

MERCK

LH

Le saviez-vous ?





Le saviez-vous ?

En physiologie, la LH est essentielle tout au long du cycle

L'hormone lutéinisante (LH) est produite par les cellules gonadotropes du lobe antérieur de l'hypophyse, son rôle essentiel est de déclencher l'ovulation via le « pic de LH ». Toutefois, c'est loin d'être sa seule contribution dans le cycle menstruel. La LH a d'autres fonctions, et intervient également au cours des **phases folliculaire et lutéale**.

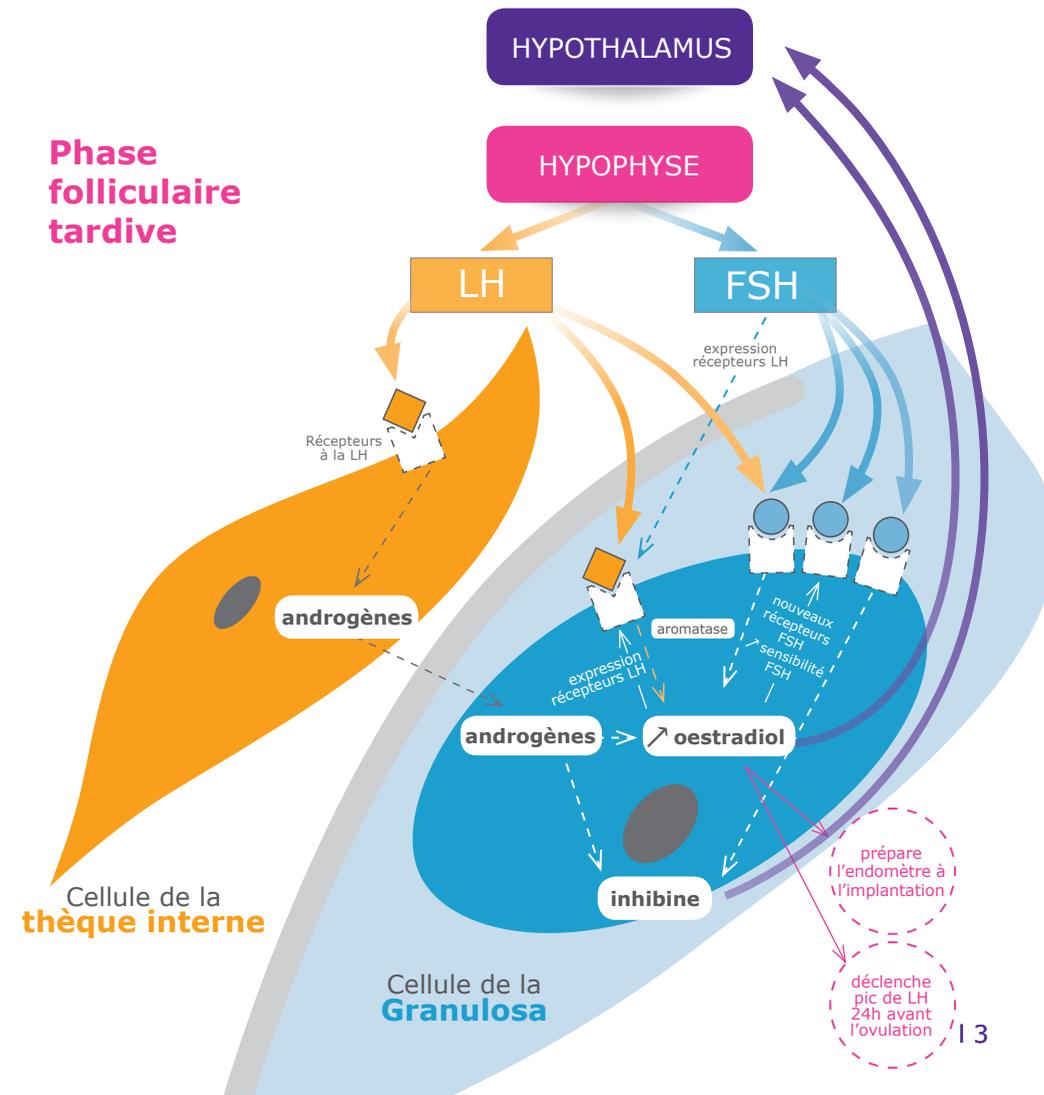
Rôle de la LH dans la phase folliculaire

La LH contribue, avec la FSH, à la **folliculogénèse** et à la **stéroïdogénèse ovarienne**. Ce processus biochimique exige une étroite coopération entre les cellules de la granulosa et les cellules de la thèque interne, chacune étant sous le contrôle d'une des deux gonadotrophines (**théorie bi-cellulaire**)⁽¹⁾ :

- Pour les **cellules de la thèque interne** : la LH entraîne la **prolifération et la différenciation cellulaires** ainsi que la sécrétion d'**androgènes**⁽²⁾.
- Cette sécrétion d'androgènes augmente la sensibilité des **cellules de la granulosa** à la FSH. La FSH stimule la prolifération et la croissance cellulaire.

En réponse à la stimulation de la FSH, les **cellules de la granulosa** vont exprimer **des récepteurs à la LH** à leur surface. Ainsi en fin de phase folliculaire, l'aromatase des

cellules de la granulosa peut être activée par la LH aussi bien que par la FSH. La LH a donc également une intervention directe dans la **maturation folliculaire**⁽³⁾.



1. Robin G, Catteau-Jonard S. Physiologie et méthodes d'exploration du cycle menstruel. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. Masson 2012; 6: 63-79.
 2. Hillier SG. Rôle de la LH sur la folliculogénèse dans le cycle menstruel. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002;31:1S12-1S14.
 3. Hillier SG. Current concepts of the roles of the follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. Hum Reprod 1994; 9 (2):188-191.



Le saviez-vous ?

Les hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire ont une sécrétion pulsatile !

En 1978, des expériences menées sur des singes ont permis de montrer comment s'exerçait la sécrétion hypothalamique de GnRH. Chez un singe ayant subi une lésion de l'hypothalamus abolissant la sécrétion de GnRH, les chercheurs ont observé les conséquences d'une injection continue et d'une injection pulsatile de GnRH. ⁽⁴⁾

L'administration continue de GnRH ne parvient pas à rétablir la sécrétion prolongée des gonadotrophines. En revanche, l'injection pulsatile de GnRH une fois/heure (fréquence physiologique de la libération de gonadotrophines chez le singe), rétablit la sécrétion de LH et FSH.

Rôle de la LH dans l'ovulation

Le follicule arrivé au stade pré-ovulatoire passe entièrement **sous contrôle de la LH** ⁽²⁾. Le pic important de LH va permettre l'ovulation qui se fera en 2 temps :

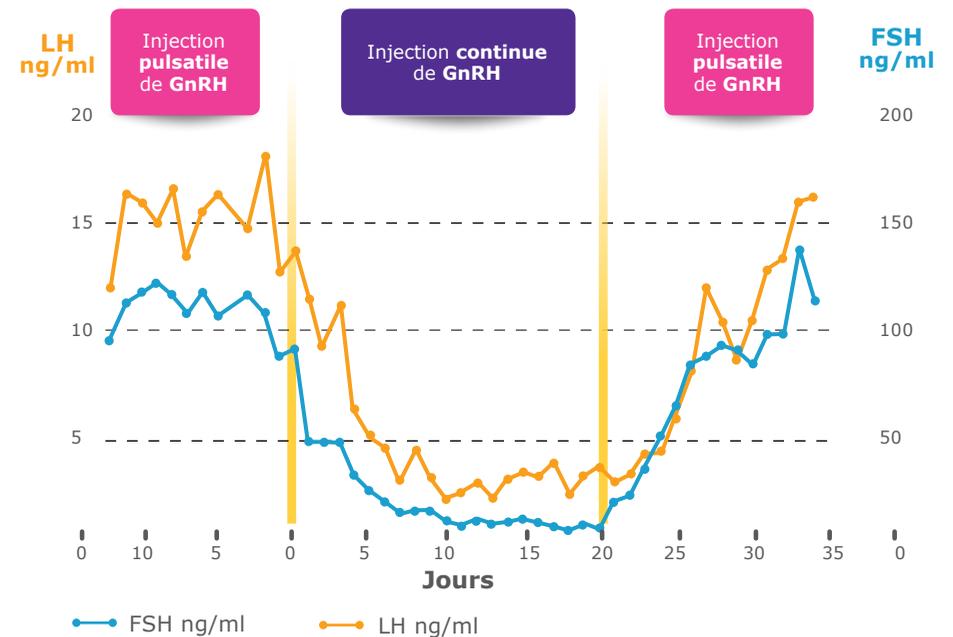
- Dans un premier temps (36 heures après le pic) : reprise de la **méiose ovocytaire** et **achèvement de la maturation de l'ovocyte** ⁽¹⁾
- Dans un second temps (dans les 36 à 40 heures suivant le pic) : **rupture du follicule** et **lutéinisation des cellules de la granulosa**, prérequis indispensable à la formation du corps jaune ⁽¹⁾.

Rôle de la LH dans la phase lutéale

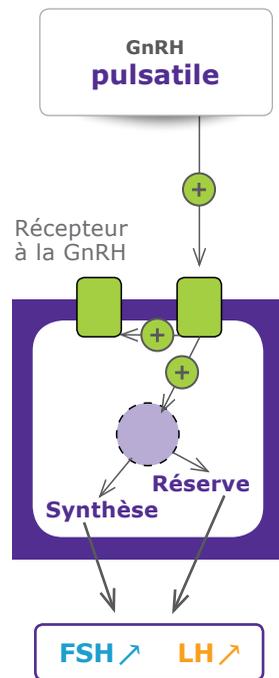
Pendant la seconde phase du cycle ovarien, La **LH va induire la restructuration du follicule rompu** et **poursuivre le processus de formation du corps jaune** ⁽¹⁾.

Sous l'effet de la **sécrétion pulsatile de LH**, le corps jaune va sécréter de la **progestérone**. La progestérone a pour fonction de **préparer l'endomètre** à accueillir l'embryon ou à sa différenciation si la fécondation n'intervient pas ⁽¹⁾.

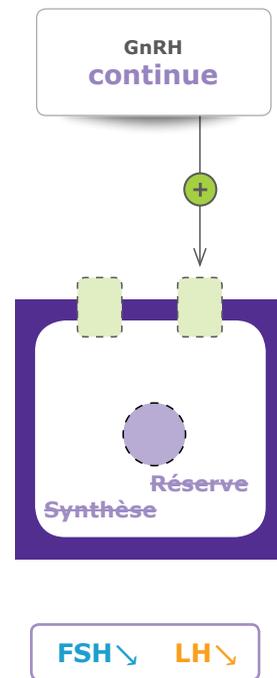
4. Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y et al. Hypophysial Responses to Continuous and Intermittent Delivery of Hypothalamic Gonadotropin-Releasing Hormone. Science 1978; 202:631-633.



Il est aujourd'hui bien établi que le **caractère pulsatile de la sécrétion hypothalamique de GnRH est essentiel pour stimuler l'activité de synthèse et de sécrétion des cellules gonadotropes** ⁽¹⁾.



Phénomène d'«up-regulation»



Phénomène de «down-regulation»

Ainsi, la **sécrétion continue** de GnRH bloque la sécrétion de FSH et LH par un mécanisme de désensibilisation appelé « **down-regulation** ».

Ce mécanisme est causé par la **saturation de tous les récepteurs à GnRH** présent à la surface des cellules gonadotropes. Il se traduit par la **phosphorylation** de la portion intracellulaire des récepteurs, suivi de leur **internalisation** au sein des cellules par **endocytose**, rendant alors ces dernières insensibles à la GnRH.

Les récepteurs internalisés seront stockés dans le compartiment endosomal afin d'être soit **recyclés** au niveau membranaire si la stimulation hormonale cesse, soit **détruits** dans le compartiment lysosomal si la stimulation hormonale persiste ⁽¹⁾.

A l'inverse, la **sécrétion pulsatile** de GnRH induit la **synthèse de ses propres récepteurs** : c'est l'effet **up-régulation**.

Cette pulsatilité varie en **fréquence** et en **amplitude** au cours du cycle ⁽¹⁾ :

- Au début de la phase folliculaire, la fréquence est de 1 pulse/ 90 minutes (1h30),
- En fin de phase folliculaire et en période pré-ovulatoire, la fréquence augmente (1 pulse/ heure),
- Enfin, au cours de la phase lutéale, l'augmentation de la concentration plasmatique de progestérone provoque un ralentissement de la pulsatilité (1 pulse toutes les 3- 4 heures).

La **sécrétion pulsatile de la LH suit celle de la GnRH** de façon tout à fait synchronisée. La sécrétion de FSH est également pulsatile, mais sa concentration est plus stable que celles de la GnRH et de la LH du fait de sa demi-vie plus longue (4 heures environ).



Le saviez-vous ?

La LH et l'hCG partagent le même récepteur et pourtant sont très différentes...

L'activité LH peut provenir de deux hormones : la LH et l'hCG. La LH est l'**hormone physiologique** des femmes lorsqu'elles ne sont pas enceintes. A contrario, l'hCG est principalement présente en cas de grossesse. Ces deux glycoprotéines hétérodimériques se lient au même récepteur, une glycoprotéine

transmembranaire appartenant à la superfamille des récepteurs couplés à la protéine G⁽⁵⁾.

Si le récepteur est commun, la liaison à celui-ci est en revanche différente selon la glycoprotéine: l'hCG se fixe en effet avec une affinité plus élevée que la LH⁽⁶⁾.

principalement par les trophoblastes pendant la grossesse, d'une manière croissante et non pulsatile⁽⁷⁾.

Bien que la LH et l'hCG se fixent au même récepteur, il a été montré qu'elles activent des **voies de signalisation différentes**⁽⁷⁾.

Le récepteur commun de la LH et de l'hCG est capable de différencier les deux hormones et d'activer une cascade d'évènements quantitativement et qualitativement différente selon le ligand⁽⁷⁾.

Au niveau de leur structure, elles sont toutes deux constituées d'une **sous-unité α** qui leur est commune, et d'une **sous-unité β spécifique**⁽⁶⁾.

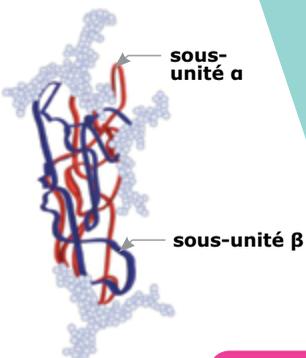
Ces différences confèrent aux deux hormones leur spécificité biologique. Une des conséquences est une **demi-vie** plus longue pour l'hCG : plusieurs heures (7 à 13 heures) contre 60 à 120 minutes pour la LH⁽⁷⁾.

La sécrétion de la LH est pulsatile et suit celle de la GnRH de façon tout à fait synchrone.

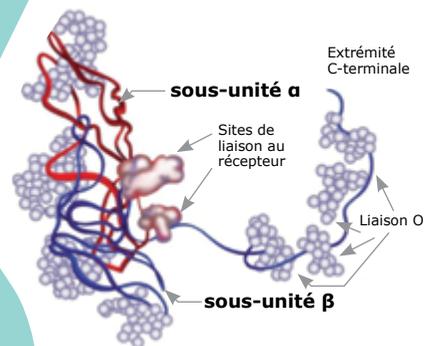
Contrairement à la LH, l'hCG est une hormone produite

5. Rao CV. Récepteurs à la LH : follicule et endomètre. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002;31:1S7-1S11.
6. Leão R de BF, Esteves SC. Gonadotropin therapy in assisted reproduction: an evolutionary perspective from biologics to biotech. Clinics. 2014;69(4):279-293.
7. Casarini L, Lispi M, Longobardi S, et al. (2012) LH and hCG Action on the Same Receptor Results in Quantitatively and Qualitatively Different Intracellular Signalling. PLoS ONE 7(10): e46682.

La LH et l'hCG diffèrent également sur un plan structural et fonctionnel.



LH



hCG



Le saviez-vous ?

Pour la LH, c'est ni trop, ni trop peu !

Le processus de maturation folliculaire est dépendant de la FSH et de la LH.

L'action conjointe de ces deux gonadotrophines va stimuler la croissance des follicules. Toutefois, les études physiopathologiques ont montré que cette stimulation n'était

possible qu'avec **une quantité bien précise de LH.** Une quantité trop faible de LH va altérer ses fonctions et *a contrario*, une dose élevée exercera un effet inhibiteur, voire atrésiant ⁽¹⁾. C'est le **concept de seuil et de plafond de la concentration de LH.**

Surexposition à la LH

à la LH

- Atrésie folliculaire
- Lutéinisation prématurée
- Développement altéré de l'ovocyte

Plafond LH

Fenêtre LH

- Synthèse adéquate d'androgènes et oestrogènes
- Croissance folliculaire normale
- Maturation normale de l'ovocyte

Seuil LH

Déficit en LH

en LH

- Déficit en production d'androgènes (et oestrogènes)
- Croissance folliculaire insuffisante
- Altération de la transformation proliférative de l'endomètre

Seuil LH

Plafond LH

Effet seuil de la LH

Selon le concept du seuil, **les différentes fonctions de la LH ne sont plus assurées** si la concentration de LH chute en dessous d'un taux minimum. En particulier, la concentration d'œstradiol devient inadéquate pour la prolifération de l'endomètre et la formation du corps jaune ⁽⁸⁾.

Effet plafond de la LH

Le concept d'un plafond de LH a été mis en avant par Hillier en 1994 en se basant sur le fait que **l'augmentation soudaine de LH, connue comme le pic de LH, déclenche la maturation folliculaire et la rupture.**

Il a été montré que l'effet de la LH est dose dépendant. Une **stimulation excessive des ovaires** par la LH peut entraîner une **atrésie folliculaire**, une **lutéinisation prématurée** et **compromettre le bon développement de l'ovocyte** ⁽³⁾.

8. Fisher R. Understanding the role of LH: myths and facts. *Reprod BioMed Online* 2007;15 (4): 468-477.

Merck

www.merck.fr



Information médicale/Pharmacovigilance :

0 800 888 024 (Service & appel gratuits)

E-mail : infoqualit@merckgroup.com

Merck Serono s.a.s.

37 rue Saint-Romain - 69008 Lyon