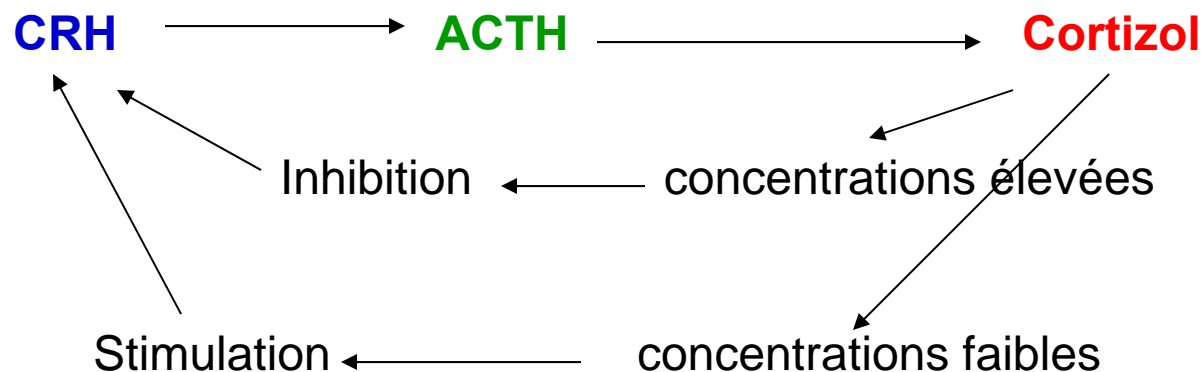
- Les hormones sont libérées dans le plasma.
- Le cortisol montre un rythme circadien, son concentration est maximale le matin et tombe pendant la journée. La concentration est influencée par l'ACTH et la CRH.
- Le cortisol dans le plasma circule principalement lié (90-92%) d'une globuline de liaison appelé la transcortine (CBG) d'origine hépatique; les oestrogènes stimulent la synthèse de cette protéine. CBG lie fortement le cortisol et le corticostérone faiblement.
- Env. 8% du cortisol circule non lié, libre, et est la fraction biologiquement active qui entre dans la cellule et se lie au récepteur.
- A des concentrations inférieure, le cortisol se lie à l'albumine circulante.
- Le cortisol est le corticostéroïde le plus important chez l'homme.
- La demi-vie $t_{1/2}$
 - Cortisol - 1,5 -2 heures
 - Corticostérone - 1 heure

Réglage de la sécrétion

- Pour la synthèse de corticostéroïdes est nécessaire que des quantités suffisantes des **substrats** soient disponibles pour la synthèse: **cholestérol, la vitamine C, O₂, NADPH**.
- La synthèse est stimulée par **l'ACTH (hypophyse)**, qui à son tour est régulée par la **CRH (corticoliberine hypothalamique)**. Cela stimule l'entrée du cholestérol dans les mitochondries et la conversion à prégnénolone. Sous l'action de l'ACTH, la CRS passe à l'état sécrétoire.
- **ACTH est le principal stimulus de la sécrétion de cortisol.**

Trois facteurs importants régulent la sécrétion d'ACTH et de la sécrétion de cortisol ainsi:

Hypothalamus \longrightarrow hypophyse \longrightarrow surrénal

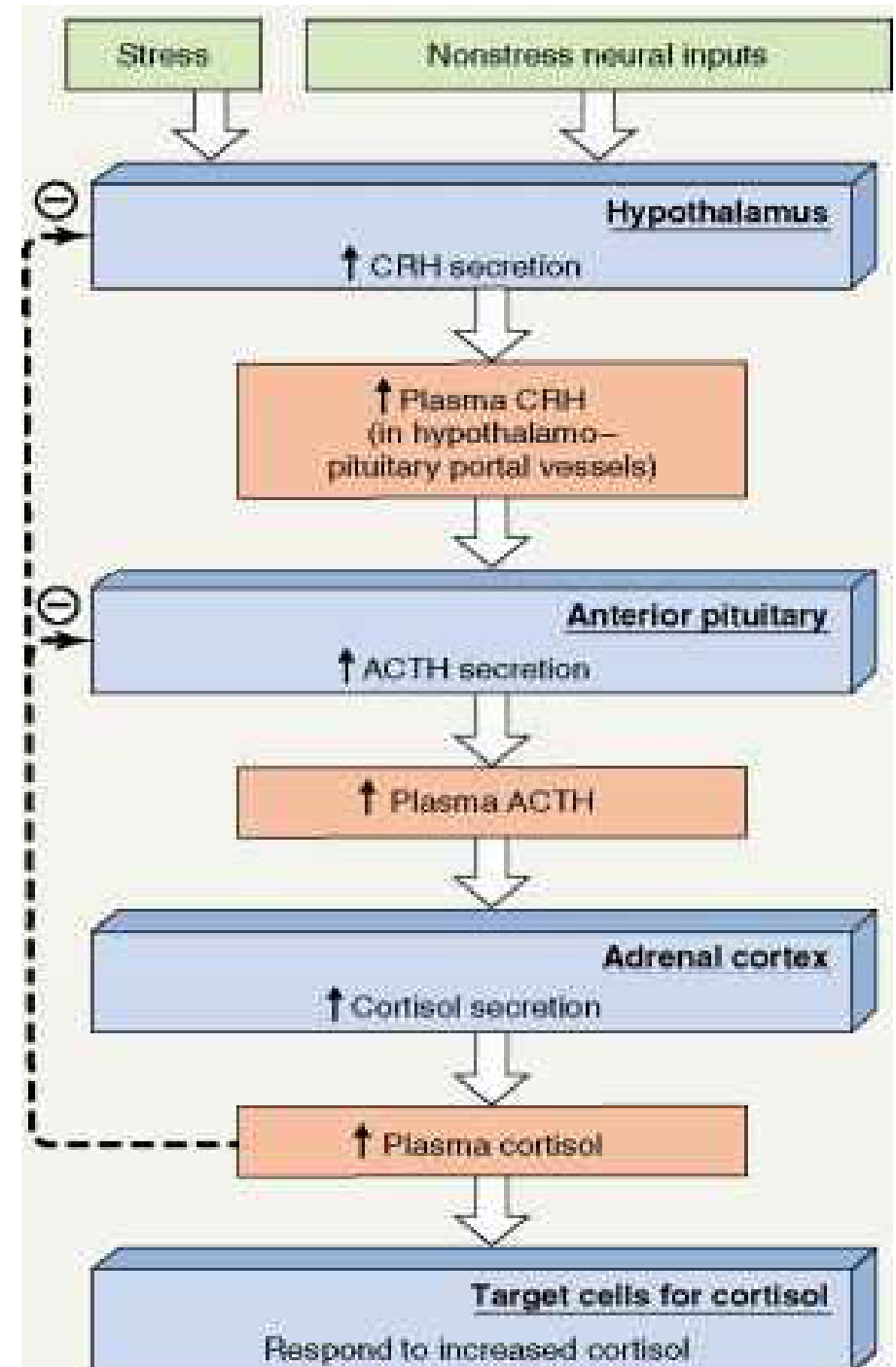


2. **Le stress** (chirurgie, le stress émotionnel, etc.) - entraîne une **augmentation de la sécrétion de CRH et d'ACTH**.

3. **Taux de cortisol plasmatique - rythme diurne** - est en corrélation avec le **rythme veille-sommeil**: le niveau de cortisol plasmatique est **plus élevée dans la matinée** (environ 9 heures) et le soir diminue, atteignant un minimum autour 12pm (minuit)

D'autres facteurs peuvent influencer le rythme de sécrétion de cortisol, tel que:

- l'âge,
- la grossesse,
- maladie chronique du foie,
- hyper- et hypothyroïdie,
- traitement des oestrogènes, etc.



Effets des glucocorticoïdes

Effets métaboliques

- **muscles et os** : stimulent le catabolisme protéique et la déminéralisation
- **foie** : stimulent la gluconéogenèse et la synthèse d'urée et du glycogène
- **tissu adipeux des extrémités** : lipolyse
- **tissu adipeux de la face et tronc** : lipogenèse
- **l'estomac** : stimulent la sécrétion de HCl et pepsinogène
- **reins**: stimule l'absorption du Na^+ et de l'eau

- stimulent la synthèse des catécholamines
- stimule l'utilisation du glucose par tissus
- stimule la synthèse des corps cétoniques
- inhibe la synthèse des acides nucléiques dans tous les tissus, exception le foie

- **L'administration du cortisol pendant une longue période produit hyperglycémie chronique, ostéoporose, ulcère et modification anatomiques (face ronde, tronc en forme de tonneau).**

Effets immunitaire

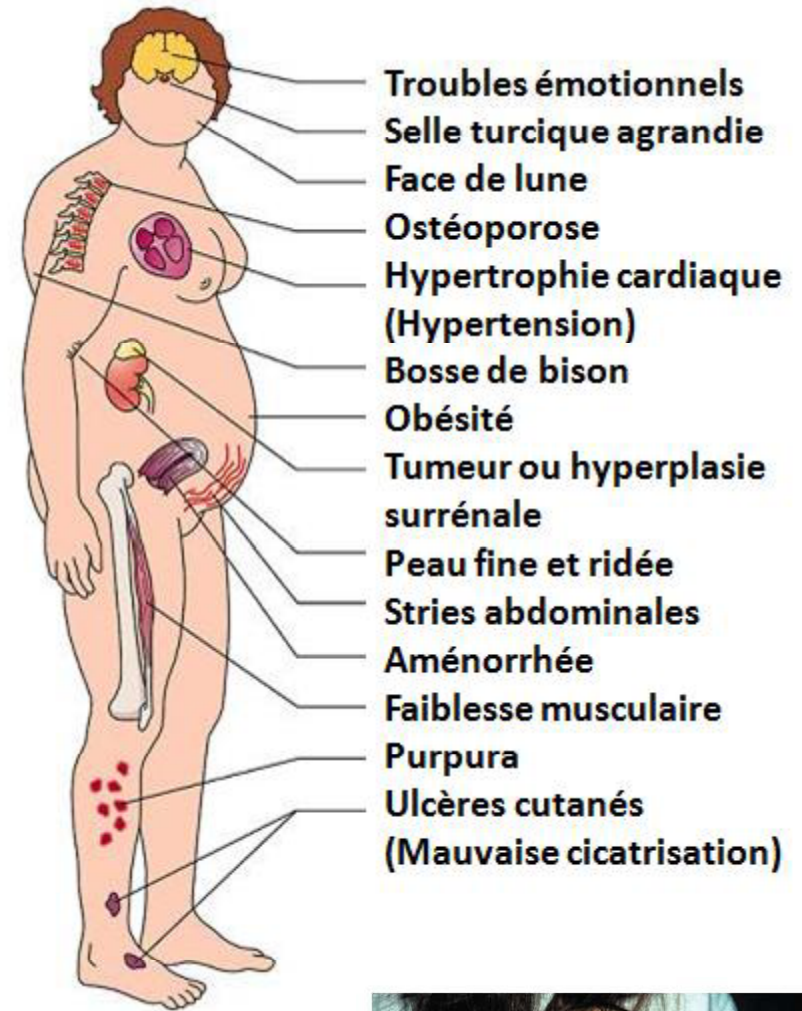
- réduction des réactions de défense de l'organisme
- réduction du nombre et des leucocytes circulantes
- réduction de la production des agents inflammatoires (prostaglandines et leucotriènes) → **effet anti-inflammatoire**
inhibition de la formation des anticorps
- Grâce à ces effets les glucocorticoïdes sont utilisés comme **immunosuppresseurs** dans les maladies auto-immunes et dans les transplants des organes.

Effets pharmacodynamiques

- Dans l'état du choc (traumatique, opératoire, infarctus, brûlures) on administre des glucocorticoïdes en grandes quantités pour rétablir les fonctions générales de l'organisme.
- On utilise pour ça des **dérivées synthétiques** plus actives, de 100 - 1000 fois que le cortisol : **prednison, prednisolone, dexametasone** etc.
- À fortes doses, il peut causer **l'hypertension**.
- Administration à la long peut causer **ulcère gastrique**

Pathologie des glucocorticoïdes

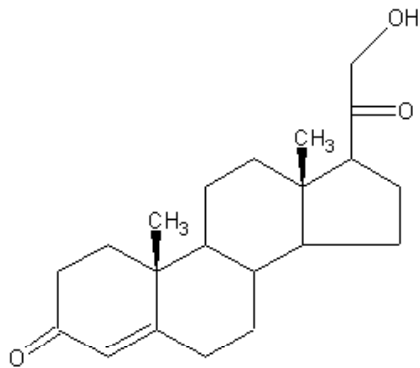
- L'excès d'ACTH, angiotensine II ou les tumeurs de la glande produisent un excès de glucocorticoïdes (**maladie de Cushing**) dont les effets sont : hyperglycémie chronique, œdèmes, ostéoporose, ulcère et modification anatomiques (face ronde, tronc en forme de tonneau).
-
- Le déficit hormonal (**maladie d'Addison**), produit par la destruction de la glande, génère hypotension, perte de sodium, atonie musculaire, pigmentation de la peau (excès d'ACTH → MSH).
- **Forme acute du déficit: syndrome Waterhouse – Fredrickson**, a une évolution rapide vers exitus (Purpura généralisée, avec début brusque, avec de la fièvre et modification soudaine et profonde de l'état général évoluant dans les 12-24 heures au coma et à la mort).
- Plus fréquente chez les enfants, le syndrome est causé par un saignement surrénale aiguë causé par le méningocoque.



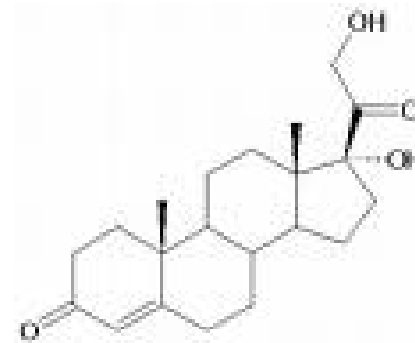
Hormones minéralocorticoïdes

Structure chimique

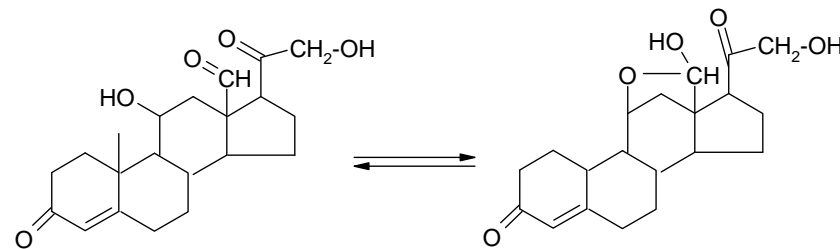
- Elles diffèrent des hormones glucocorticoïdes par l'absence de la groupe alcool ou cétone dans la position 11; exception – l'aldosterone.



11-deoxycorticosterone (DOC)



11-deoxycortisol



aldosterone

- **L'aldostérone** est la plus importante des minéralocorticoïdes. Le blocage sous la forme de l'acétal du groupe 11-hydroxyl réduit considérablement les effets glucocorticoïdiques.

Sécrétion, transport, élimination

- **L'aldostérone circule librement**, seulement 10% est lié à la protéine porteuse CBG.
- Quant au cortisol, seulement **la forme libre de l'aldostérone est active**.
- **La demi-vie $t_{1/2}$ = 20 minutes**
- L'aldostérone se transforme en tetrahydroaldosterone-3-glucuronide pour être enlever dans l'urine.

Réglage de la sécrétion

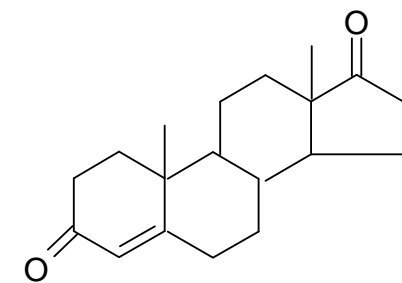
- nécessaire de prévoir une quantité suffisante de substrats pour la synthèse: **cholestérol, la vitamine C, O_2 , NADPH**.
- La production des minéralocorticoïdes est **stimulée** par:
 - **Le système rénine - angiotensine (SRA): l'angiotensine II et III**, qui activent la 18-hydroxylase et la 18 hydroxy-dehydrogenase.
 - **L'augmentation du taux de potassium sérique.**
 - **La diminution de la concentration plasmatique de sodium et de l'ACTH**

Effets des minéralocorticoïdes

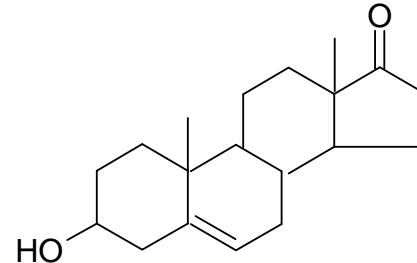
- L'aldostérone est le **principal régulateur du volume de liquide extracellulaire**
- L'action se réalise aux tissus cibles (reines, glandes sudoripares, muqueuse intestinale, glandes salivaires, myocarde) surtout au niveau des reins où elles **stimulent la rétention du Na^+ et de l'eau, effet associé avec l'élimination de K^+ , H^+ et NH_4^+ .**
- **L'excès hormonal** (l'hyperaldostéronisme) produit des **œdèmes, déficit de K^+ , lésions rénales, hypertension artérielle**. Ces effets sont combattus par la **spironolactone**, un antagoniste synthétique de l'aldostérone.

- **L'hyperaldostérisme** se caractérisent par une augmentation de la production d'aldostérone. Il peut être de deux types:
- Le **syndrome de Conn** est due à la présence d'une production excessive de l'aldostérone dans la glande surrénale et est le plus souvent causée par un adénome surrénalien (65%) ou l'hyperplasie nodulaire corticale (hyperaldostérisme idiopathique, près de 35%) bilatéral.
 - augmentation de la rétention de Na^+ augmente le volume sanguin et la pression sanguine
 - augmentation de la sécrétion tubulaire de K^+ et H^+ conduit à des symptômes de **l'hypokaliémie et l'alcalose hypokaliémie** tels que **la faiblesse musculaire, crampes musculaires, des maux de tête**. Le pH élevé dans le sang provoque une **hypocalcémie** et rend le calcium moins disponibles pour les tissus.
- par un **excès de l'angiotensine II**. Elle est plus fréquente et est souvent associée à **l'hypertension**.
 - Elle est causée par des conditions qui stimulent la sécrétion de rénine, souvent à la suite de la filtration rénale réduite du Na^+ , par exemple. **l'insuffisance cardiaque congestive, le syndrome néphrotique, la cirrhose,**
 - **L'utilisation de diurétiques** est une cause fréquente d'un hyperaldostérisme secondaire due à une déplétion hydrique.
 - peut se produire dans une sténose de l'artère rénale et les tumeurs sécrétant la rénine (rares).

Hormones androgènes



Androstendione
 Δ_4 -androst-3-en-17-one



Dehydroepiandrosterone (DHEA)
 Δ_5 -androst-3-en-17-ol

- Sont produits dans la zone interne, réticulée
- Les androgènes sont métabolisés à 17- céstéroïdes neutres (androstènedione et androstérone) qui apparaissent dans l'urine.

Effets des androgènes corticoïdes

- Dans des conditions normales elles ont des effets très faibles.
- Dans le syndrome adrénogénital (blocage de la synthèse des glucocorticoïdes et/ou minéralocorticoïdes avec l'amplification compensatoire de la synthèse des androgènes) **l'excès des androgènes produit phénomènes de virilisation, surtout aux femmes, pendant que aux enfants produit une puberté précoce.**

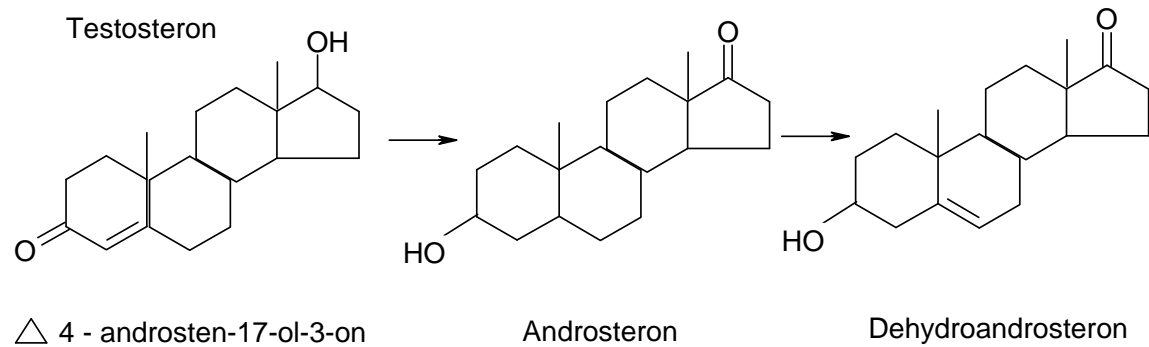
Hormones sexuelles

- Selon le site de l'action physiologique de la production, la prédominance du sexe ou de la période physiologique sont distingués :
 - **Hormones androgènes**
 - **Hormones Œstrogènes**
 - **Hormones progestatifs**

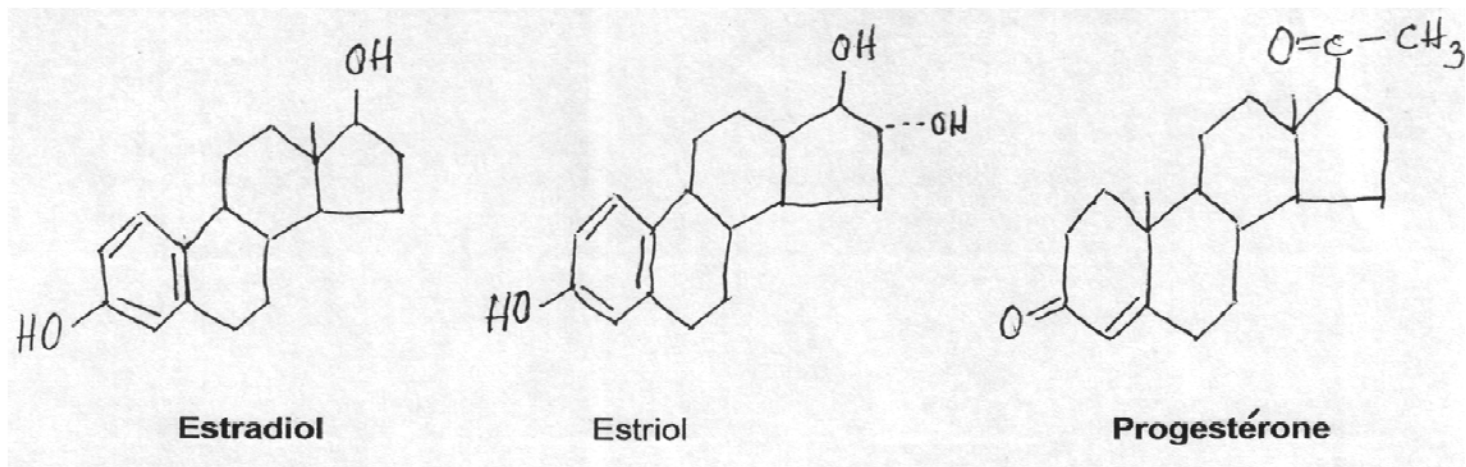
- Les hormones dites sexuelles, produites par les gonades, sont toutes de **nature stéroïde**. Elles sont élaborées par les ovaires chez la femelle et les testicules chez le mâle.
- **Les ovaires** synthétisent deux grands types d'hormones "femelles" : les œstrogènes et la progestérone.
 - **Les œstrogènes** provoquent la maturation des organes génitaux, la maturation et la ponte de l'ovule et permet le développement des caractères sexuels féminins, primaires et secondaires.
 - **La progestérone** est plus particulièrement impliquée dans la préparation du système reproducteur à la réception d'un œuf fécondé et à sa gestation. Elle a également des effets sur la production des glandes mammaires.
-
- **Les testicules** sécrètent en particulier **la testostérone**, hormone "mâle" qui suscite la maturation des organes génitaux masculins, l'apparition des caractères sexuels secondaires. Elle est par ailleurs nécessaire à la production de spermatozoïdes ainsi qu'au bon fonctionnement des organes génitaux chez le mâle adulte.

Structure

- H. androgènes:

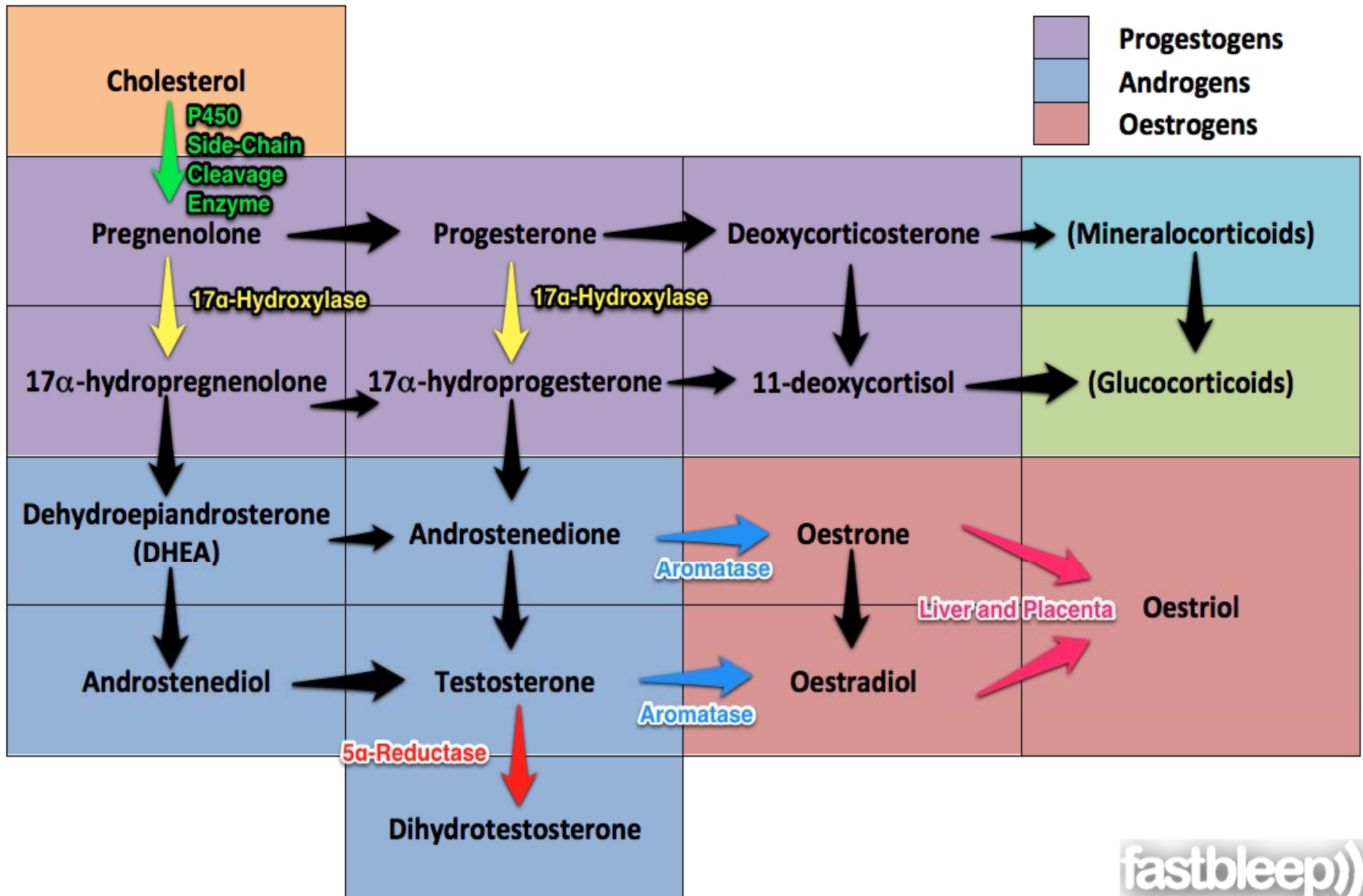


- H. estrogènes et progestatives



Synthèse

- Dans les gonades, les voies métaboliques conduisant à la synthèse et à la sécrétion des hormones sexuelles (progestérone, testostérone, oestrone, oestradiol...) ont pour origine **le cholestérol capté des lipoprotéines plasmatiques**.
- L'enzyme-clé est le cholestérol 20,22-hydroxylase, qui **est activée spécifiquement sous l'effet des gonadostimulines (Gn-RH → FSH, LH)**.
- La voie métabolique comporte deux desmolases qui réduisent le squelette carboné à 19 Carbones.
- Des enzymes spécifiques permettent la réduction de la fonction cétone en 17 (testicules, ovaires) et **l'aromatisation du cycle A (ovaires, placenta)**.
- **Le catabolisme** des hormones sexuelles se fait dans le **foie** en donnant **17-cétostéroïdes et 17-cétophénols** neutres, qui, après une **conjugaison avec des radicaux glucuronates ou sulfate**, sont éliminés par la **voie urinaire**
- La vitesse du catabolisme **est lente**, ce qui permet l'administration **des hormones estrogènes par voie orale (contraceptives)**.

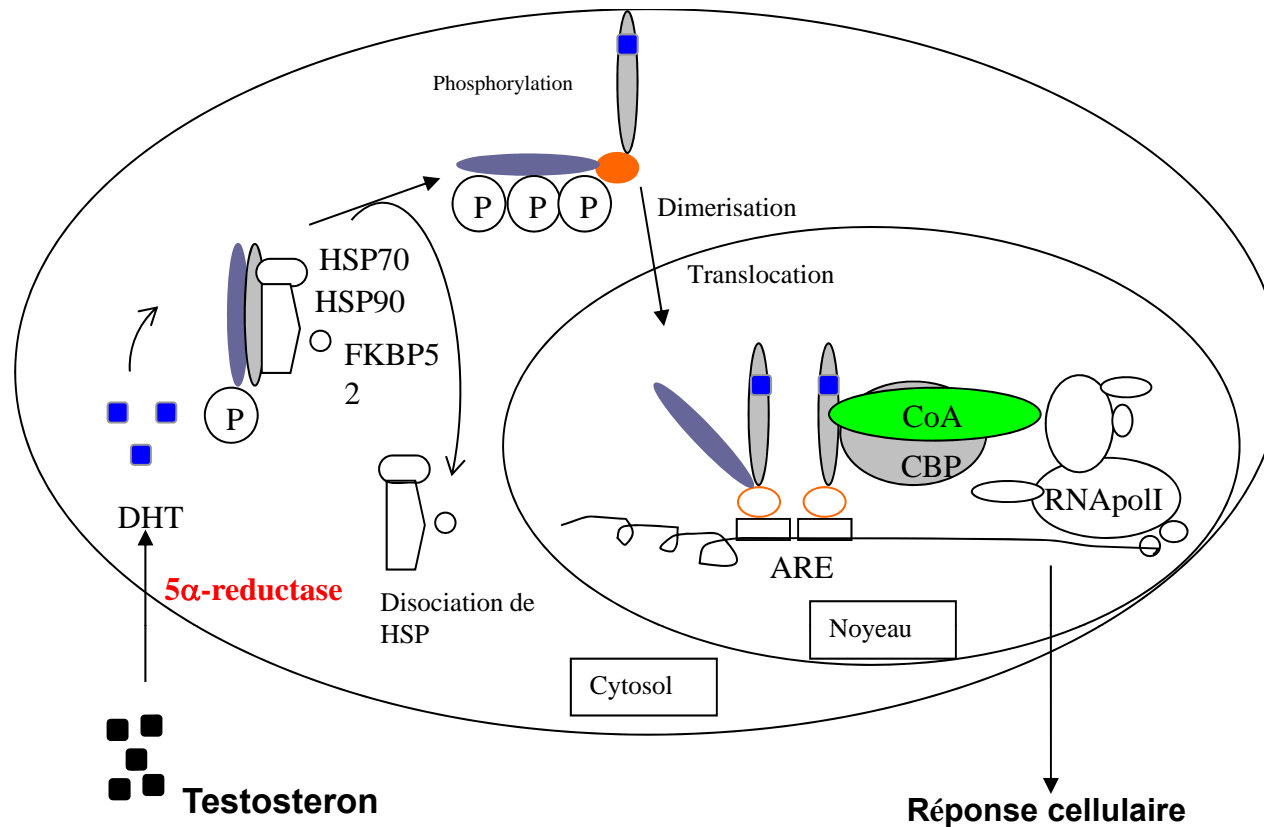


Circulation plasmatique

- Les hormones stéroïdiennes, sont hydrophobes et liposolubles
- Les hormones sexuelles circulent dans le plasma sous la forme libre (1-3%) ou liées (97 -99%) d'une protéine de transport, un bêta-globulin (SHBG, - sex hormon binding globulin), produite dans le foie.
- La fraction libre est responsable de la liaison à des récepteurs de cellules cibles.
- SHBG présente une affinité 5 fois plus élevée pour la testostérone que pour la oestradiol.
- Les conditions qui conduisent à la synthèse accrue de SHBG (cirrhose, hyperthyroïdie), et ayant une plus forte affinité pour la testostérone, la concentration plasmatiques en oestradiol libre augmente, en apparaissant des phénomènes de féminisation chez les hommes.

Mécanisme d'action

- Les hormones stéroïdiennes, étant hydrophobes et liposolubles pénètrent directement dans les cellules et exercent leur action grâce à des récepteurs spécifiques intracellulaires dans les tissus cibles.
- Ces récepteurs ont une très grande affinité pour leur hormone spécifique, mais à titre moindre pour d'autres stéroïdes.
- A l'état non stimulé, les récepteurs sont liés à des protéines dites 'de choc thermique', qui les entourent et préviennent leur interaction avec le site de liaison de l'ADN.
- En présence de l'hormone, les protéines de choc thermique sont détachées et le récepteur devient actif.
- Le complexe H-R se lie au site de réponse d'ADN, et accélère la transcription d'ARNm grâce à sa fonction d'activation (il ne s'agit pas d'une initiation de la transcription).
- L'utérus et la prostate contiennent des récepteurs pour les œstrogènes, la progestérone et les androgènes mais à des concentrations différentes, expliquant leurs sensibilités différentes. Il existe une affinité croisée plus ou moins importante, expliquant l'activité androgénique minime des progestatifs.



Dosage des récepteurs

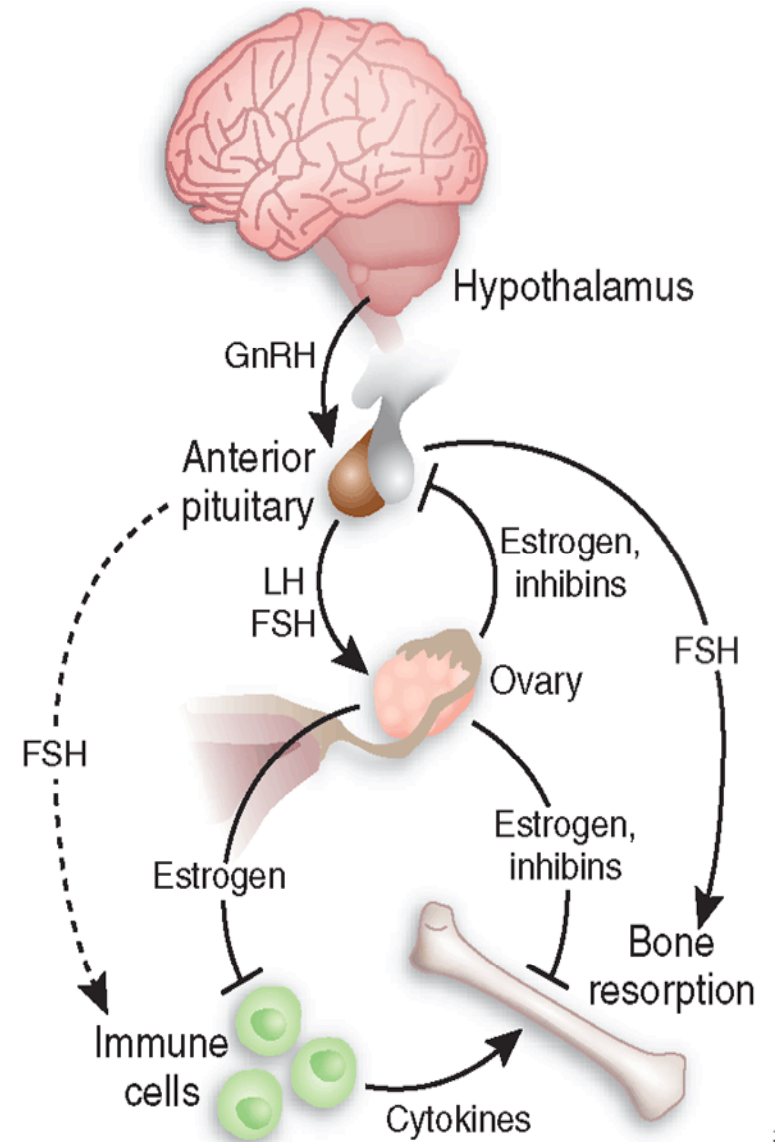
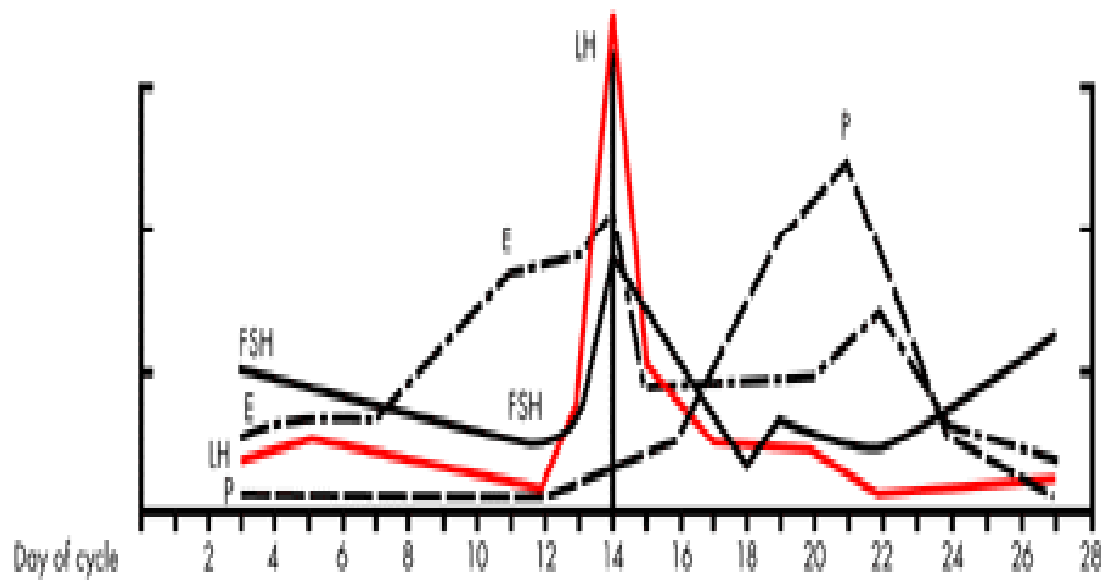
Le dosage des récepteurs (isotopiques ou immunohistologique) **permet de prédire la réponse au traitement hormonal**. Les études immunohistologiques utilisent des anticorps monoclonaux concernant la protéine réceptrice. Les résultats obtenus permettent d'étudier la variabilité des récepteurs et d'expliquer certains échappements thérapeutiques.

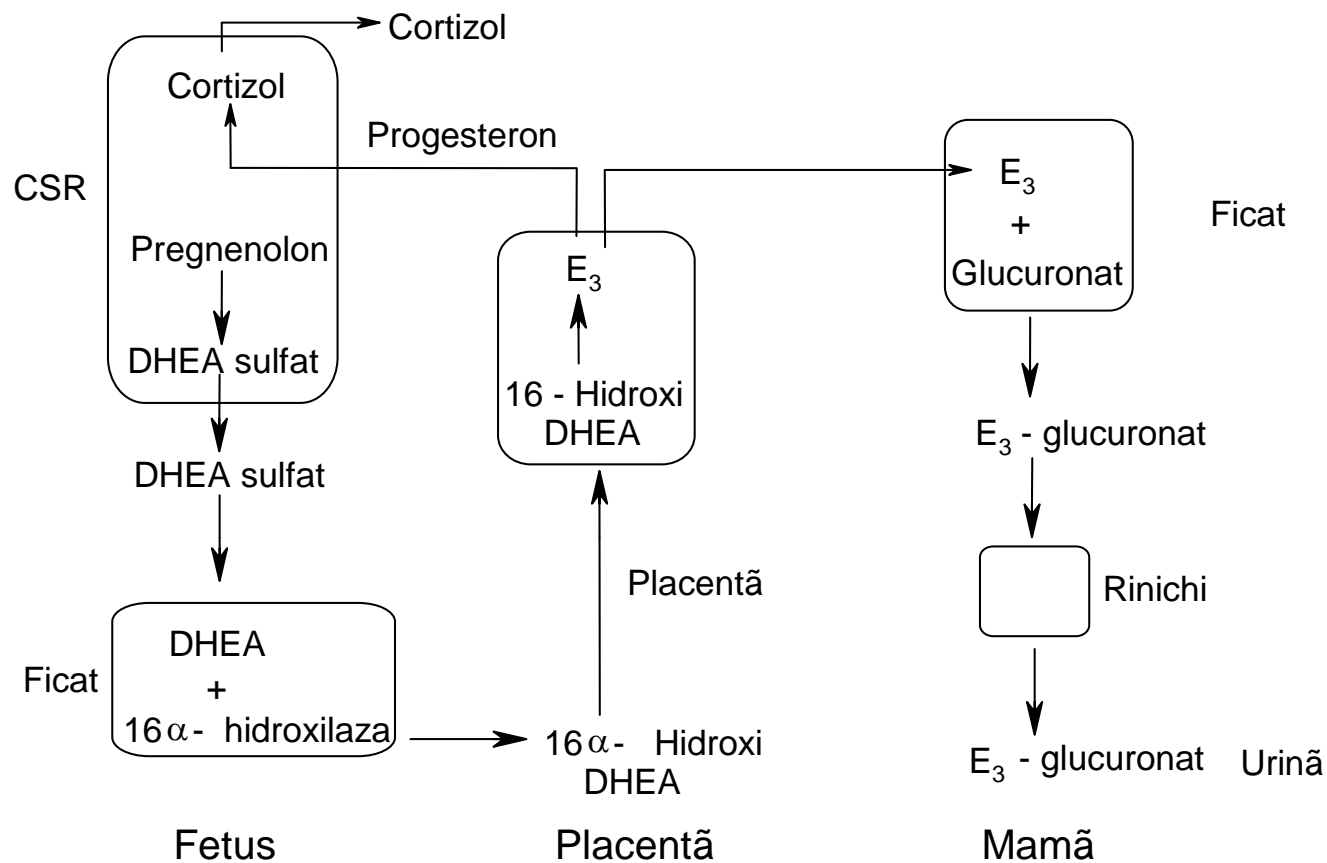
H. estrogènes - Effet biochimiques et physiologiques

- **L'ovaire** humain sécrète trois types d'hormones stéroïdes: les hormones **estrogènes, progestatives et androgènes**. La fonction stéroïdogène de l'ovaire est **sous contrôle des gonadotrophines, FSH et LH**.
- La FSH agit sur les cellules de la granulosa, la LH agit sur les trois compartiments de l'ovaire.
- Le **follicule** synthétise principalement des **estrogènes** (comme produit principal l'oestradiol), à un moindre degré des androgènes et, en très faible quantité, des progestatives.
- Le **corps jaune** synthétise principalement de la **progestérone**, mais aussi des estrogènes et androgènes.
- Le **stroma** synthétise principalement des **androgènes**.
- Il n'existe **pas de stockage d'estrogènes**, la **vitesse de la sécrétion étant en fonction du cycle menstruel**. Jusqu'à 10 années la production ovarienne des estrogènes est réduite, mais augmente après l'apparition de la menstruation.
- 8 jours avant l'ovulation, commence la production des estrogènes et augmente progressivement jusqu'au jour d'avant l'ovulation quand elles arrivent à une valeur maximale, puis la production baisse brusquement, étant remplacée avec la production des progestatives.
- **La production des estrogènes existe pendant la grossesse, l'existence de l'oestriol-glucuronate dans l'urine de la mère étant un indicateur de la fonctionnalité du placenta.**
- Aux hommes existe une production très réduite et constante d'estrogènes.

Régulation endocrine de la reproduction chez la femme

- Les ovaires produisent des ovules de manière cyclique. Le cycle de 28 jours est séparé en deux parties par l'ovulation.
 - La phase près-ovulatoire est la **phase folliculaire**. L'ovocyte se développe dans un follicule ovarien pendant la phase folliculaire
 - La phase post-ovulatoire est la **phase lutéale**; le corps jaune apparaît puis dégénère (s'il n'y a pas de fécondation) pendant la phase lutéale.
- Comme chez l'homme, la régulation endocrine de la reproduction fait intervenir un «dialogue hormonale» entre le complexe **hypothalamus/adénohypophyse** et les gonades, mais ce « dialogue » est bien plus compliqué chez la femme.
- En effet, si la **GnRH entraîne bien les sécrétions de FSH et de LH** (comme chez l'homme) **l'ampleur des sécrétions fluctuent au cours du cycle** à cause de **rétrocontrôles négatifs et positifs** induits, par les hormones ovariennes, sur l'axe hypothalamo-hypophysaire .





Le fœtus dépend de maman în ce qui concerne la production de **cortisol**. Maman produit dans le placenta **progestérone**, une **partie passe au fœtus** et dans son **CSR** celle-ci est transformée en cortisol

- **Les estrogènes produisent la stimulation des tissus impliqués dans la reproduction.**

Les effets génitaux sont :

- l'augmentation de l'ovaire, développement des trompes et de l'utérus
- la maturation des cellules germinales et du tissu endométrique
- le développement de la glande mammaire par le développement du système caniculaire
- la réalisation de la ponte
- la cornification (kératinisation) du stat superficiel de la muqueuse vaginale

Les effets extra génitaux sont :

- l'inhibition des mitoses dans les tissus avec une croissance rapide et dans les organes de reproduction masculine, phénomène utilisé dans le traitement du cancer de la prostate
- des effets anaboliques faible, qui favorisent la fixation du calcium et l'absorption de l'eau (ne présentent pas des effets anaboliques des protéines). La diminution de la concentration des estrogènes dans la ménopause produit l'ostéoporose
- vasodilatation périphérique, ce qui produit la température du corps avant l'ovulation et hypotension artérielle

Les agonistes des estrogènes : sont des substances avec une structure semblable à celle des estrogènes; ils se lient aux récepteurs des estrogènes, en produisant des effets différentes qui dépend de la nature des agonistes.

- 1. **Dietilstilbestrol**, un estrogène artificiel **contraceptif**, qui **bloque la libération de FSH et LH et empêche l'ovulation**.
- 2. **Le citrate de clomifène** présente une grande affinité pour les **récepteurs d'hypothalamus**, récepteurs qu'ils les **bloquent**. L'effet de cette action est la **libération des grandes quantités de FSH et LH**. Le produit est utilisé comme **agent de fertilisation**, en induisant multiples follicules qui induisent des jumeaux.
- 3. **Le tamoxifène + nafoxidine** - **bloque les récepteurs des estrogènes** dans les tissus cibles et qui **inhibent les effets des estrogènes** au niveau de ces tissus. Sont utilisés dans le **traitement du cancer de sein estrogène - dépendant**.

La progestérone – hormone gestagène

- est synthétisée à partir du cholestérol des LDL, par les **ovaires (corps jaune) et le placenta**. Sous l'action de LH, après l'ovulation se développe le corps jaune qui produit des petites quantités de progestérone pendant une période de 8-9 jours.
- Après cette période existent deux possibilités, en fonction de la fécondation :
 - si la fécondation n'a pas eu place alors le corps jaune se transforme dans corps jaune hémorragique et est éliminé par la menstruation ;
 - si la fécondation a été réalisée, alors après la nidation de l'œuf, le **trophoblaste placentaire commence à sécréter l'hormone HCG** qui a le rôle de maintenir le corps jaune en fonction encore 3 mois jusqu'à ce que la **sécrétion placentaire de progestérone** devient majoritaire et remplace la sécrétion du corps jaune.
- Dans le plasma la **progestérone circule 90% liée de CBG** et 10% libre.
- Le catabolisme se déroule dans le foie où la progestérone est hydrogénée au pregnandiol et puis conjuguée et éliminée urinaire sous la forme de conjugué-glucuronide.

Les gestagènes produisent :

Effets biochimiques et physiologiques :

- la **modification de l'endomètre** qui passe de la phase proliférative (induit par les estrogènes) dans la phase sécrétoire qui prépare la **nidation de l'œuf**
- **une vasoconstriction périphérique**, qui produit l'augmentation de la température après l'ovulation avec approximative 0,5°C
- le **développement de la région acinaire de la glande mammaire**

Effets extra génitaux :

- des effets faibles des hormones **minérales et glucocorticoïdes**
- effet **anti-anabolique**, ils produisent **protéolyse et glycogénolyse**
- **rétenion de sodium (et de l'eau)**

Agonistes des gestagènes

- **Medroxyprogestérone** - c'est une dérivée du progestérone, utilisée comme **inhibiteur de l'ovulation** (effet **contraceptif**). En plus, parce qu'elle **ne présente pas des effets secondaire de croissance** (comme les estrogènes et androgènes) est **utilisée dans le traitement du cancer** de l'endomètre où elle inhibe la croissance cellulaire.

HCG

- Est une hormone **glycoprotéique placentaire**, sécrétée après la huitième jour de grossesse quand elle peut être déterminée dans l'urine (indicateur de la grossesse).
- Elle a le rôle de **maintenir le corps jaune et la production du progestérone** jusqu'à ce que le placenta va produire une quantité suffisant de progestérone.
- Elle a aussi un **rôle dans la nidation**.

Les androgènes

- La **forme active de la testostérone** dépend de sa transformation intracellulaire en **5 α -dihydrotestostérone** (DHT). Le récepteur nucléaire a plus d'affinité pour la dihydrotestostérone que pour la testostérone.
- Dans le **muscle**, c'est néanmoins la **testostérone** qui est l'hormone active car la DHT y est catabolisée très rapidement.
- La **5 α -réductase** est une enzyme du **foie et des tissus-cibles des androgènes (prostate, appareil génital, peau)**. Il en existe plusieurs isoenzymes dont certains participent à l'apparition des **caractères sexuels secondaires** (cuir chevelu \Rightarrow **chauve**) et d'autres isoenzymes participent aux caractères **sexuels primaires (testicules, prostate)**.
- **Les inhibiteurs de la 5 α -réductase sont utilisés pour le traitement des adénomes de la prostate.**

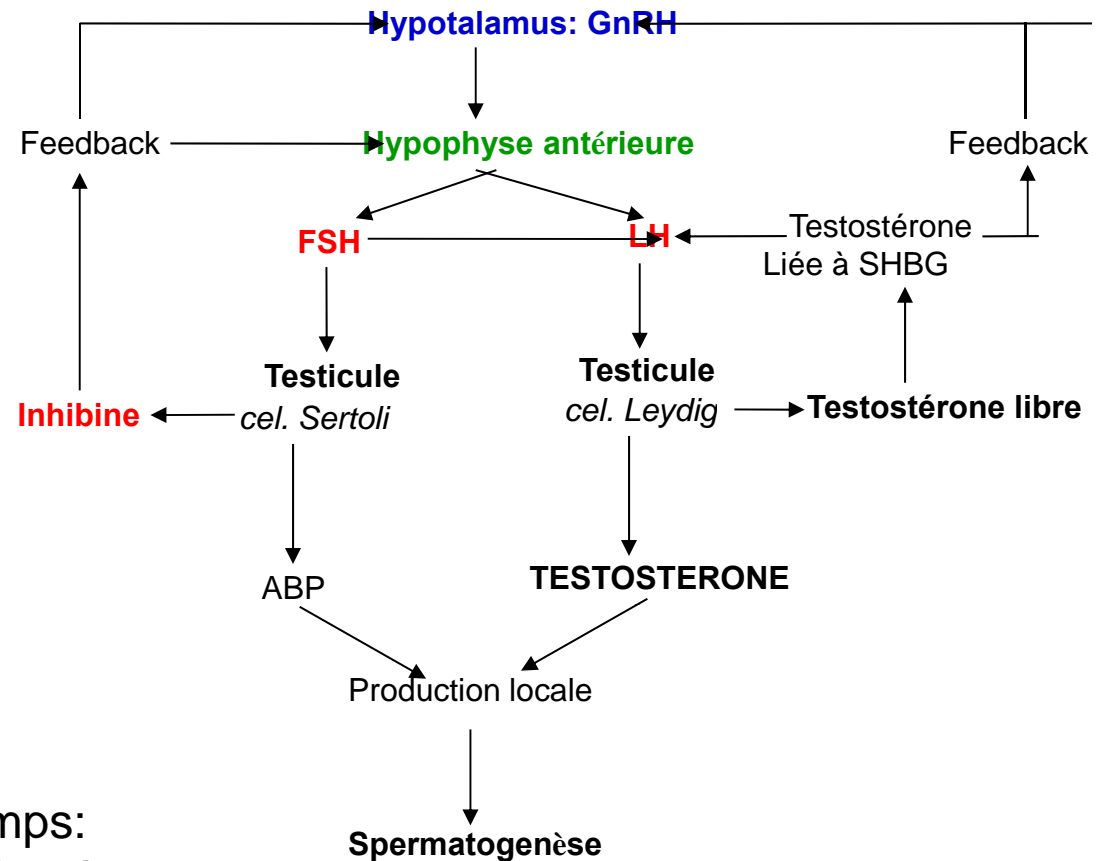
Réglage de la production

- Le réglage est effectué par le gonadotropes pituitaire.
- LH stimule le développement des cellules de Leydig et la libération de testostérone.
- FSH stimule, dans les cellules de Sertoli, la synthèse de la testostérone et d'une protéine de liaison d'androgènes ABP (inhibine), semblable à la SHBG, qui lie la testostérone.

Régulation endocrine de la reproduction chez l'homme

Dans les **testicules**, deux types cellulaires sont les cibles de l'**axe hypothalamo-hypophysaire** : les **cellules de Sertoli** qui soutiennent la **maturation des spermatozoïdes** et les **cellules de Leydig** qui **produisent** la **testostérone**.

Le complexe **hypothalamus - adénohypophyse** agit en deux temps : l'hypothalamus d'abord stimule, grâce à la **GnRH**, l'adénohypophyse qui, ensuite, répond à cette stimulation en libérant la **FSH** et la **LH**. Arrivées aux testicules, la **FSH** a pour cibles les **cellules de Sertoli** qui stimulent alors la **spermatogenèse**, alors que la **LH** agit sur les **cellules de Leydig** pour qu'elles sécrètent la **testostérone**.



La testostérone produit des effets génitaux et extragénitaux:

Les effets génitaux sont:

- différenciation sexuelle dans l'organisme foétale
- développement des organes de reproduction masculine
- développement des caractères sexuels secondaires masculins
- stimulation de la spermatogenèse

Les effets extragénitaux sont :

- stimulation de l'anabolisme protéique et l'augmentation de la masse musculaire
- stimulation du métabolisme osseux typique masculine
- elle est responsable des caractères sexuels secondaires masculins (pilosité, mue de la voie, sécrétions épaisses des glandes sébacées favorisant l'acné, musculature par effet anabolisant, pulsions sexuelles et comportement agressif)
- Le châtrage pré pubertaire produit féminisation et gigantisme eunuque (grâce aux petites quantités des androgènes corticoïdes).

- Les **dérivées synthétiques** comme **propionate de testostérone** (A1,4-androstandien-17- α -methylene-17 β -ol-3 one) sont utilisés comme **anabolisants protéiques** pour développer la musculature et le squelette.
- **Ils affecte fortement le foie et les reins**

