

**Titre :** IMPACT DE L'HYPERCORTICISME SUR L'AXE GONADOTROPE FEMELLE

**Mots clés :** GLUCOCORTICOÏDES, STRESS ET INFERTILITE

**Résumé :**

Le stress chronique apparaît comme une cause importante de troubles de la fertilité chez la femelle. L'hypercorticisme (sécrétion excessive de glucocorticoïdes (GC) surrénaliens) induit par le stress agit sur l'axe de reproduction pour perturber le cycle œstrien et l'ovulation. Chez la femelle, l'axe de reproduction comprend 3 grandes structures : l'hypothalamus, l'hypophyse et l'ovaire. Pour bloquer l'activité de cet axe, les GC agissent *via* un récepteur spécifique (GR) pour induire une signalisation rapide non génomique et/ou une signalisation génomique tardive. Malgré de nombreuses recherches, les connaissances sur le mode d'action des GC sur cet axe restent fragmentaires. Au cours de ce travail de thèse, l'utilisation de différents modèles cellulaires et animaux nous a permis de mettre en évidence des mécanismes d'action des GC originaux sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Au niveau hypothalamique, nous avons décrit un nouveau dialogue entre les œstrogènes et les GC, qui favorise l'expression d'un neuropeptide hypothalamique inhibiteur, la dynorphine A. Ce neuropeptide pourrait ainsi participer au blocage des sécrétions pulsatiles de la GnRH (Gonadotropin-releasing Hormone) hypothalamique et des

gonadotropines hypophysaires indispensables à l'ovulation. Au niveau hypophysaire, nous avons mis en évidence une action paradoxale des GC sur les cellules gonadotropes. En absence de GnRH, les GC stimulent une nouvelle voie de signalisation non génomique, initiée à la membrane plasmique par un GR palmitoylé. Cette signalisation rapide implique la calcium/calmoduline kinase II (CaMKII) ainsi qu'une de ses cibles, la synapsine-Ia. Néanmoins, en présence de GnRH, les GC bloquent la signalisation induite par la GnRH, en empêchant l'activation de la CaMKII, pouvant être à l'origine de l'inhibition de la sécrétion de la gonadotropine LH (Luteinizing Hormone).

De nouvelles recherches sont à poursuivre pour approfondir nos connaissances sur les différents modes d'action des GC pouvant être spécifiquement mis en jeu au sein de chacune des cellules, et à l'origine des effets variés des GC au sein de l'organisme. Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires responsables de l'altération de la fertilité, en particulier durant un stress chronique, est essentielle pour envisager l'émergence de nouvelles cibles thérapeutiques innovantes.

**Title:** IMPACT OF HYPERCORTICISM ON GONADOTROPE AXIS IN FEMALE

**KEY WORDS:** GLUCOCORTICOIDS, STRESS ET INFERTILITY

**Abstract:**

The chronic stress is an important cause of fertility disorders in female. Stress-induced hypercorticism (excessive secretion of glucocorticoids (GC)) acts on the reproductive axis to disrupt the estrous cycle and ovulation. In female, the reproductive axis comprises 3 structures: the hypothalamus, the pituitary and the ovary. To block the activity of this axis, GC act through a specific receptor (GR) to promote rapid non genomic and/or late genomic signaling. Despite extensive researches, knowledge on the mechanism of action of GC on this axis remains elusive. During my PhD, the use of different cellular and animal models allowed to highlight new mechanisms of GC actions on the hypothalamic-pituitary axis. At the hypothalamic level, we described a new genomic cross-talk between estrogen and GC to promote the expression of an inhibitory hypothalamic neuropeptide, dynorphin A. This neuropeptide could then participate in disrupting the pulsatile secretion of GnRH (Gonadotropin-releasing

hormone) and pituitary gonadotropins which are essential for ovulation. At the pituitary level, we demonstrated a paradoxical action of GC on gonadotrope cells. In the absence of GnRH, GC stimulate a new non genomic pathway initiated at the plasma membrane through a palmitoylated GR. This rapid signaling involves calcium/calmodulin kinase II (CaMKII) as well as one of its targets, synapsin-Ia. Nevertheless, in the presence of GnRH, GC interfere with GnRH-induced signaling by preventing CaMKII activation, which may be responsible for the inhibition of LH (Luteinizing Hormone) release.

Further researches are required to improve our knowledge on cell-specific mechanisms of action of GC that could explain the diversity of their activities. A better understanding of the molecular mechanisms responsible for fertility dysfunction, especially during chronic stress, is essential for the development of new and innovative therapeutic targets.

