

progrès en

andrologie 6

endocrinologie masculine

coordinateurs

M. A. Drosdowsky, J. Belaisch, A. Vermeulen

S. Barbaux	F. Labrie
H. M. Behre	H. Lefebvre
J. Belaisch	H. Lejeune
A. Bélanger	J.-M. Lobaccaro
P. Benaim	S. Lumbroso
E. Bruckert	V. Luu-The
J. Buvat	J. Mahoudeau
B. Candas	E. Nieschlag
S. Carreau	E. Payen
L. Cusan	J.-Y. Picard
J.-L. De Gennes	M. Pugeat
D. M. De Kretser	Y. Reznik
B. De Lignières	C. Ribot
P. Diamond	M. Rieu
M. Fellous	P. Robel
A. Foucher	D. Royère
J. Gomez	J. M. Saez
M. P. Hedger	G.-E. Séralini
M.-T. Hochereau De Reviers	J. Simard
I. Huhtaniemi	J.-C. Soufir
S. Imbeaud	C. Sultan
B. Jégou	J. Toppari
S. Kliesch	F. Trémollières
J.-M. Kuhn	A. Vermeulen
C. Labrie	

Table des matières

Avant-propos

Première partie Différenciation sexuelle

Chapitre 1

Le déterminisme génétique du sexe

Emmanuel Payen, Sandrine Barbaux, Marc Fellous

- I Le chromosome Y.....
 - A. Importance
 - B. Sécrétion méiotique
- II Recherche du facteur responsable du déterminisme primaire du sexe : TDF.....
 - A. Localisation de TDF
 - B. Recherche de TDF
 - C. Caractéristiques de ce fragment
 - D. Preuves selon lesquelles SRY = TDF
- III Pathologies du déterminisme du sexe.....
 - A. Hommes à caryotype 46, XX.....
 - B. Dyagénésies gonadiques
 - C. Réversions de sexe dans d'autres espèces
- IV Gènes du déterminisme sexuels non portés par le chromosome Y.....
 - A. Le chromosome X humain
 - B. Le chromosome 17 humain
 - C. Le chromosome 11 humain
 - D. Cas de gènes autosomiques murins.....
- V Questions

 - A. Régulation du gène SRY
 - B. Type cellulaire dans lequel SRY est exprimé
 - C. Rôle du gène SRY

Chapitre 2		
L'hormone anti-müllérienne	15
<i>Jean-Yves Picard, Sandrine Imbeaud</i>		
I	Molécule d'AMH	16
II	Dosages de l'AMH	16
III	Expression de l'AMH	16
IV	Gène de l'AMH	17
V	Régulation du gène de l'AMH	17
VI	Rôles de l'AMH	18
VII	Récepteur de l'AMH	18
VIII	L'AMH dans les ambiguïtés sexuelles	18
IX	Le syndrome de persistance des canaux de Müller	19

Chapitre 3		
Androgènes et différenciation sexuelle	23
<i>Serge Lombroso, Jean-Marc Lobaccaro, Charles Sultan</i>		
I	Différenciation de l'appareil génital masculin	24
A.	Le stade indifférencié	24
B.	La différenciation testiculaire	24
C.	La différenciation des organes génitaux	25
II	Rôle des androgènes dans la différenciation sexuelle masculine	25
III	Biosynthèse, production des androgènes par les cellules de Leydig fœtales et régulation	26
A.	Étapes enzymatiques de la stéroïdogénèse	26
B.	Production des androgènes pendant la vie fœtale	26
C.	Contrôle des fonctions leydigiennes in utero	26
D.	Facteur SF-1	27
IV	Mécanisme d'action des androgènes	28
A.	Conversion testostérone/dihydrotestostérone : les 5 α -réductases	28
B.	Récepteur des androgènes	29

Deuxième partie
Régulation des fonctions testiculaires

Chapitre 4		
Anatomie fonctionnelle du testicule adulte	35
<i>Marie-Thérèse Hochereau de Reviers, Dominique Royère</i>		
I	Vascularisation du testicule	36
A.	Pédicule spermatique et plexus pampiniforme	36
B.	Vascularisation épидидymaire	37
C.	Artères, capillaires, veines et vaisseaux lymphatiques testiculaires	37
II	Tissu intertubulaire et cellules de Leydig	38
III	Tubes séminifères et système excréteur des spermatozoïdes	38
A.	Tubes droits et <i>rete testis</i>	38
B.	Tubes séminifères	39
C.	Cellules pérítubulaires et membrane basale	39
IV	Cellules de Sertoli	39
A.	Origine et morphologie fonctionnelle	39
B.	Barrière hémato-testiculaire	40
V	Cellules germinales	41
A.	Spermatogonies	41
B.	Spermatocytes	41

C. Spermatoocytes secondaires.....	42
D. Spermatoïdes.....	43
VI Coordination de la spermatogenèse.....	43
A. Durée.....	43
B. Cycle de l'épithélium séminifère.....	44
C. Vague spermatogénétique.....	44

Chapitre 5

Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysotesticulaire chez l'homme..... 47

Alex Vermeulen

I Régulation de l'activité du GnRH « pulse generator ».....	50
A. Hormones sexuelles.....	50
B. Facteurs neurohormonaux.....	51
C. Neurotransmetteurs.....	51
II Régulation de la sécrétion pulsatile de FSH.....	53
III Régulation de la fonction des cellules de Leydig.....	53
A. Pendant la vie fœtale.....	53
B. Régulation de la fonction leydigienne par la LH après la naissance.....	54
IV Effets d'autres hormones circulantes sur les cellules de Leydig.....	56
A. FSH.....	56
B. Prolactine.....	56
C. Hormone de croissance.....	56
D. Insuline.....	56
E. Glucocorticoïdes.....	57
V Contrôle paracrine de la fonction leydigienne.....	57
A. IGF-I et protéines liant l'IGF-I.....	57
B. Inhibine, activine, TGF- β	58
C. GnRH, vasopressine, EGF, TGF- α , interleukine-1.....	58

Chapitre 6

Régulation hormonale de la spermatogenèse..... 63

Ilpo Huhtaniemi, Jorma Toppari

I Hormone lutéinisante, testostérone et spermatogenèse.....	64
II Hormone folliculo-stimulante et spermatogenèse.....	66
III Est-ce que LH/testostérone et FSH sont tous les deux nécessaires pour la spermatogenèse ?.....	69
IV Effets testiculaires des autres hormones.....	71

Chapitre 7

Régulation paracrine et autocrine des fonctions testiculaires..... 75

Hervé Lejeune, Bernard Jégou, Serge Carreau, José Maria Saez

I Régulation locale des fonctions testiculaires.....	76
A. Régulation paracrine.....	76
B. Régulation autocrine.....	77
C. Régulation intracrine.....	77
II Régulation paracrine de la fonction leydigienne.....	77
A. Effets des cellules de Sertoli sur les cellules de Leydig.....	77
B. Facteurs paracrines impliqués dans la régulation des cellules de Leydig.....	79
C. Effets des autres cellules testiculaires sur les cellules de Leydig.....	80
III Régulation paracrine du tube séminifère.....	80
A. Influence des cellules de Leydig sur les cellules de Sertoli.....	80
B. Interactions entre cellules péritubulaires et cellules de Sertoli.....	81
C. Interactions cellules de Sertoli – cellules germinales.....	81

- IV Régulation des fonctions testiculaires par des facteurs produits et agissant localement.....
 - A. « Insulin-like growth factor I » (IGF-I).....
 - B. « Transforming growth factor β » (TGF- β)
 - C. « Epidermal growth factor » (EGF) et « transforming growth factor α » (TGF- α).....
 - D. Interleukine-1 et interleukine-6.....

Chapitre 8

Inhibines et activines

David M. de Kretser, Mark P. Hedger

- I Structures et actions biologiques des inhibines et activines
- II Inhibine et activine testiculaires : lieux de production
- III Régulation de l'expression de la synthèse et de la sécrétion de l'inhibine et de l'activine testiculaires
- IV Récepteurs de l'inhibine et de l'activine
- V Rôle de l'inhibine et de l'activine pendant le développement testiculaire
- VI Régulation de la FSH chez le mâle.....
- VII Contrôle de la spermatogenèse par l'inhibine et l'activine
- VIII Contrôle de la stéroïdogenèse par l'inhibine et l'activine.....
- IX Contrôle des cellules immunitaires par l'inhibine et l'activine

Chapitre 9

Les protéines de transport des hormones stéroïdes

Gilles-Eric Séralini, Michel Pugeat

- I Propriétés physicochimiques, organisation du gène, ontogenèse et régulation de la transcortine
 - A. Propriétés physicochimiques.....
 - B. Le gène de la CBG
 - C. Ontogenèse
 - D. Régulation.....
- II Homologie et fonctions de la transcortine.....
 - A. Homologie avec les inhibiteurs ou substrats de protéases à sérine (SERPINS)
 - B. Fonctions de la CBG.....
 - C. Le récepteur de la CBG
- III Propriétés physicochimiques, organisation du gène, ontogenèse et régulation de la SBP.....
 - A. Propriétés physicochimiques.....
 - B. Le gène de la SBP (ABP).....
 - C. Ontogenèse
 - D. Régulation.....
- IV Homologie et fonctions de la SBP.....
 - A. Fonctions
 - B. Le récepteur de la SBP (ABP)
 - C. Expression du gène SBP/ABP

Chapitre 10

Récepteur et mécanisme d'action des androgènes

Paul Robel

- I Le récepteur des androgènes.....
- II Domaines fonctionnels du récepteur
- III Anti-androgènes.....
- IV Le gène du récepteur et ses mutations
- V Autorégulation de l'expression du récepteur des androgènes dans la prostate
- VI Gènes hormonorégulés
- VII Exemple de régulation androgénique : phosphatase acide et antigène spécifique prostatique.....
- VIII Androgènes et régulation de la croissance prostatique.....

Troisième partie
Pathologie et traitement

Chapitre 11

Troubles de la différenciation sexuelle..... 141

Charles Sultan, Serge Lumbroso, Jean-Marc Lobaccaro

I	Dysgénésies gonadiques	142
A.	Les dysgénésies gonadiques mixtes (DGM)	142
B.	Les dysgénésies gonadiques 46, XY	142
C.	L'hypoplasie (aplasie) des cellules de Leydig	143
II	Anomalies de la différenciation sexuelle	144
A.	Syndrome de persistance des dérivés müllériens (SPDM).....	144
B.	Anomalies de la stéroïdogénèse responsables de pseudo-hermaphrodisme masculin	144
C.	Déficit en 5 α -réductase.....	145
D.	Insensibilités aux androgènes (IA).....	147

Chapitre 12

Hypogonadisme masculin..... 153

Jacques Mahoudeau, Yves Reznik

I	Clinique	154
A.	Syndrome d'impubérisme	154
B.	Hypogonadisme tardif	154
C.	Signes biologiques	155
D.	Risques évolutifs.....	155
II	Étiologies.....	156
A.	Déficits testiculaires	156
B.	Déficits gonadotropes	158
III	Diagnostic entre 15 et 20 ans.....	160
IV	Traitement	160
A.	Supplémentation androgénique	160
B.	Stratégie thérapeutique	162

Chapitre 13

Hormones, neurotransmetteurs centraux et comportement sexuel de l'homme..... 169

Jacques Buvat

I	Données physiologiques et physiopathologiques	170
A.	Stéroïdes sexuels	170
B.	Pheromones.....	176
C.	Prolactine.....	177
D.	Neurotransmetteurs (NT) cérébraux	178
II	Place du facteur hormonal dans les perturbations et atypies sexuelles de l'homme	184
A.	Dysfonctions sexuelles	184
B.	Homosexualité et transsexualisme	187
C.	Paraphilies, perturbations sexuelles relatées et hypersexualité.....	189
III	Conséquences pratiques.....	189

Chapitre 14

Fonctions testiculaires et environnement..... 195

Alex Vermeulen

I	Puberté et environnement.....	196
II	Environnement et fonctions testiculaires chez l'adulte	196
III	Facteurs affectant essentiellement la spermatogenèse	199

A. Métaux lourds.....	199
B. Composés azotés, sulfurés ou phosphorylés	200
C. Pesticides	200
D. Cytostatiques et anti-métabolites.....	200
E. Agents physiques	201
Chapitre 15	
Fonction testiculaire et sport	205
<i>Bruno de Lignières</i>	
I Réactions gonadiques à un effort de courte durée	206
II Réactions gonadiques à un effort prolongé	207
III Aspects éthiques des risques hormonaux-dépendants chez les sportifs.....	209
IV Utilisation illégale d'androgènes	210
Chapitre 16	
Sources d'androgènes chez l'homme et traitement hormonal du cancer de la prostate	215
<i>Fernand Labrie, Aain Bélanger, Jacques Simard, Van Luu-The, Claude Labrie, Lionel Cusan, José Gomez, Pierre Diamond, Bernard Candas</i>	
I Sources d'androgènes chez l'homme	216
II Expression des enzymes de la stéroïdogénèse dans les tissus périphériques	218
A. Famille des gènes de la 3 β -HSD humaine.....	218
B. Famille des gènes de la 17 β -HSD humaine.....	219
C. Famille des gènes de la 5 α -réductase humaine	220
III Différentes classes d'anti-androgènes.....	221
IV Traitement combiné du cancer de la prostate au stade métastatique	222
V Traitement combiné du cancer de la prostate au stade précoce	223
VI Traitement combiné et radiothérapie	225
VII Traitement combiné seul dans le cancer localisé de la prostate	225
Chapitre 17	
Androgènes et ostéoporose	231
<i>Claude Ribot, Florence Trémollières</i>	
Chapitre 18	
Influence des androgènes sur les lipides	237
<i>Eric Bruckert, Jean-Luc De Gennes</i>	
I Principales lipoprotéines	238
II Effet des androgènes sur les concentrations de LDL, VLDL et HDL	238
III Rôle des autres androgènes et des œstrogènes chez l'homme	240
IV Effets des stéroïdes anabolisants.....	240
V Influence des androgènes sur la Lp(a).....	240
VI Effet des progestatifs en fonction de leur pouvoir androgénique	241
VII Quelle est la signification des modifications lipidiques ?	242
Chapitre 19	
Comment conduire et surveiller un traitement par les androgènes ?	245
<i>Sabine Kliesch, Hermann M. Behre, Eberhard Nieschlag</i>	
I Indications du traitement par la testostérone.....	246
A. Utilisation des androgènes en clinique courante	246
B. Abus des androgènes.....	247
C. Principes du traitement substitutif par la testostérone	247
D. Préparations contenant de la testostérone pour traitement substitutif.....	247

E. Médicaments à base de testostérone en cours de développement.....	252
II Surveillance du traitement de la testostérone	253
A. Investigations physiques et psychosociales.....	253
B. Examens de laboratoire	255
C. Prostate et vésicule séminales	257
D. Masse osseuse	257

Chapitre 20

Faut-il encore prescrire des traitements hormonaux dans l'oligo-asthénospermie idiopathique ?	263
--	------------

Jacques Buvat

I Difficultés méthodologiques de l'évaluation des traitements de l'hypofertilité masculine	264
A. Labilité des paramètres spermatiques	264
B. Limitations du paramètre « taux de grossesses »	265
C. Complexité des conditions requises pour une évaluation objective et discriminante	265
II Bases physiopathologiques des traitements hormonaux	265
A. Anomalies quantitatives et qualitatives de FSH.....	265
B. Hypo-leydigisme compensé	266
C. Hyperœstrogénie	266
D. Caractère potentiellement surstimulable de la spermatogenèse résiduelle	266
III Résultat des traitements hormonaux	266
A. Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH).....	266
B. Gonadotrophines humaines	267
C. Androgènes	268
D. Anti-œstrogènes	269
E. Inhibiteurs de l'aromatase	271
F. Bromocriptine.....	271
G. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	271

Chapitre 21

La contraception hormonale masculine.....	277
--	------------

Jean-Claude Soufir

I Principe	277
A. Inhibition des gonadotrophines. Effets testiculaires.....	277
B. Modalités de l'inhibition de gonadotrophines. Substitution androgénique	278
II Les traitements contraceptifs.....	278
A. Les androgènes	278
B. Les associations progestatif - androgène	280
III Perspectives	282
A. Une inhibition de la spermatogenèse plus efficace. Antagonistes du GnRH	282
B. De nouvelles générations d'androgènes.....	282

Chapitre 22

L'andropause.....	285
--------------------------	------------

Alex Vermeulen, Jean Belaisch

Chapitre 23

Apnées du sommeil et androgènes.....	291
---	------------

Arlette Foucher, Paul Benaim, Jean Belaisch

I Généralités sur le syndrome d'apnées du sommeil (SAS).....	291
II Sommeil et érection.....	292
A. Dysfonctions érectiles organiques et psychogènes.....	294
B. La pléthysmographie nocturne.....	294

C. Dysfonctions érectiles et troubles du sommeil.....	295
D. Les diverses hypothèses d'explications physiopathologiques de l'association apnée du sommeil - dysfonction érectile	295
III Testostéronémie et troubles sexuels dans le syndrome de l'apnée du sommeil.....	296

Chapitre 24

Aspects endocriniens des tumeurs testiculaires	299
---	-----

Jean-Marc Kuhn, Hervé Lefebvre, Max Rieu

I Tumeurs à cellules de Leydig	301
A. Symptomatologie clinique et biologique	301
B. Physiopathologie du profil hormonal.....	303
C. Abord thérapeutique.....	304
II Tumeurs à cellules de Sertoli.....	305
III Gonadoblastomes.....	305
IV Choriocarcinomes.....	306
A. Symptomatologie clinique et biologique.....	306
B. Physiopathologie du profil hormonal.....	307
C. Abord thérapeutique.....	308
V Séminomes.....	309
A. Symptomatologie clinique et biologique.....	309
B. Physiopathologie du profil endocrinien (comparable à celui des choriocarcinomes)	309
C. Abord thérapeutique.....	309
VI Autres aspects endocriniens des tumeurs primitivement testiculaires.....	310
VII Tumeurs de type corticosurrénalien.....	310