MITOCHONDRIES ET PÉRI-MÉNOPAUSE

PRÉSENTÉ PAR:

Docteur Pestiaux
Jean -Louis

EN PARTENARIAT AVEC:

Laboratoire
Oronalys



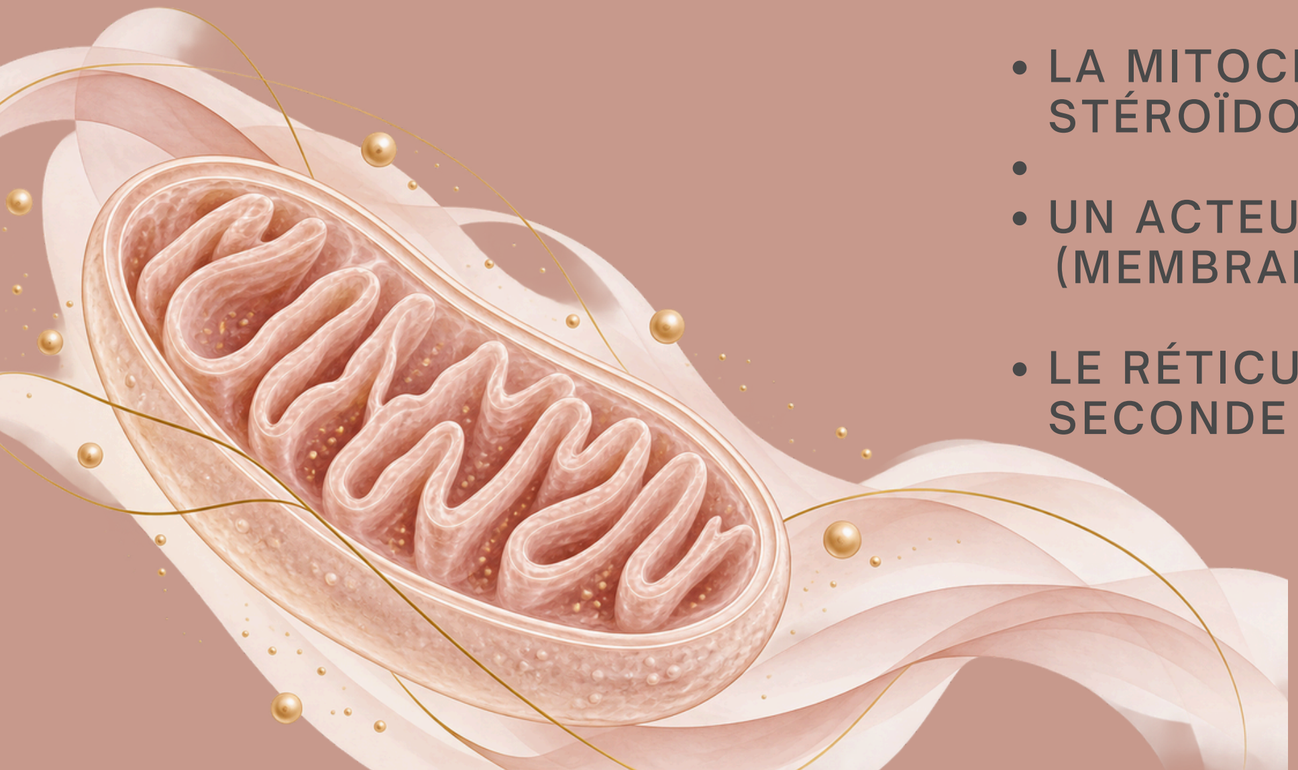
Docteur Pestiaux Jean-Louis



Médecin gynécologue
Médecin spécialisé en médecine fonctionnelle
Expert et conférencier en médecine de la longévité.

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

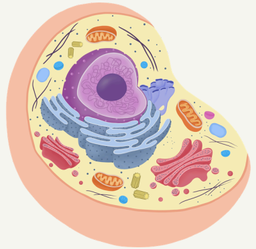
PREMIÈRE PARTIE: LA STÉROÏDOGENÈSE.



- IMPORTANCE DU CHOLESTÉROL.
- LA MITOCHONDRIE : PIVOT CENTRAL DE LA STÉROÏDOGENÈSE.
-
- UN ACTEUR PEU CONNU: LES MAM (MEMBRANES ASSOCIÉES AUX MITOCHONDRIES).
- LE RÉTICULUM ENDOPLASMIQUE LISSE : SECONDE PLATEFORME DE LA STÉROÏDOGENÈSE.

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule



La mitochondrie n’est pas seulement une centrale énergétique, mais aussi un chef d’orchestre de la signalisation stéroïdienne.

- Le cholestérol est le seul précurseur des stéroïdes.
- la translocation du cholestérol de la membrane mitochondriale externe vers la membrane mitochondriale interne constitue l'étape limitante de la synthèse de tous les stéroïdes.
- La première étape de la stéroïdogenèse se fait au niveau de la membrane interne de la mitochondrie = conversion du cholestérol en prégnénolone par CYP11A1/P450scc.
- La prégnénolone pénètre ensuite dans le réticulum endoplasmique lisse, où se produisent d'autres réactions enzymatiques pour former les stéroïdes finaux (Progestérone, testostérone et œstrogènes).
- Les mitochondries des glandes surrénales sont en plus un site de finition enzymatique pour la synthèse des minéralo- et glucocorticoïdes grâce à la présence de cytochromes mitochondriaux comme CYP11B1 et CYP11B2.

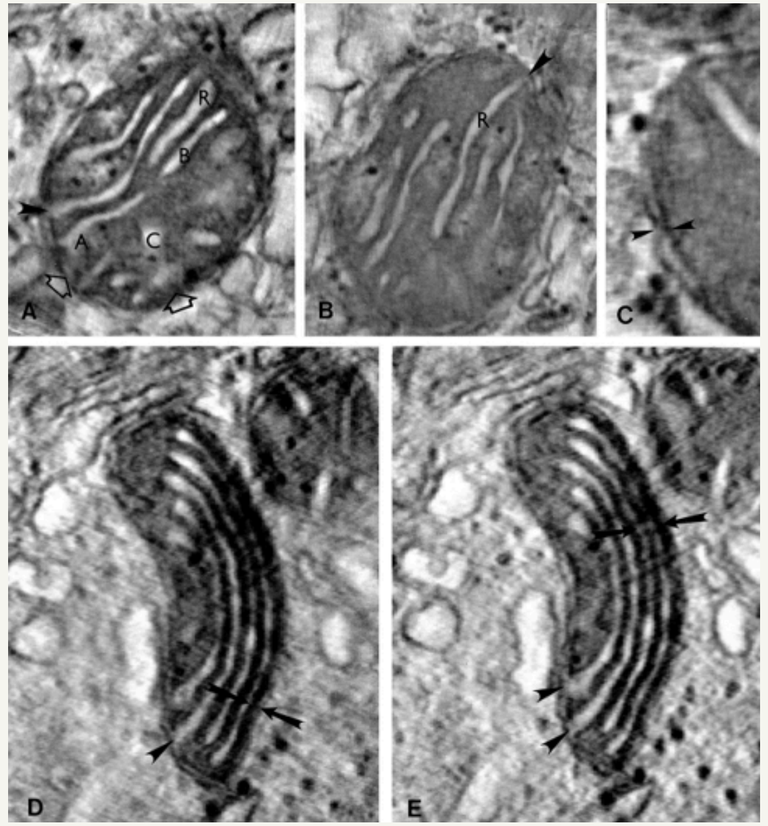
© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Morphologie particulière des cellules stéroïdogènes

Histologiquement, les cellules stéroïdogènes combinent :

- Un réticulum endoplasmique lisse abondant, siège de nombreuses étapes enzymatiques
- Des gouttelettes lipidiques, qui stockent les esters de cholestérol
- De nombreuses mitochondries, parfois volumineuses, à crêtes tubulaires et/ou tubulo-vésiculaires
- Des interfaces étroites REL–mitochondrie et mitochondrie–gouttelette lipidique



© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

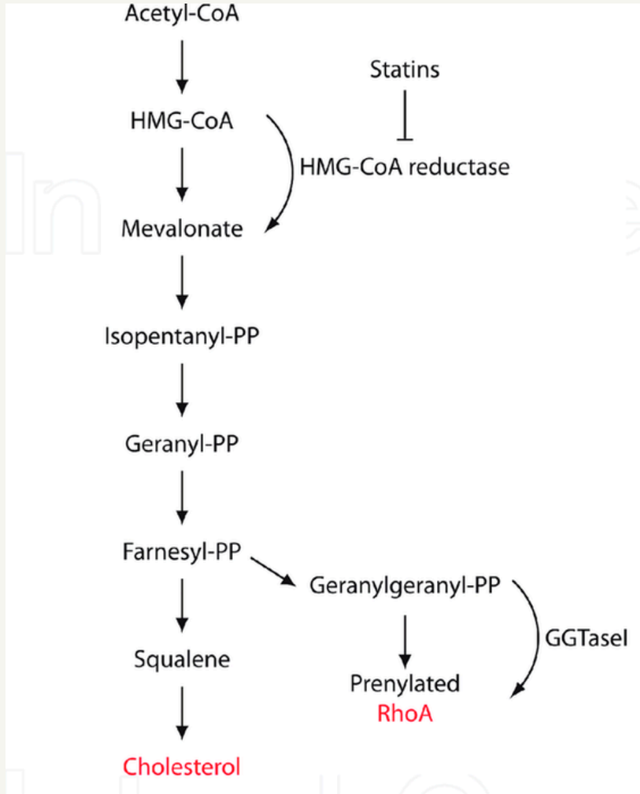
1ère étape: les sources de cholestérol pour la mitochondrie

Les cellules stéroïdogènes utilisent une combinaison de sources de cholestérol provenant:

- soit de la synthèse de novo dans le REL. à partir de 3 Acétyl-CoA, la HMG-CoA réductase réduit le HMG-CoA en mévalonate puis en cholestérol.

- soit du déstockage des gouttelettes lipidiques qui accumulent des esters de cholestérol issus notamment du cholestérol capté par les lipoprotéines ou synthétisé dans le RE. L'hydrolyse de ces esters libère du cholestérol libre.

- soit de l'import de lipoprotéines plasmatiques (LDL). Le cholestérol arrive sous forme estérifiée dans les endo-lysosomes. Après hydrolyse par la lipase acide lysosomale, il est libéré comme cholestérol libre, puis redistribué vers le RE, les gouttelettes lipidiques, les membranes cellulaires ou la mitochondrie.



Int J Biochem Cell Biol. 2023 Jul:160:106431. doi: 10.1016
Mitochondria are midfield players in steroid synthesis
Philipp Melchinger 1, Bruna Martins Garcia 2

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

2ème étape: importance de la protéine StAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein)

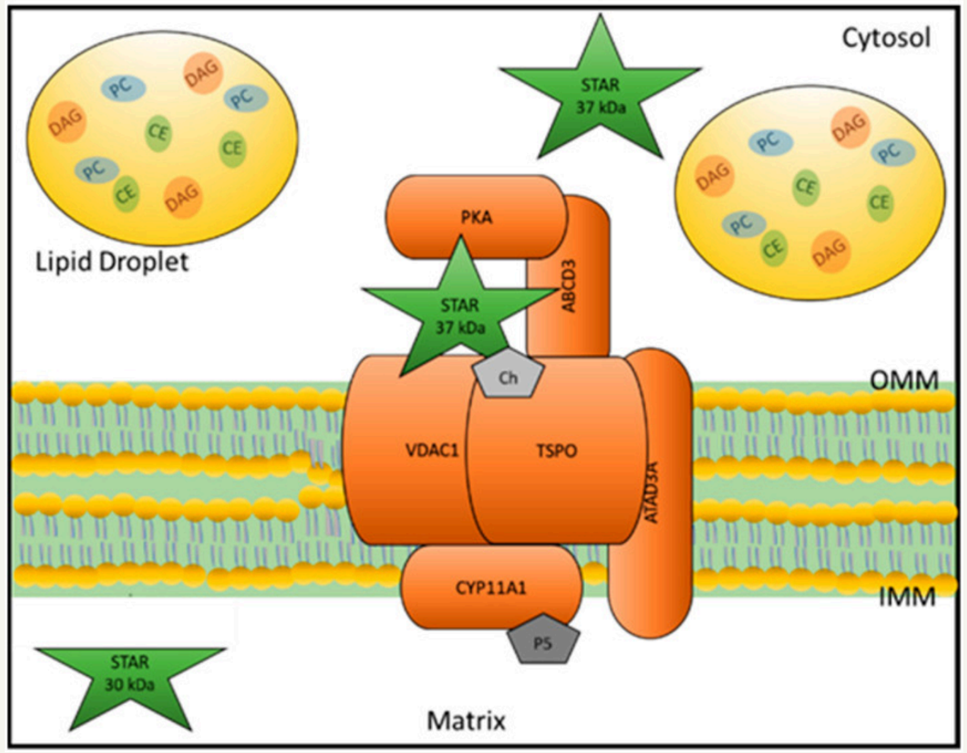
Après stimulation par LH dans la gonade (ACTH dans les surrénales), la voie AMPc–PKA induit rapidement STAR. L'ARNm est traduit sur des ribosomes libres du cytosol en une protéine précurseur de 37 kDa. StAR se dirige vers la membrane externe mitochondriale. Son activité maximale correspond donc à une phase très brève à l'interface cytosol–membrane externe mitochondriale. C'est pourquoi le maintien de la stéroïdogenèse aiguë exige une synthèse continue de StAR sous l'effet de LH.

- StAR est une protéine à renouvellement très rapide. Après stimulation LH, son ARNm puis sa protéine augmentent en quelques dizaines de minutes à quelques heures. L'inhibition de la synthèse protéique bloque la réponse stéroïdogène aiguë.
- Le cholestérol est transféré par la protéine StAR à travers l'espace intermembranaire jusqu'à la membrane interne = 1er goulot d'étranglement.
- Le passage entre les membranes externe et interne est particulièrement contraignant sur le plan énergétique et biophysique; StAR accélère ce flux lorsque la cellule reçoit un signal stéroïdogène.

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

En résumé:



- La StAR est synthétisée dans le cytosol sous forme de précurseur de 37 kDa. Après activation par PKA, elle rejoint la membrane externe mitochondriale.
- VDAC1, canal anionique de la membrane externe, participe à l'ancrage/l'interaction fonctionnelle de StAR.
- TSPO est une protéine de 18 kDa de la membrane externe mitochondriale, historiquement présentée comme un partenaire de StAR/VDAC1mais son rôle exact est controversé.
- Le cholestérol atteint ensuite la membrane interne, où CYP11A1 le convertit en prégnénolone.

StAR n'est donc pas une protéine mitochondriale!
elle est codée par le génome nucléaire,
transcrite dans le noyau et traduite dans le
cytosol, avant son import mitochondrial.

Abréviations :

- **Ch : cholestérol**
- **P5 : prégnénolone**
- **DAG : diacylglycérol**
- **CE : ester de cholestérol**
- **PC : phosphatidylcholine.**
- **VDAC:voltage-dependent anion channels ou porines mitochondriales**

Int J Mol Sci. 2022 Oct 11;23(20):12115.doi: 10.3390/ijms232012115
Role of STAR and SCP2/SCPx in the Transport of Cholesterol and Other Lipids Melanie Galano , Sathvika Venugopal , Vassilios Papadopoulos

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Actions des hormones LH et T3 sur la protéine StAR

Rôles de l'hormone hypophysaire LH

- La LH se fixe au récepteur LHCGR (couplé aux protéines G) exprimé par les cellules de la thèque interne, de la granulosa et des cellules lutéales.
- LHCGR active une cascade moléculaire qui finalement transforme l'ATP en AMPc. L'AMPc active la protein kinase A (PKA), signal dominant de l'induction de StAR dans les gonades.

Mol Hum Reprod. 2009 Mar 25;15(6):321-333.
Regulation of the steroidogenic acute regulatory protein gene expression: present and future perspectives
Pulak R Manna 1,†, Matthew T Dyson 1,†, Douglas M Stocco 1,1

Rôles de l'hormone thyroïdienne T3

- Augmente surtout l'expression transcriptionnelle du gène StAR
- Accroît secondairement la quantité de protéine StAR et le flux de cholestérol vers la membrane interne mitochondriale.

J Biol Chem. 1999 Feb 26;274(9):5909-18. doi: 10.1074/jbc.274.9.5909.
Molecularmechanisms of thyroid hormone-stimulatedsteroidogenesis in mouse leydigtumor cells. Involvement of the steroidogenic acute regulatory (StAR) protein
P R Manna 1, M Tena-Sempere, I T Huhtaniemi

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

Coopération entre la FSH et la LH dans la stéroïdogenèse ovarienne

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

1) Les cellules de la thèque interne (Sous le contrôle de la LH)

- Action : La LH se lie à ses récepteurs sur les cellules de la thèque externe et interne et active la voie de l'AMPc/PKA. Cette activation stimule fortement l'expression du gène CYP11A1
- Résultat : La thèque synthétise des androgènes (principalement l'androstènedione et la testostérone).
- Les cellules de la thèque sont dépourvues de l'enzyme aromatase et ne peuvent pas convertir ces androgènes en œstrogènes.

2) Les cellules de la granulosa (Sous le contrôle de la FSH)

- Action : Les androgènes produits par la thèque diffusent à travers la membrane basale jusqu'aux cellules de la granulosa.
- Effet FSH : La FSH se lie à ses récepteurs sur la granulosa et active également la voie de l'AMPc/PKA. Cette activation stimule fortement l'expression du gène de l'aromatase (CYP19A1).
- Résultat : L'aromatase convertit les androgènes de la thèque en œstradiol, indispensables à la maturation folliculaire et à la préparation de l'endomètre.

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

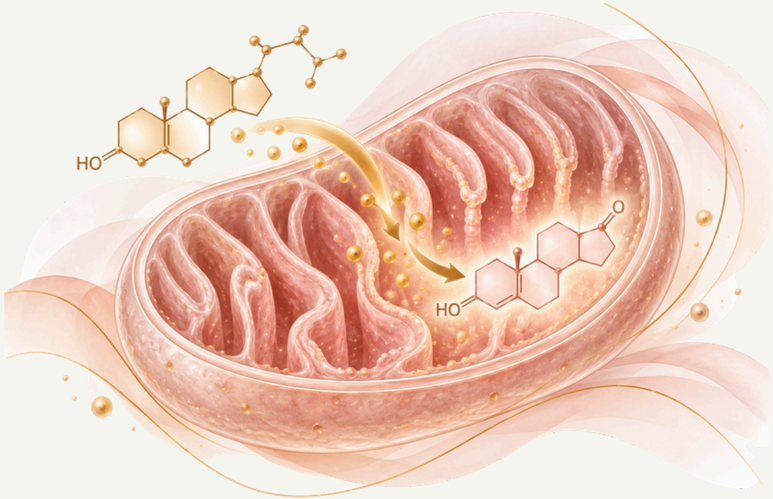
3ème étape: Synthèse de la prégnénolone

Conversion du cholestérol en prégnénolone par CYP11A1 ou P450scc (= Side Chain cleavage Cholesterol) ou desmolase

Cette enzyme est localisée dans la membrane interne mitochondriale, avec ses deux partenaires de transfert d'électrons (ferredoxine réductase et ferredoxine).

Cette étape détermine la capacité globale de stéroïdogenèse et joue le rôle de régulateur "chronique" de la production hormonale.

La mitochondrie est donc le « thermostat" de la synthèse des stéroïdes car la prégnénolone est le substrat pivot qui sera orienté vers les séries C21 (progestatifs, gluco-/minéralo-corticoïdes) ou C19/C18 (androgènes, estrogènes) selon l'ensemble enzymatique exprimé.



© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

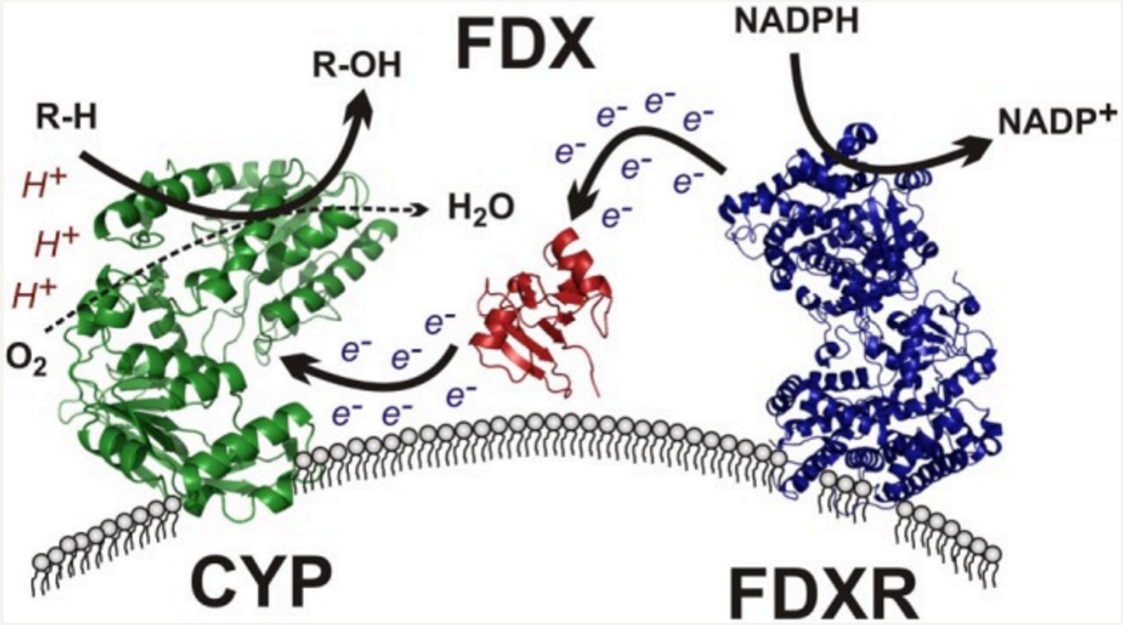
LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Pourquoi mitochondrie et stéroïdogenèse?

La mitochondrie est l'organite unique et logique pour intégrer à la fois le statut énergético-métabolique et la production hormonale:

Le CYP 11A1 ou CYTP450scc reçoit ses électrons via la ferredoxine réductase et la ferredoxine, elles-mêmes alimentées par les flux de NADPH et la machinerie redox mitochondriale.

Ce couplage fait que la capacité stéroïdogénique est liée à l'état bioénergétique de la mitochondrie.
Dans la matrice mitochondriale, il existe deux isoformes de l'isocitrate déshydrogénase qui transforme l'isocitrate en α-cétoglutarate : **IDH3**, qui est strictement dépendante du NAD^+ (générant du NADH) et **IDH2** qui fonctionnent avec du $NADP^+$ et fabriquent du NADPH.



substrat stéroïdien+O2+NADPH → produit hydroxyle´+H2O+NADP+

Front Endocrinol . 2016 Jul 29;7:106.
Adrenal Mitochondria and Steroidogenesis: From Individual Proteins to Functional Protein Assemblies
Andrew Midzak, Vassilios Papadopoulos

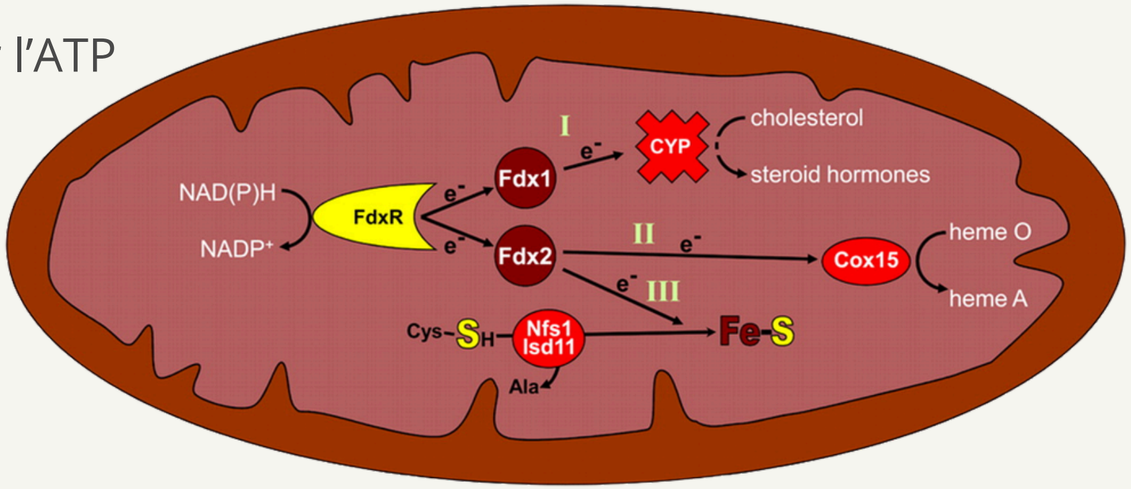
© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

L'importance des ferrédoxines mitochondriales

- Il existe 2 ferrédoxines (FDX1 et 2) qui sont des petites protéines redox à centre fer-soufre [2Fe"–" 2S]qui sert de navette d'électrons.
- La FDX1 alimente surtout des enzymes mitochondriales spécialisées dans la stéroïdogenèse et notamment les cytochromes P450.
- Ce système est donc distinct du trajet destiné à fabriquer l'ATP

La mitochondrie a besoin de fer pour fabriquer et entretenir les hèmes de l'hémoglobine et des complexes de la chaine respiratoire, les cytochromes et les clusters fer-soufre.



Les deux ferrédoxines mitochondriales remplissent trois rôles distincts:

- **Fdx1 catalyse spécifiquement des réactions centrales à la stéroïdogenèse**
- **Fdx2 est impliqué dans la formation de l'hème A et la biogenèse des protéines Fe/S**

Biochemistry
Humans possess two mitochondrial ferredoxins, Fdx1 and Fdx2, with distinct roles in steroidogenesis, heme, and Fe/S cluster biosynthesis
Alex D. Sheftel, Oliver Stehling, Antonio J. Pierik
June 14, 2010 107March 31, 2010) (26) 11775-11780

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Un point clé: NADPH versus ATP

Les enzymes P450 qui fabriquent ou transforment les stéroïdes réalisent des réactions d'hydroxylation. Le réducteur requis est le NADPH.

La voie des pentoses phosphates génère principalement le NADPH cytosolique pour les P450 du REL, la synthèse lipidique, la production de cholestérol et les systèmes antioxydants cellulaires.
Dans la mitochondrie, CYP11A1/P450scc transforme le cholestérol en prégnénolone, grâce aux électrons transmis depuis le NADPH mitochondrial via la ferredoxine réductase et la ferredoxine.
Dans le REL, les CYP17A1, CYP19A1/aromatase, CYP21A2, reçoivent eux aussi leurs électrons du NADPH, via la NADPH-cytochrome P450 réductase.
le REL ne consomme pas spécifiquement de l'ATP pour chaque hormone produite. Les P450 du REL utilisent directement le NADPH.

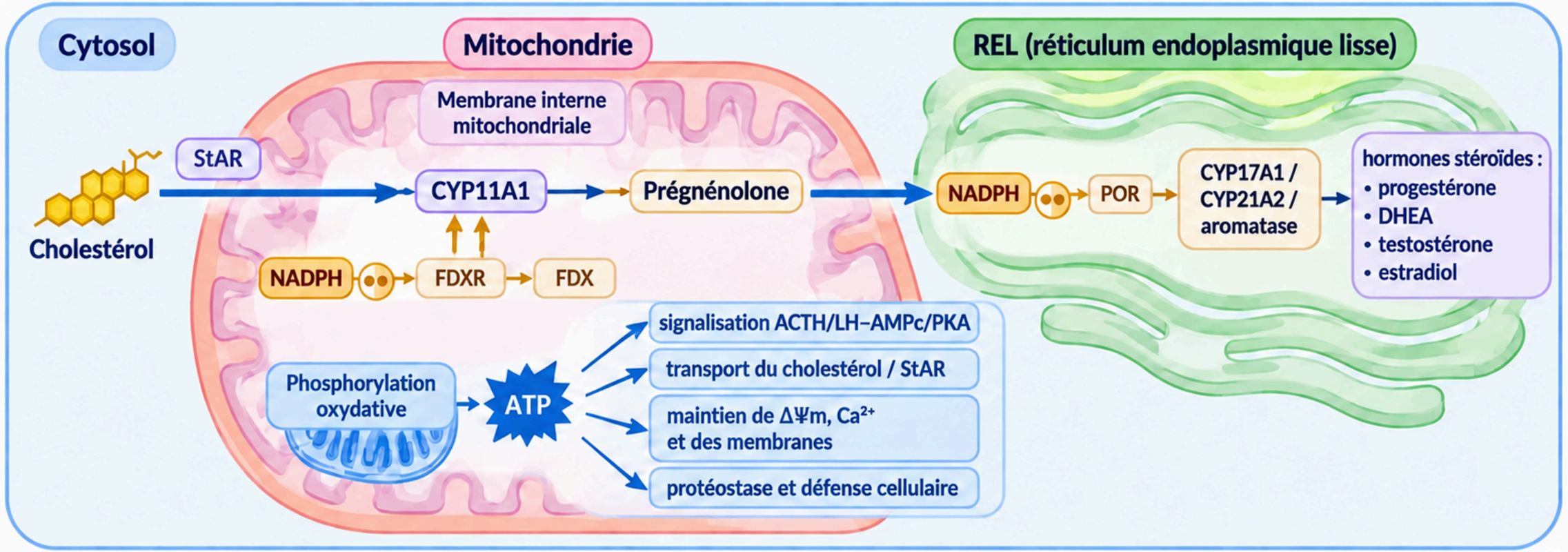
Dans les cellules stéroïdogènes, l'intégrité du potentiel de membrane mitochondrial, de la synthèse mitochondriale d'ATP et du pH mitochondrial est nécessaire à la réponse stéroïdogène.

L'ATP intervient de façon indirecte mais essentielle dans :

- L'activation des récepteurs LH/ACTH, AMPc, PKA et phosphorylation de protéines impliquées dans la réponse stéroïdogène.
- La mobilisation du cholestérol depuis les gouttelettes lipidiques.
- Le trafic intracellulaire et l'entretien des membranes, particulièrement important pour acheminer le cholestérol vers la membrane interne mitochondriale.
- Le maintien des gradients ioniques, de l'homéostasie calcique.
- Le renouvellement protéique, la biogenèse mitochondriale et la défense antioxydante.

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

ATP et NADPH dans la stéroïdogenèse : rôles complémentaires



= ATP

= NADPH

Le NADPH fournit directement les électrons aux cytochromes P450. L'ATP soutient indirectement la stéroïdogenèse en maintenant les fonctions cellulaires et mitochondriales.

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

4ème étape: rôles importants des MAM

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Des données récentes montrent qu'environ 5 à 20 % de la membrane externe mitochondriale est capable de former une connexion physique très dynamique avec le Réticulum endoplasmique, maintenue à une distance de 10 à 30 nm. Ces interconnexions, appelées MAM (Membranes Associées aux Mitochondries), constituent une structure relativement conservée chez les cellules eucaryotes et jouent un rôle crucial dans les échanges de matériel entre les mitochondries et le RE, contribuant ainsi au maintien de l'homéostasie cellulaire.

Les divers rôles des MAM dans la régulation cellulaire:

- transmission rapide des signaux calciques (Ca^{2+}) entre le RE et les mitochondries.
- transfert de lipides **et de la prégnénolone** entre le réticulum endoplasmique (RE) et les mitochondries,
- carrefour entre 3 réponses au stress cellulaire (= régulation de l'autophagie et de l'apoptose et la signalisation de l'inflammasome).
- régulation de la forme et la motilité mitochondriale .

= les MAM ont un rôle central dans la communication inter-organites et agissent comme un véritable centre logistique et bioénergétique de la stéroïdogenèse

Cells. 2024 Mar 16;13(6):523. Steroidogenesis Upregulation through Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Membranes and Mitochondrial Dynamics in Rat Testes: The Role of D-Aspartate
Debora Latino , Massimo Venditti, Sara Falvo1, Giulia Grillo, Alessandra Santillo, Imed Messaoudi , Mariem Ben Rhoum

Biochim Biophys Acta. 2014 Oct;1843(10):2253-62.
New functions of mitochondria associated membranes in cellular signaling
Alexander R van Vliet , Tom Verfaillie , Patrizia Agostinis

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

5ème étape: Le réticulum endoplasmique lisse

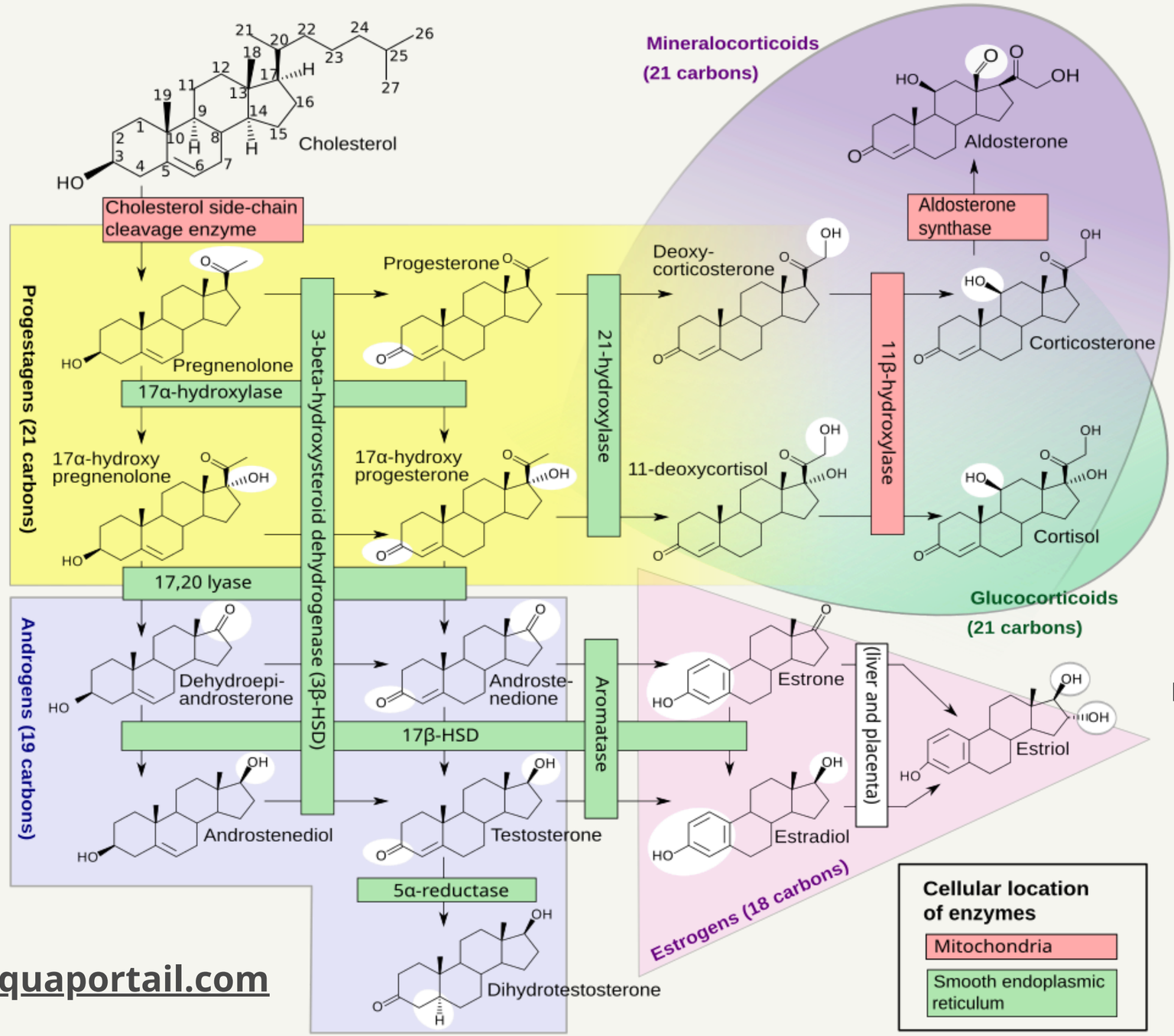
Le réticulum endoplasmique lisse (REL) est l'autre grande plateforme de la stéroïdogenèse, complémentaire de la mitochondrie : la mitochondrie initie la voie par la production de prégnénolone, et le REL effectue la majorité des transformations intermédiaires nécessaires aux hormones finales.

Ses rôles essentiels

1. Produire et organiser le cholestérol. Le REL assure la synthèse de novo du cholestérol, son incorporation dans les membranes, son estérification et son stockage indirect dans les gouttelettes lipidiques.
2. Assurer la plupart des conversions enzymatiques. Après la formation mitochondriale de prégnénolone, celle-ci rejoint le REL. Les enzymes spécifiques du REL transforment les précurseurs en progestérone, androgènes ou œstrogènes.
3. Créer une coopération étroite avec la mitochondrie. Les produits font des allers-retours entre REL et mitochondrie. Des intermédiaires issus du REL retournent ensuite à la mitochondrie pour certaines étapes terminales, notamment celles catalysées par CYP11B1 (cortisol) ou CYP11B2 (aldostérone) dans la surrénale.

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule



Dans la stéroïdogenèse surrénalienne, le transport et le trajet aller-retour du REL vers la mitochondrie des intermédiaires (Déoxycorticostérone et 11-déoxycortisol est incomplétement élucidé.

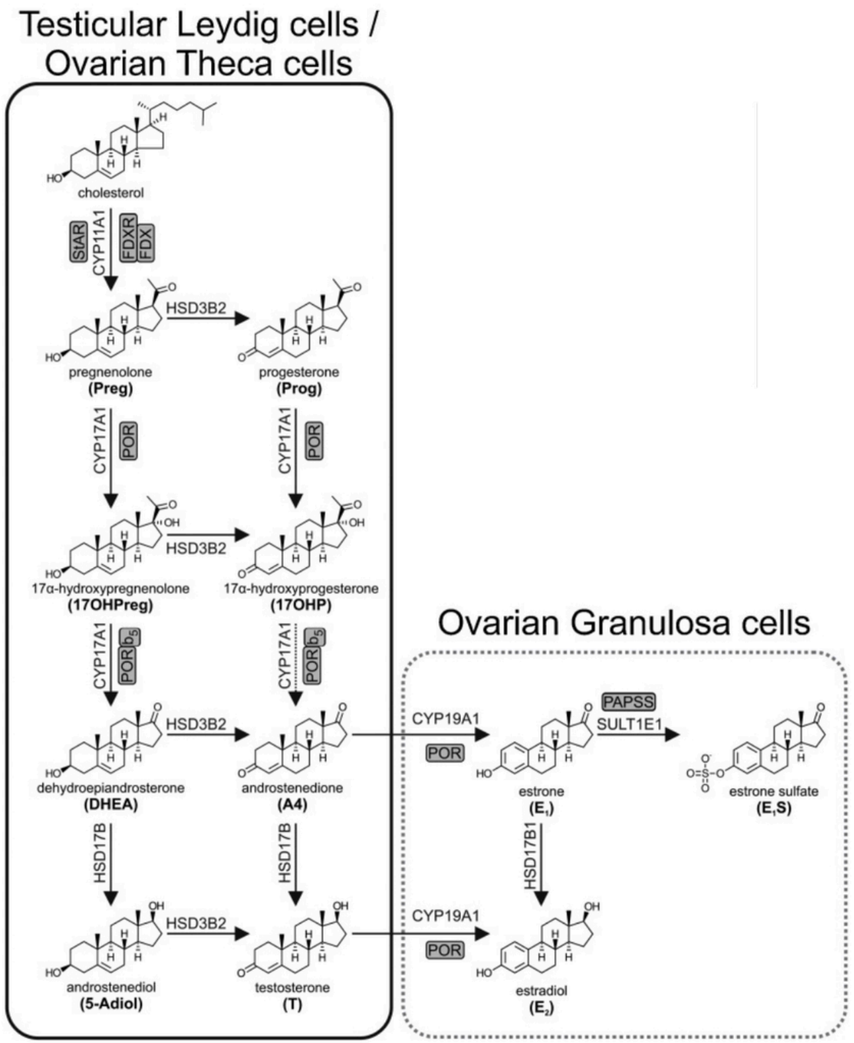
L'aromatase est un CYTP450, codée par le gène CYP19A1 qui se trouve chez la femme dans les ovaires, le tissu adipeux, le placenta, le cerveau et la peau. Elle est située dans le réticulum endoplasmique, et non dans les mitochondries.

www.aquaportail.com

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

Quelques points à retenir

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule



La progestérone est à la fois une molécule carrefour:
= base de la synthèse des androgènes (sauf la DHEA) et des œstrogènes.
Mais aussi une hormone active de protection:
= nidation, endomètre, grossesse

Le cytochrome CYP17A1 est le « grand aiguilleur » de la stéroïdogenèse qui permet la transformation de la progestérone en androgènes

Rôle important de la LH qui stimule le CYP17A1 (en synergie avec l'insuline) mais aussi la protéine StAR

Toute cette stéroïdogenèse n'a pas besoin d'ATP mitochondrial mais bien d'un transfert d'électron provenant du NADPH cytosolique

POR = NADPH-cytochrome P450 réductase

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026



LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

DEUXIÈME PARTIE

LA PÉRIMÉNOPAUSE

L'IMPACT DE LA CHUTE DES OESTROGÈNES SUR LES MITOCHONDRIES

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

Définition de la périménopause

LABORATOIRE ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

- Phase de transition hormonale précédant la ménopause (≈ 3–8 ans)
- Caractérisée par une variabilité des sécrétions ovariennes

Physiopathologie :

- Déclin progressif de la réserve ovarienne
- Cycles de plus en plus anovulatoires = variabilité des cycles
- Insuffisance lutéale (↓ progestérone) = hyper-oestrogénémie relative
- Fluctuations marquées des œstrogènes plutôt que déficit

Bref: période de chaos et yoyo oestrogénique!...

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Pourquoi Péri- et postménopause?

Les 4 grands mystères de l'ovaire

L'ovaire féminin est un organe paradoxal :
il naît avec un capital immense,
en détruit l'essentiel,
sélectionne une minorité infime,
puis s'éteint selon une temporalité
relativement précise

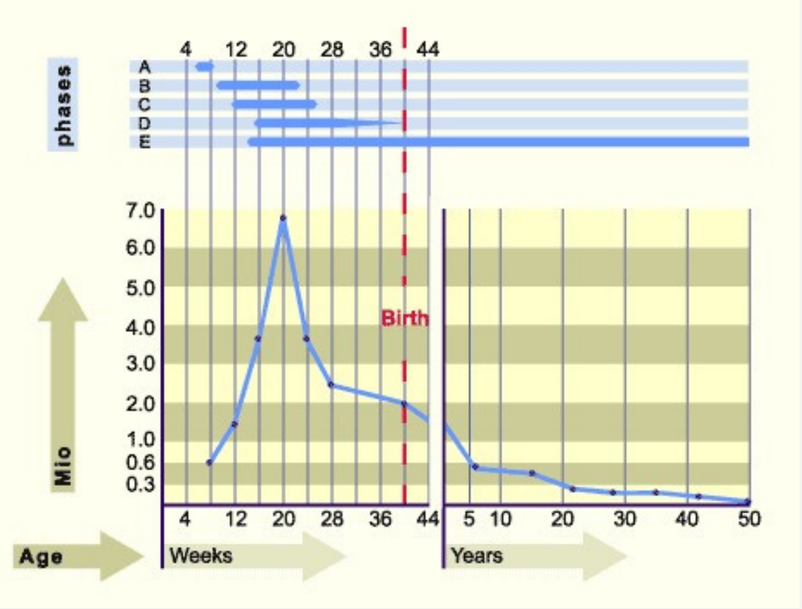
© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Premiere mystère

La réserve ovarienne humaine atteint son maximum pendant la vie fœtale, puis décline continuellement jusqu'à la ménopause par atrésie folliculaire massive.

Pourquoi produire autant de follicules avant la naissance, si la grande majorité ne sera jamais ovulée ?

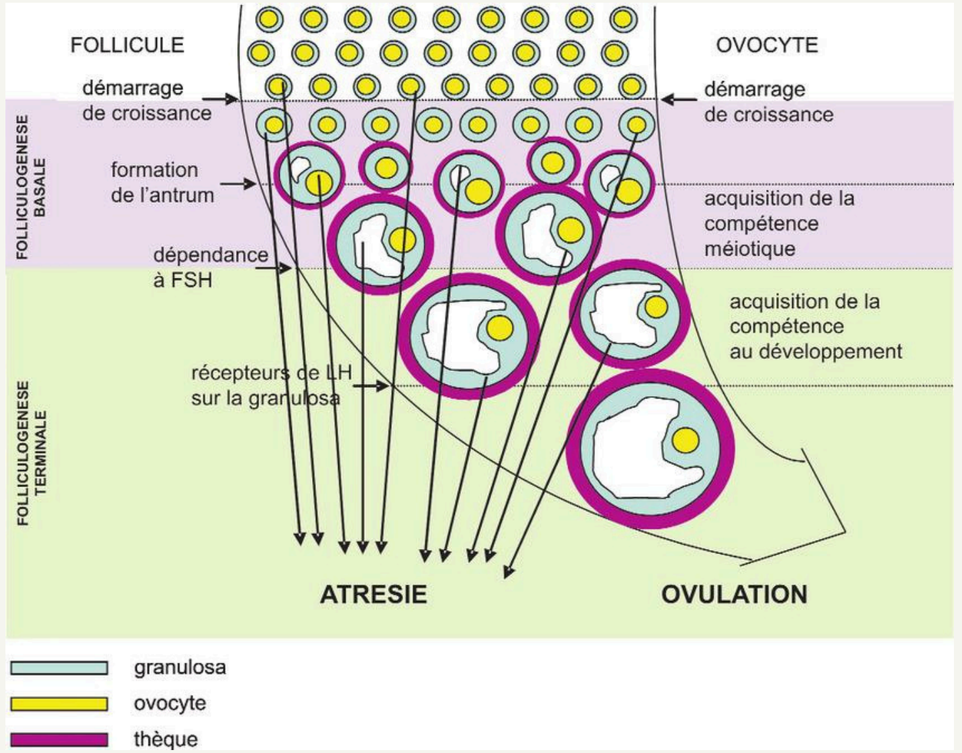


© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Deuxième mystère

Pourquoi l’ovaire élimine-t-il massivement ses propres follicules par atrésie, comme s’il pratiquait un tri implacable de la qualité ?

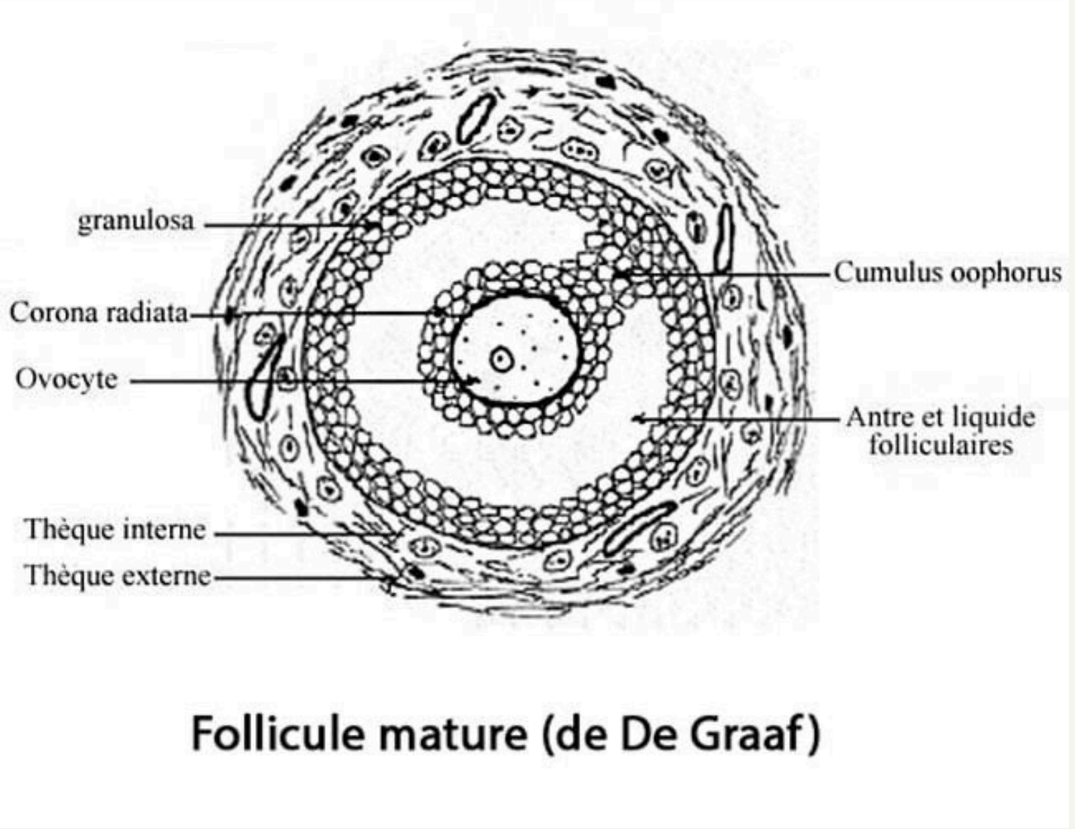


© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Troisième mystère

Pourquoi la sélection folliculaire est-elle si stricte, ne laissant mûrir qu'un seul follicule dominant à chaque cycle ?



Follicule mature (de De Graaf)

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026



LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Quatrième mystère

Pourquoi ce capital reproductif s’épuise-t-il de façon progressive et inéluctable, jusqu’à la ménopause ?

- Derrière ces mystères ovariens, il y a probablement une vérité plus profonde : l’ovaire ne protège pas seulement la fécondité, il protège la qualité biologique du vivant, et cette exigence dépend intimement de la mitochondrie.

- La périménopause n’est pas seulement une chute hormonale, c’est aussi une période de reprogrammation métabolique où la baisse des œstrogènes désorganise la bioénergétique mitochondriale, la sensibilité à l’insuline et l’équilibre redox.

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

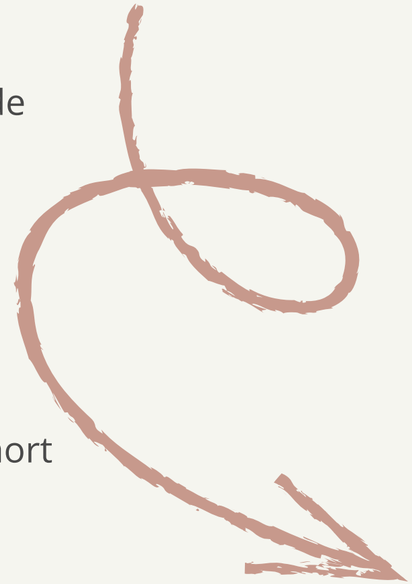
LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Nouvelles hypothèses de l'atrésie folliculaire

La théorie unique de la simple apoptose est dépassée mais **l'apoptose reste le mécanisme majeur**, particulièrement bien documenté dans les cellules de la granulosa. Le cytochrome c permet d'assembler l'apoptosome, qui active la caspase-9.

Trois nouveaux scénarios possible d'un même processus pour la compréhension de l'atrésie ovarienne:

1) La ferroptose: la mitochondrie contribue à rendre la cellule ferroptotique
- accumulation de fer redox-actif (= catalyseur par la réaction de Fenton) et de peroxydes lipidiques qui dépasse la capacité de défense antioxydante de la cellule, notamment le système cystine–glutathion–GPX4 (= bouclier protecteur).
- Conséquences: agression des cellules de la granulosa et des mitochondries = perte de l'intégrité membranaire et mort cellulaire.



2) La pyroptose : le signal qui active ce système peut provenir d'une mitochondrie lésée
- 'activation de l'inflammasome provoque l'activation de caspase-1,
- clivage des gasdermines, la formation de pores membranaires qui conduit à la libération de médiateurs inflammatoires = mort cellulaire inflammatoire

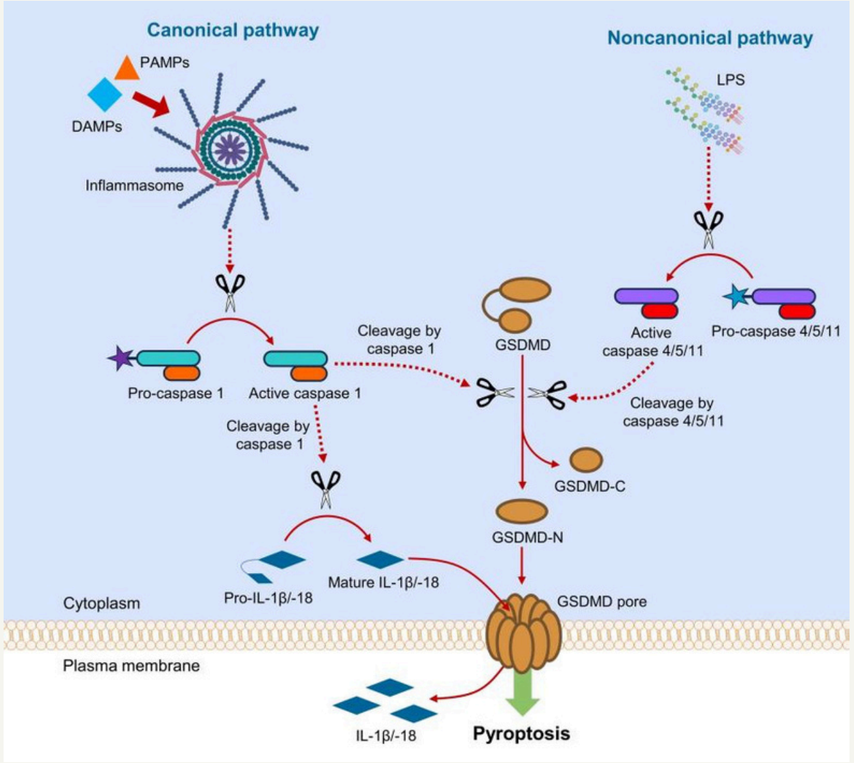
3) La fibrose correspond à une accumulation persistante et mal régulée de MEC, notamment collagènes I et III, avec activation des fibroblastes et rigidification du cortex/stroma = rigidité accrue et altération des échanges intercellulaires

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Nouvelles hypothèses de l'atrésie folliculaire

Le destin folliculaire dépend des signaux hormonaux, du métabolisme, de l'état redox et de l'environnement inflammatoire. Les mitochondries participent à cet équilibre.
Selon le contexte, elles peuvent engager l'apoptose, favoriser ou freiner la ferroptose, ou alimenter les signaux inflammatoires conduisant à la pyroptose.



Beyond apoptosis: evidence of other regulated cell death pathways in the ovary throughout development and life
Jessica M Stringer , Lauren R Alesi , Amy L Winship , Karla J Hutt
Human Reproduction Update, Volume 29, Issue 4, July-August 2023

Adv Immunol. 2023 Apr 11;158:75-106.
Regulation of gasdermins in pyroptosis and cytokine release
Sai Li , Syrena Bracey , Zhonghua Liu , Tsan Sam Xiao

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Première question: une meilleure santé peut-elle contribuer à une ménopause plus tardive ?

L'étude qui soutient le plus directement une tendance vers une ménopause plus précoce
Leone, Brown et Gemmill — BMJ Global Health, 2023
Cette analyse porte sur 302 enquêtes standardisées réalisées entre 1986 et 2019 dans 76 pays à revenu faible ou intermédiaire.

Région	Ménopause avant 40 ans : 2019	Ménopause entre 40 et 44 ans : 1986 → 2019
Asie du Sud et du Sud-Est	3,6% → 5,6%	6,0% → 9,5%
Afrique subsaharienne	3,7% → 4,7%	5,5% → 6,4%

Biol Reprod . 2015 Apr 22;92(5):130.
Dynamics of the Ovarian Reserve and Impact of Genetic and Epidemiological Factors on Age of Menopause1
Emanuele Pelosi , Eleanor Simonsick

L'environnement influence effectivement l'âge de la ménopause.
Le tabagisme est l'un des facteurs les mieux établis de ménopause plus précoce, avec un effet moyen de l'ordre d'un an dans de nombreuses études.
Un niveau socioéconomique plus élevé est généralement associé à une ménopause un peu plus tardive
De meilleures conditions de vie peuvent enlever des accélérateurs, sans supprimer le processus de fond.

Les mitochondries, le stress oxydatif et l'inflammation participent au vieillissement ovarien et peuvent interagir avec les dommages de l'ADN, la survie des follicules et la qualité ovocytaire.
Mais ils **ne constituent pas une explication unique** : le capital folliculaire initial, les facteurs génétiques et les mécanismes de réparation et de contrôle cellulaire jouent également un rôle majeur.

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Deuxième question: les nutraceutiques ont-ils un effet sur le ralentissement du vieillissement ovarien?

1. Maintenir plus longtemps une partie des follicules primordiaux dans leur état quiescent : **inhibition relative de la voie mTOR** pourrait ralentir le recrutement et donc préserver le stock.
2. La voie mitochondriale : surtout orientée vers la qualité de l'ovocyte: le plus étudié est le coenzyme Q10.
3. **NAD+ et ses boosters (NMN et NR)**: amélioration de la fonction mitochondriale et la qualité ovocytaire. Les mécanismes envisagés comprennent le métabolisme énergétique, les sirtuines et la réparation de l'ADN.
4. GPX4 comme un acteur potentiel du lien entre vieillissement ovarien et ferroptose; chez la souris, la **ferrostatine-1**, un inhibiteur de la ferroptose, a partiellement atténué les effets du cyclophosphamide sur la réserve folliculaire et les résultats ovocytaires. Mais cette étude ne démontre pas qu'une supplémentation en **sélénium, glutathion ou NAC** retarde la ménopause chez la femme.

Medicina (Kaunas). 2026 Jan 13;62(1):157.
Reproductive Longevity: Innovative Approaches Beyond Hormone Replacement Therapy
Nida Jugulytė , Daiva Bartkevičienė

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Pourquoi une femme en périménopause peut-elle présenter simultanément :

FATIGUE

BAISSE DE PERFORMANCE PHYSIQUE



TROUBLES DU SOMMEIL

ANXIÉTÉ



BROUILLARD COGNITIF

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Relation mitochondrie - œstrogènes

Les 5 fonctions essentielles de la mitochondrie:

- Fournisseur d'énergie (ATP)
- Régulation du stress oxydatif
- Homéostasie du calcium
- Apoptose et mitophagie
- Régulation de l'inflammation

Les 4 actions essentielles de l'œstradiol sur la mitochondrie:

- Soutient l'expression et l'activité de plusieurs complexes de la chaîne respiratoire
- Agit sur les systèmes antioxydants et des voies comme AMPK, PGC-1alpha
- Agit sur la biogenèse mitochondriale et la mitophagie
- Agit sur la dynamique fusion/fission

Signal transduction and targeted therapy 11 June 2025
Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances
Xieyang Xu, Yan Pang ,Xianqun Fan

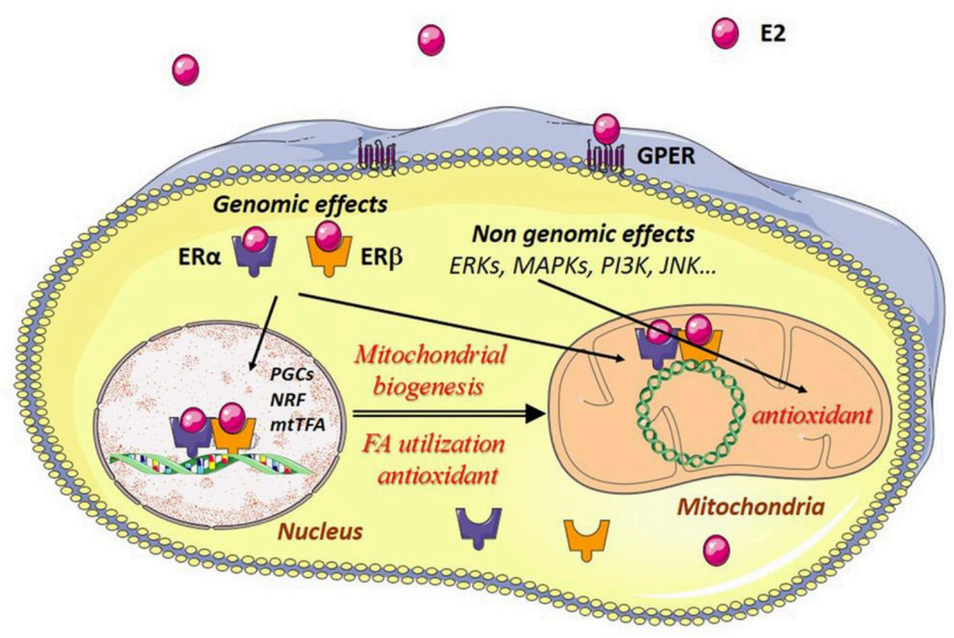
L' œstradiol favorise une homéostasie mitochondriale dynamique = agit comme un contrôle de qualité mitochondrial.

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Récepteurs œstradiol - mitochondries

Les récepteurs ERα et ERβ ne sont pas exclusivement nucléaires : ils ont aussi été détectés dans les mitochondries.



Mitochondrial localization of ERα and ERβ in human MCF7 cells
Authors: Jin Q. Chen, Michael Delannoy, Carol Cooke, and James D. Yager
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism Volume 286, 2003

Effets génomiques nucléaires (lents):
E2 lié à ERα ou ERβ agit comme régulateur transcriptionnel. Cette voie prend typiquement des heures à jours car elle dépend de la transcription puis de la synthèse protéique.
PGCs : essentiellement PGC-1α/PGC-1β, coactivateurs clés du programme de biogenèse mitochondriale.
NRF : intervient dans la biogenèse mitochondriale
mtTFA : facteur mitochondrial indispensable à la réplication, à la stabilité et à la transcription de l'ADN mitochondrial.

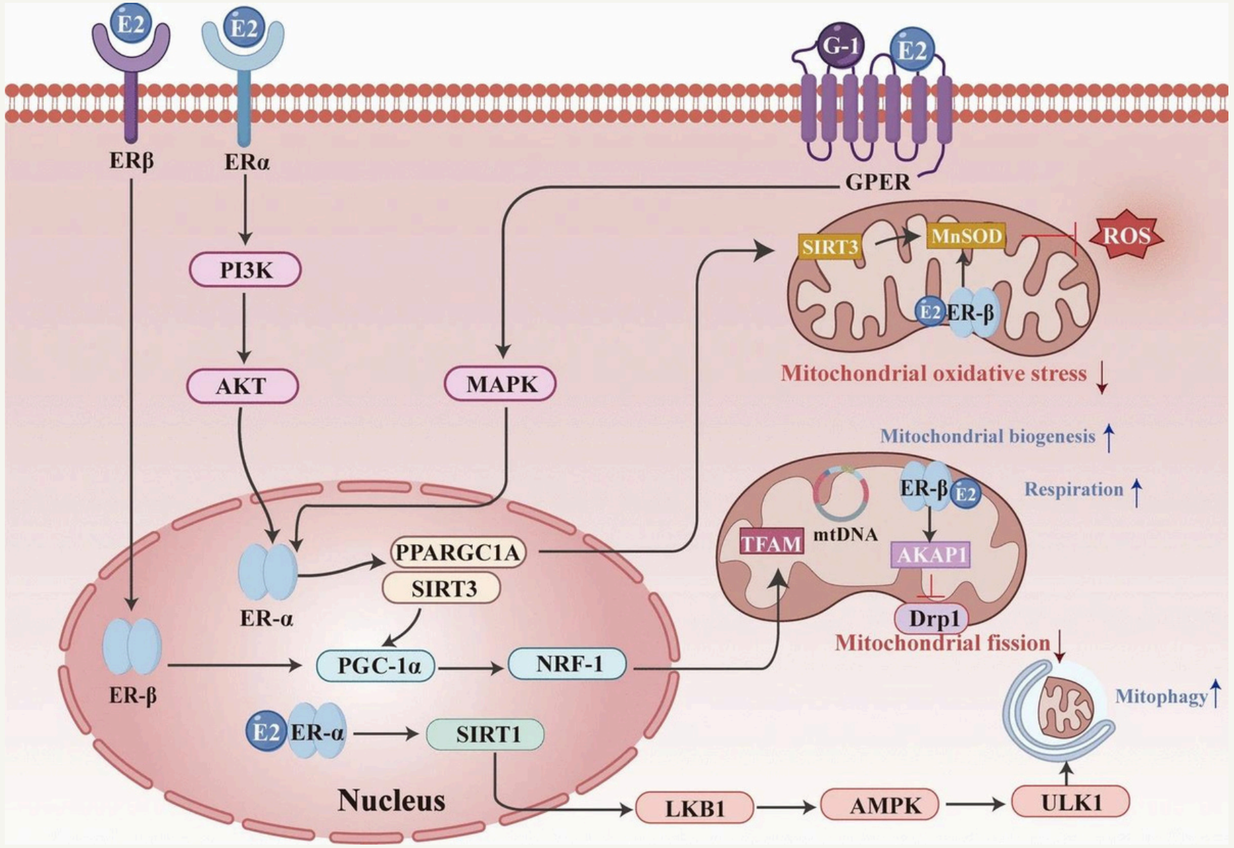
Effets non génomiques (rapides)
E2 lié au GPER ou à des pools membranaires d'ERα/ERβ active rapidement des cascades de signalisation : ERK, MAPK, PI3K/Akt et JNK

L'oestradiol reprogramme la masse mitochondriale et son renouvellement et stimule sa chaîne respiratoire, ses défenses antioxydantes et ses signaux de survie par des voies génomiques et non génomiques.

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Régulation de la fonction mitochondriale et du cycle de vie mitochondrial par les œstrogènes



Cellular and Molecular Neurobiology (2025) 45:68
The Role of Estrogen in Mitochondrial Disease
Xi Huang· Cun-Hui Pan · Fei Yin · Jing Peng· Li Yang

L'oestradiol maintient l'homéostasie mitochondriale

L'oestradiol (E2) et leurs récepteurs (ERα, ERβ, GPER) régulent la fonction mitochondriale via les voies PI3K-AKT et MAPK, affectant des facteurs comme PPARGC1A, PGC-1α et SIRT1

Conséquences:

- E2 réduit le stress oxydatif et la fission mitochondriale.
- E2 favorise la biogenèse et la mitophagie.

© Oronalys– Dr Jean-Louis Pestiaux – 2026

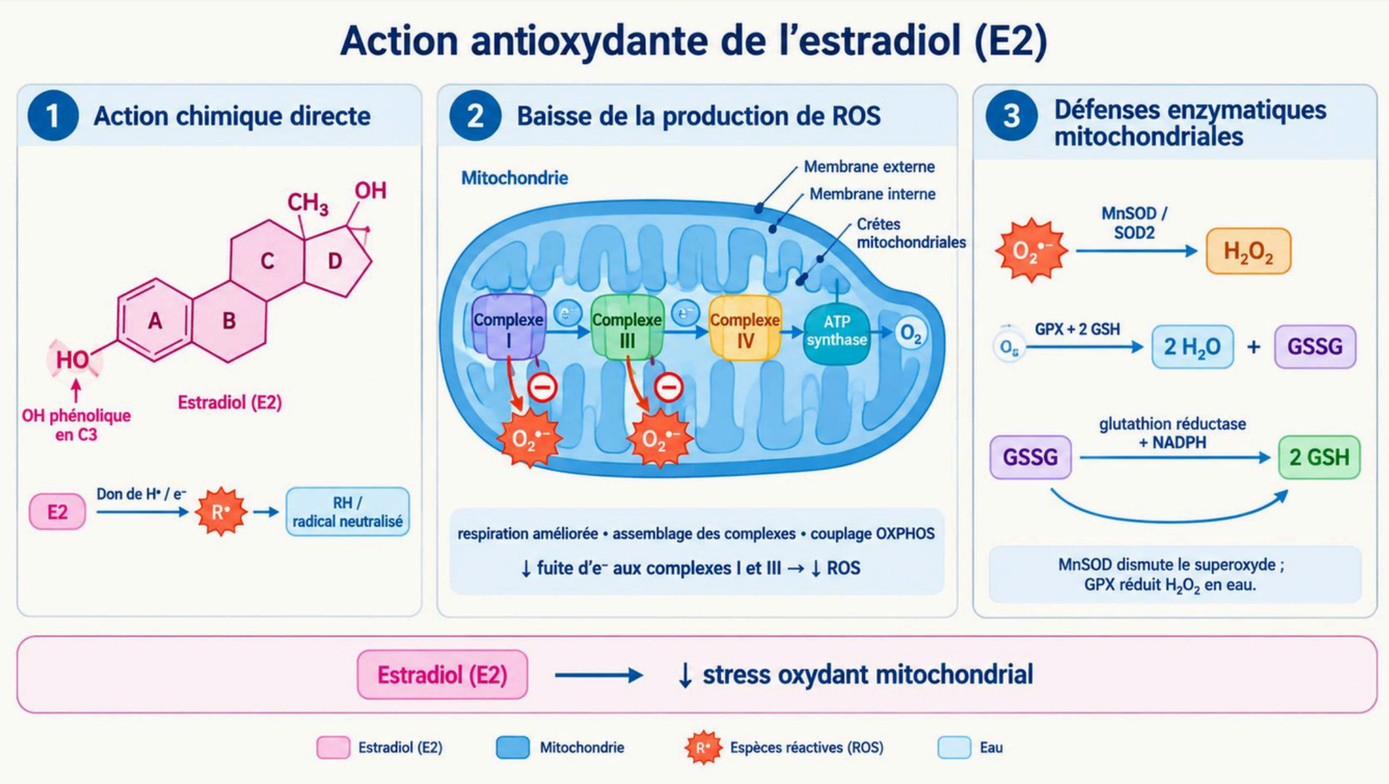
LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Œstradiol et action antioxydante

1. Action chimique directe
La structure de l'œstradiol comprend un groupement hydroxyle phénolique en position C3 du cycle A. Il peut donner un hydrogène ou un électron à un radical libre.

2. Baisse de la production de ROS
Amélioration de la capacité respiratoire, de l'assemblage des complexes et du couplage OXPHOS diminue la probabilité de fuite d'électrons — principalement aux complexes I et III.

3. Activation des défenses enzymatiques
MnSOD et GPX mitochondrial (convertit le superoxyde en H_2O_2).



En donnant un électron à un radical libre destructeur (comme les dérivés réactifs de l'oxygène), l'œstradiol « neutralise » ce radical. C'est pourquoi les œstrogènes ont des propriétés antioxydantes naturelles qui protègent certaines cellules, notamment les neurones.

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

Les mitochondries cérébrales

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

La première cartographie moléculaire et spatiale des mitochondries dans le cerveau humain post-mortem



La densité en mitochondries est étonnamment élevée. Cela montre combien les connexions dans le cerveau suscitent de besoins énergétiques.
La matière grise, la partie centrale des neurones, concentre deux fois plus de mitochondries que la matière blanche,
Ce sont les régions du cerveau qui sont apparues le plus récemment sur l'arbre de notre évolution, notamment **le lobe frontal et le lobe pariétal, très développés chez l'être humain**, qui sont les plus riches en mitochondries.
Les régions les plus anciennes, comme le système olfactif et l'hippocampe, que nous partageons avec les crocodiles, ont une demande moins importante en énergie. Avec l'évolution et l'apparition de fonctions comme le langage, la spatialisation, ou encore la conscience, il semble que le cerveau a besoin de plus d'énergie pour fonctionner.

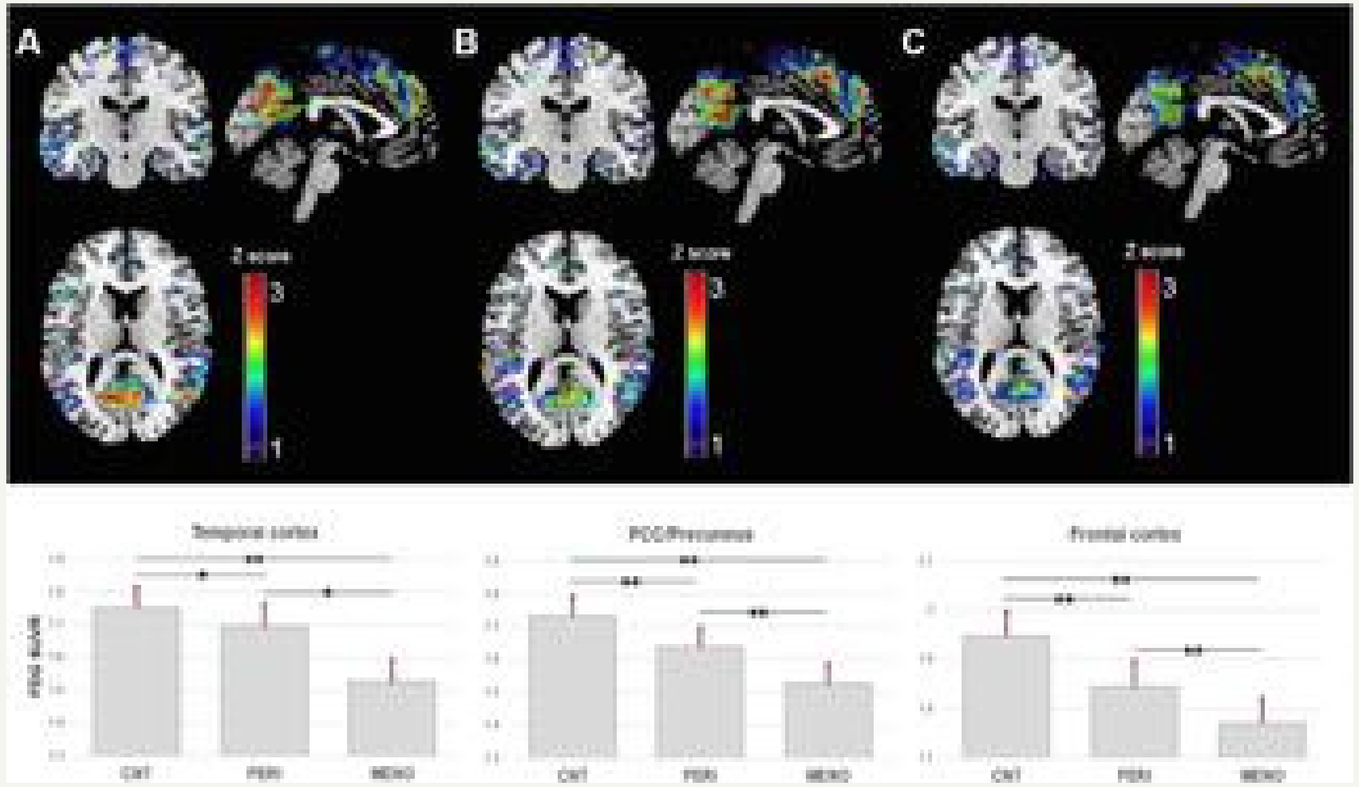
Nature. 2025 Mar 26;641(8063):749-758. doi: 10.1038/s41586-025-08740-6
A human brain map of mitochondrial respiratory capacity and diversity
Eugene V Mosharov 1,2, Ayelet M Rosenberg 1,12, Anna S Monzel 1,12, Corey A Osto 3, Linsey Stiles 3, Gorazd B Rosoklija 2,4, Andrew J Dwork 2,4,5, Snehal Bindra 1, Alex Junker 1, Ya Zhang 6, Masashi Fujita 6, Madeline B Mariani 2,4, Mihran Bakalian 2,4, David Sulzer 1,2,7, Philip L De Jager 6, Vilas Menon 6, Orian S Shirihai 3, J John Mann 2,4, Mark D Underwood 2,4, Maura Boldrini 2,4, Michel Thiebaut de Schotten 8,9,✉, Martin Picard

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Illustration de la diminution progressive du métabolisme énergétique cérébral au cours de la transition ménopausique.

Comparaison entre des femmes témoins, des femmes en périménopause et des femmes ménopausées.



PET-scans cérébraux, au FDG, un traceur qui reflète l'utilisation cérébrale du glucose.

Les histogrammes confirment qu'au cours de la transition ménopausique, certaines zones cérébrales semblent utiliser moins efficacement le glucose. La baisse est déjà perceptible en périménopause et devient plus nette après la ménopause. Les zones concernées participent à la mémoire, à l'attention et aux fonctions exécutives : cela fournit une base biologique possible au brouillard mental souvent rapporté par les femmes.

MosconiL, BertiV, QuinnC, McHughP, PetrongoloG, et al. (2018) Correction: Perimenopause and emergence of an Alzheimer's bioenergetic phenotype in brain and periphery. PLOS ONE 13(2): e0193314.

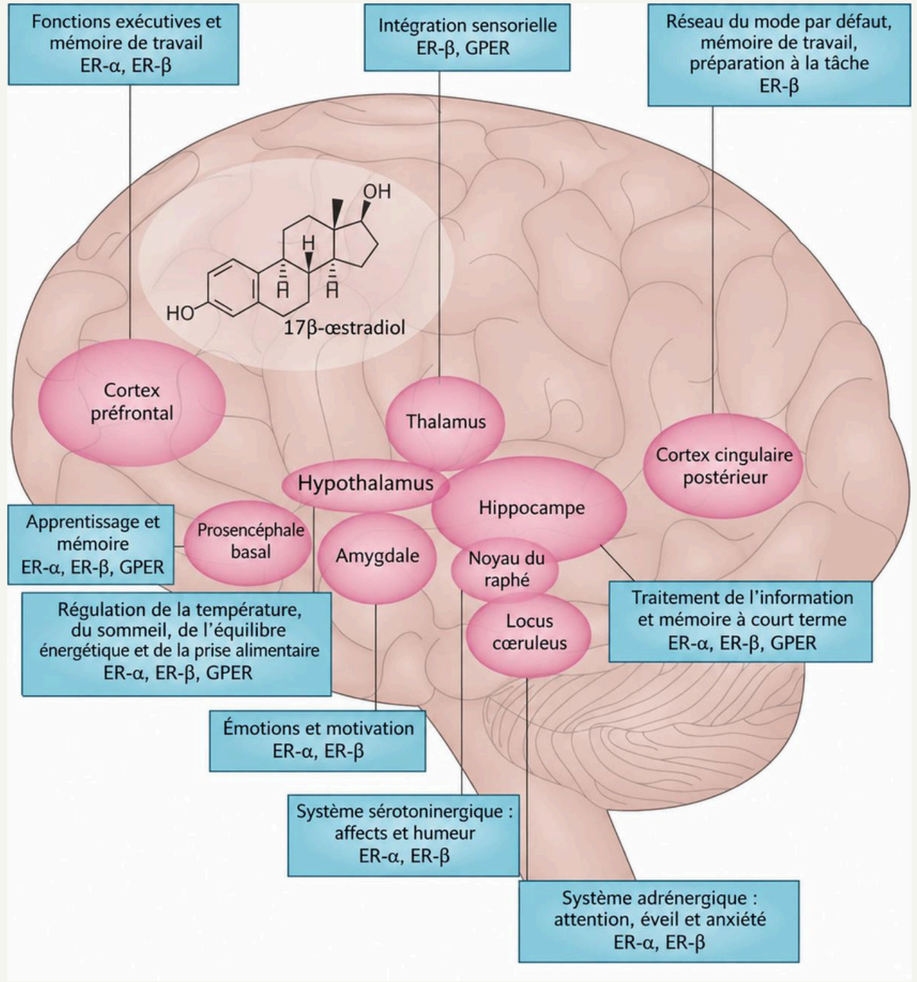
© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

Lien œstrogènes - ER - mitochondries cérébrales

LABORATOIRE ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

L’estradiol agit sur plusieurs leviers cérébraux pertinents :

- Il soutient l’entrée et l’**utilisation du glucose**, principal carburant du cerveau.
- Il stimule la **respiration mitochondriale** et la synthèse d’ATP, l’énergie immédiatement utilisable par les neurones.
- Il aide à **réguler le calcium intracellulaire**, indispensable à la communication entre neurones, mais potentiellement délétère s’il est mal contrôlé.
- Il renforce les **défenses antioxydantes** et limite la production excessive de radicaux libres.
- Il participe à la **plasticité synaptique** : autrement dit, la capacité des circuits cérébraux à consolider un apprentissage ou un souvenir.



Adv Pharmacol 2014 Mar 31.
Estrogen Regulation of Mitochondrial Bioenergetics: Implications for Prevention of Alzheimer’s Disease
Jia Yao , Roberta Diaz Brinton

Nat Rev Endocrinol 2023 Feb 16.
Perimenopause as a neurological transition state
Roberta D Brinton , Jia Yao , Fei Yin , Wendy J Mack , Enrique Cadenas

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Relation périménopause et mitochondries cérébrales: humeur, sommeil, cognition et « brain fog »

- **Relation oestradiol - mitochondrie :** l'estradiol soutient l'expression et l'activité de protéines de la chaîne respiratoire, la production d'ATP, les défenses antioxydantes et l'homéostasie calcique. Il agit aussi sur les circuits hippocampiques et préfrontaux impliqués dans la mémoire et les fonctions exécutives.
- **Relation mitochondrie - énergie neuronale :** le cerveau dépend fortement de l'oxydation du glucose. Quand l'efficacité mitochondriale diminue, la disponibilité d'ATP devient moins stable, notamment dans les réseaux à forte demande énergétique.
- **Relation énergie - synapse :** former, renforcer et maintenir une synapse demande beaucoup d'énergie. Un déficit bioénergétique relatif peut donc altérer la plasticité synaptique, la transmission cholinergique/dopaminergique et la performance de l'hippocampe et du cortex préfrontal.
- **Stress oxydatif, calcium et inflammation :** une mitochondrie moins efficace génère davantage de radicaux libres, tamponne moins bien le calcium et peut entretenir des signaux neuro-inflammatoire.

Front Aging Neurosci . 2017 Dec 7;9:406.
Role of Sex Hormones on Brain Mitochondrial Function, with Special Reference to Aging and Neurodegenerative Diseases
Pauline Gaignard 1,2, Philippe Liere 1, Patrice Thérond 2, Michael Schumacher 1, Abdelhamid Slama

J Endocrinol (2020) 244 (1): 53-70.
Estrogen deficiency induces memory loss via altered hippocampal HB-EGF and autophagy
Rukmani Pandey,Pallavi Shukla and all.

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

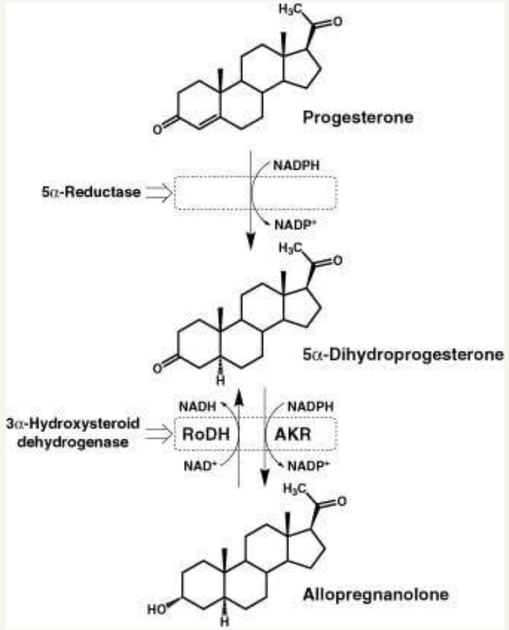
Les neurostéroïdes

- **Définition :** un neurostéroïde est un stéroïde synthétisé dans le système nerveux. Le terme « stéroïde neuroactif » est plus large : il désigne un stéroïde qui agit sur le système nerveux, même s'il a été fabriqué en périphérie.

- **Synthèse des neurostéroïdes :** la production implique certains neurones et certaines cellules gliales, avec une répartition des enzymes qui varie selon les cellules et les régions cérébrales. La mitochondrie initie la synthèse, et les transformations suivantes se font dans le REL.

- **La voie majeure : de la progestérone à l'alloprégnanolone :** c'un modulateur allostérique positif des récepteurs GABA : elle renforce leur réponse au GABA et favorise ainsi l'inhibition neuronale.

- **D'autres voies partent de la prégnénolone :** ces voies ne sont pas présentes avec la même intensité dans toutes les cellules. Cette production dépend de la région, du type cellulaire et des interactions entre cellules.Le **sulfate de prégnénolone** est un neuromédiateur essentiel des systèmes de transmission synaptique GABA-dépendant et glutamate-dépendant, ainsi que du système de neurotransmission cholinergique



J Neuroendocrinol. 2016 Feb;28(2):10.1111/jne.
Neurosteroidogenesis today: Novel targets for neuroactive steroid synthesis and action and their relevance for translational research **Patrizia Porcu , Anna M Barron , Cheryl Anne Frye**

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Relation périménopause – mitochondries et collagène

Les fibroblastes expriment ERα, Erβ et le récepteur membranaire GPER (mais aussi l'aromatase dans le REL)

Les mitochondries influencent fortement la synthèse, la maturation intracellulaire et la sécrétion du collagène dans les fibroblastes.
Une mitochondrie saine favorise une matrice dermique, tendineuse, osseuse ou conjonctive fonctionnelle ; une dysfonction mitochondriale tend à diminuer la production de collagène de qualité, à perturber sa sécrétion et à augmenter sa dégradation.

Le 17β-estradiol est un régulateur en amont de l'axe mitochondrie–fibroblaste–collagène:

- Favorisent l'activité des fibroblastes
- Soutiennent la fonction mitochondriale et le bilan redox
- Stimulent certains programmes de synthèse/maturation de matrice, et freinent sa dégradation excessive.

Leur chute déjà en périménopausique rompt donc cet équilibre : moins de collagène produit, davantage de dégradation matricielle et une réparation tissulaire moins efficace.

Front Endocrinol 2026 Mar 19;17
Estrogen signaling processes in fibroblasts: a scoping review
Neena Roy , Livio Casarini, Darya Smetanina , Shamsa Al Awar , Kornelia Zaręba

Front Physiol 2023 Nov 15;14
Mitochondrial dynamics and metabolism across skin cells: implications for skin homeostasis and aging
Ines Martic , Federica Papaccio , Barbara Bellei , Maria Cavinato

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Périménopause - mitochondries et ostéopénie

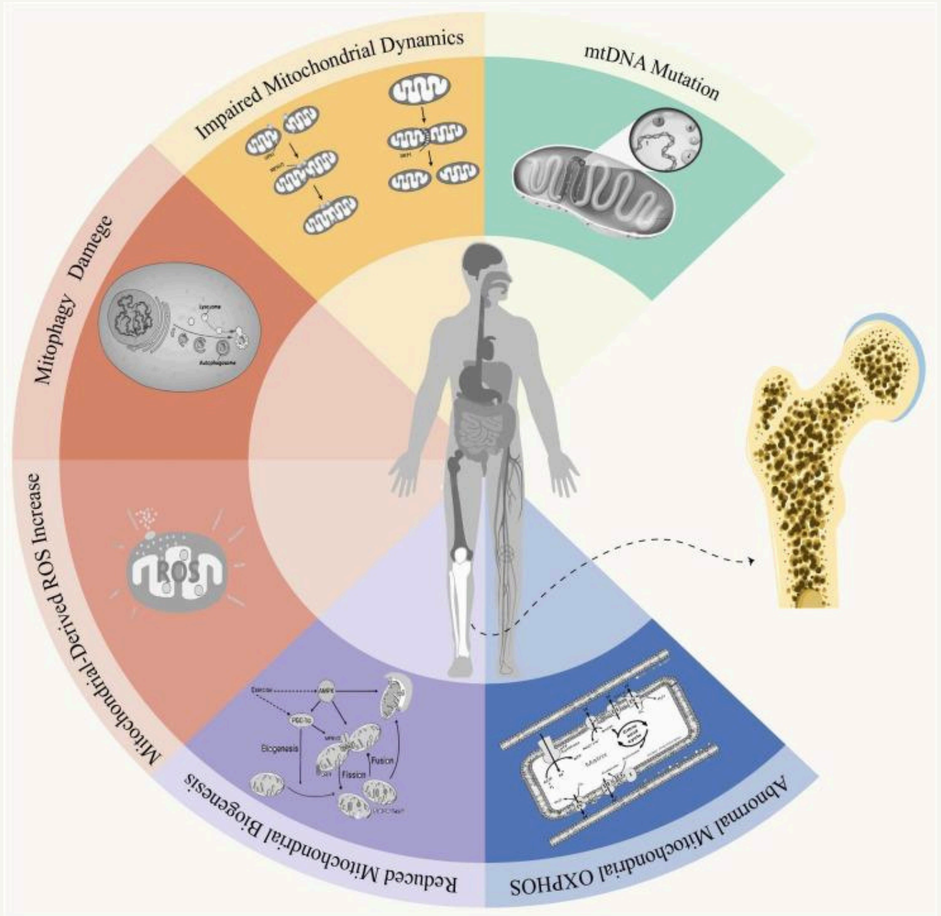
L’ostéopénie n’est seulement un manque de calcium, de vitamine D ou d’une baisse du niveau des œstrogènes.

C’est aussi une maladie de la bioénergétique cellulaire.

Lorsque la mitochondrie “vieillit”:

- l’ostéoblaste perd sa capacité de construire et de minéraliser.
- l’ostéocyte perd sa capacité à détecter la charge.
- l’inflammation oxydative favorise la résorption ostéoclastique.

La perte osseuse est alors l’expression tissulaire d’un déficit de production d’énergie, d’un excès de stress oxydatif et d’un défaut de communication entre os, muscle et système immunitaire.



Front Endocrinol . 2024 Feb 2;15:1325317.
Mitochondrial dysfunction and therapeutic perspectives in osteoporosis
Jialing Liu , Zhonghua Gao , Xiangjie Liu

Front Physiol 2023 Nov 15;14
Mitochondrial dynamics and metabolism across skin cells: implications for skin homeostasis and aging
Ines Martic , Federica Papaccio , Barbara Bellei , Maria Cavinato

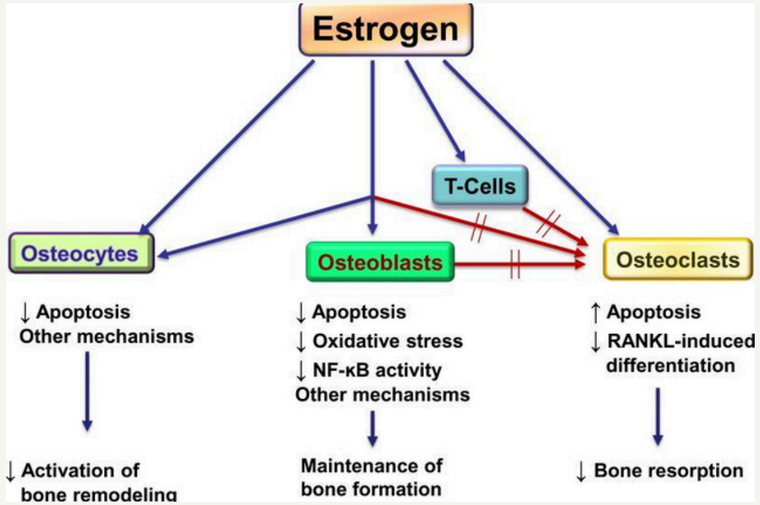
© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

Périménopause et ostéopénie

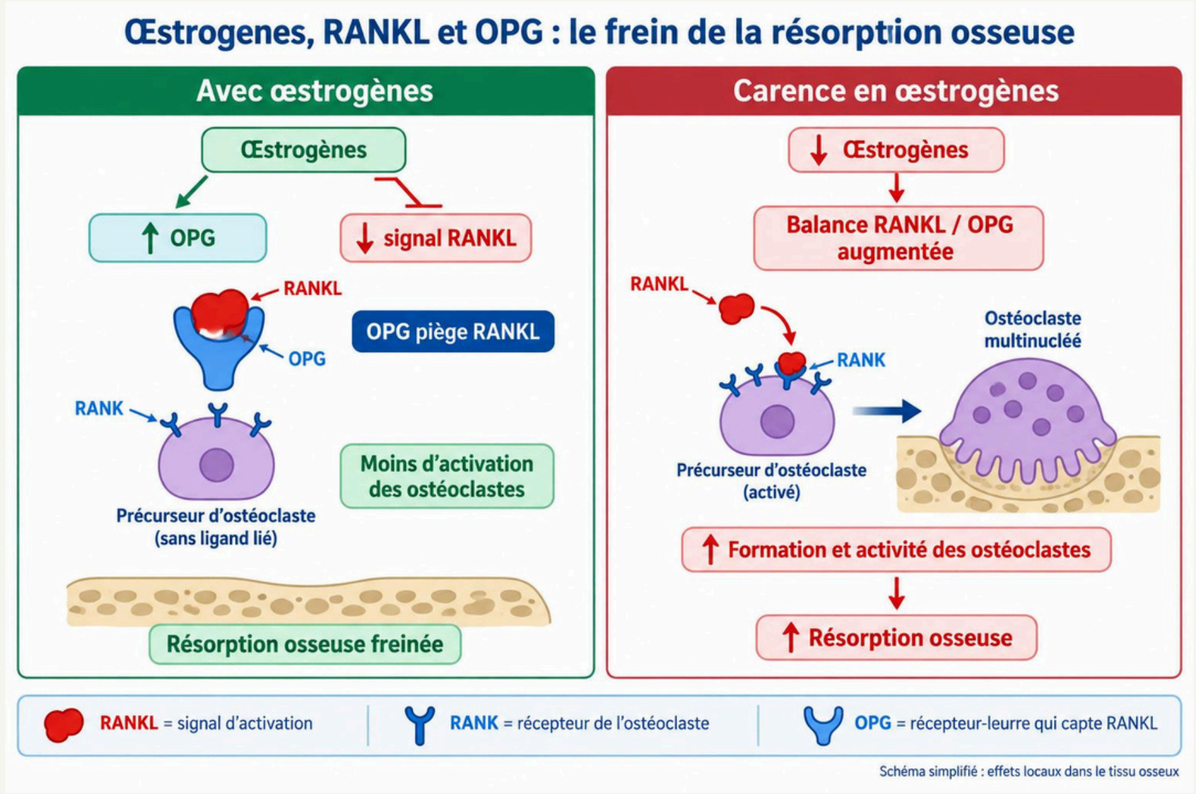
LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

La chute des œstrogènes provoque un dysfonctionnement mitochondrial :

- Les mitochondries s'altèrent et produisent trop de radicaux libres.
- Cet excès de stress oxydatif induit la mort prématurée (apoptose) des ostéoblastes.
- En parallèle, il suractive la voie RANKL et la survie des ostéoclastes.



Trends Endocrinol Metab. 2012 May 16;23(11):576-581.
Estrogen and the Skeleton
Sundeep Khosla , Merry Jo Oursler , David G Monroe



RANK = Receptor Activator of Nuclear Factor κB
RANKL = Ligand du récepteur RANK
OPG = Osteoprotegerin = récepteur-leurre

Arch Biochem Biophys. 2008 Mar 25;473(2):139-146.
Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling
Brendan F Boyce , Lianping Xing

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Périménopause et métabolisme des lipides

Ne pas confondre bêta-oxydation et peroxydation lipidique.!

Phénomène	ce qui se passe	Signification pour la santé
Bêta-oxydation	Dégradation enzymatique des acides gras, principalement dans les mitochondries, pour alimenter la production d'ATP.	Fonction physiologique essentielle, notamment dans le muscle, le cœur et le foie.
Peroxydation lipidique	Oxydation non contrôlée des lipides insaturés, avec formation de peroxydes et de produits de dégradation.	Altération des lipides ; ce n'est pas une production utile d'énergie.

Les fluctuations de l'oestradiol vont provoquer:

- Une altération de la bêta-oxydation = utilisation des graisses potentiellement moins bien régulée.
- Une augmentation de la peroxydation lipidique = vulnérabilité accrue des lipides aux dommages oxydatifs.
- Conséquences: accumulation de lipides ectopiques = redistribution de la graisse vers le compartiment abdominal-viscéral et, à terme, une augmentation du risque cardiométabolique.

Gynecol Endocrinol. 2016 Dec;32(12):982-985.doi: Lipid profile, inflammation, and oxidative status in peri- and postmenopausal women Ouarda Taleb-Belkadi

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Périménopause et résistance insuline

La diminution des oestrogènes va provoquer une surcharge lipidique et une augmentation du stress oxydant qui vont perturber la transmission du signal insulinique.

La conséquence clinique est une baisse de la sensibilité à l'insuline.

1. **La graisse tend à se redistribuer vers l'abdomen**

Cette graisse peut libérer davantage d'acides gras et de signaux inflammatoires. Lorsqu'ils arrivent en excès au foie et aux muscles, ils peuvent perturber la transmission du message de l'insuline.

2. **Le pancréas compense en produisant plus d'insuline**

Au début, cette compensation peut maintenir une glycémie normale. Autrement dit, une glycémie normale n'exclut pas une diminution de la sensibilité à l'insuline : le corps peut simplement avoir besoin de davantage d'insuline pour la maintenir.

J Diabetes Res . 2015 Mar 26;2015:916585.
Estrogen: An Emerging Regulator of Insulin Action and Mitochondrial Function
Anisha A Gupte 1,*, Henry J Pownall 2, Dale J Hamilton 1,

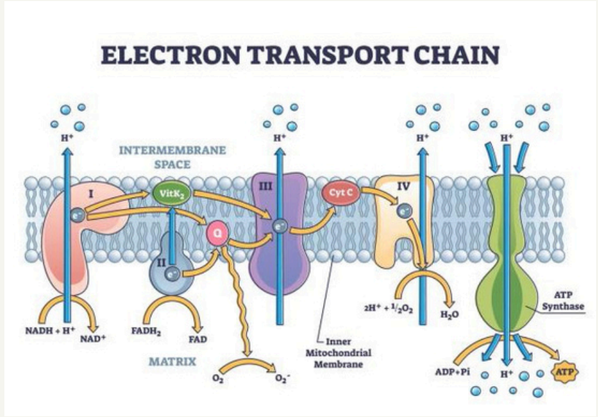
© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Le triangle périménopause – mitochondries – carence en fer

La périménopause est souvent associée à des règles abondantes et/ou prolongées mais aussi à l'apparition des fibromyomes utérins

- **Le fer** n'est pas seulement un constituant de l'hémoglobine ou de la myoglobine musculaire. Dans la mitochondrie, il est intégré soit dans l'hème, soit dans les clusters fer-soufre.
- **Les hèmes** sont des porphyrines avec un fer central = "relais ferreux" des cytochromes mitochondriaux = nécessaire au transfert d' électrons de la chaîne respiratoire.
- **Les clusters fer/soufre** sont des assemblages inorganiques de plusieurs atomes de fer et de soufre fixés à des protéines mitochondriales, le plus souvent via des cystéines. Ils servent surtout de relais d'électrons (complexes I,II et III, cycle de Krebs, synthèse de lipoate…) et aussi dans les ferrédoxines.



- **Carence en fer** → ↓ hémoglobine → ↓ livraison d'O2
  ↓ hèmes → ↓ activité chaîne respiratoire → ↓ ATP
  ↓ des cluster Fer-S

Petit rappel: synthèse de l'hémoglobine : la mitochondrie fabrique une partie essentielle de son hème, le groupement contenant le fer qui permet de fixer l'oxygène. En revanche, les chaînes de globine, la partie protéique de l'hémoglobine, sont synthétisées par les ribosomes du cytosol, et non par la mitochondrie.
La **mitoferrine** fait entrer le Fe^{2+} à travers la membrane mitochondriale interne.
La **ferrochélatase** insère ce fer dans la protoporphyrine IX pour produire l'hème.

Expert Rev Hematol . 2016 Dec 12;10(1):65-79.
Mitochondria and Iron: Current Questions
Bibbin T Paul, David H Manz, Frank M Torti , Suzy V Torti

Biophys Rep. 2021 Apr 30;7(2):127-141.
Mammalian mitochondrial iron-sulfur cluster biogenesis and transfer and related human diseases
Wenxin Zhang , Li Xu , Hongting Zhao , Kuanyu Li

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

TROISIÈME PARTIE :

NE PAS NÉGLIGER LES AUTRES HORMONES



© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

La progestérone: la grande perdante de la périménopause

- baisse de la production lutéale dans certains cycles ovulatoires
- raccourcissement possible de la phase lutéale
- augmentation des cycles anovulatoires, donc absence de corps jaune et de sécrétion progestative cyclique

= trop d'imprégnation oestrogénique = favorise une sensation de gonflement ou une rétention hydrique

La progestérone naturelle exerce une activité anti-minéralocorticoïde:

- compétition avec l'aldostérone au niveau de son récepteur.
- freine la réabsorption rénale de sodium.
- contrebalance, au moins partiellement, la tendance œstrogénique à la conservation hydro-sodée.

Les œstrogènes aident les reins à ajuster la quantité de sel et d'eau que le corps conserve. À la périménopause, les variations hormonales peuvent rendre cet ajustement plus variable et contribuer à certaines sensations de gonflement. Mais ce n'est pas simplement une question de: "trop peu de progestérone = trop d'aldostérone. "

Estrogen-induced signalling and the renal contribution to salt and water homeostasis
Warren Thomas , Brian J. Harvey
10.1016/j.steroids.2023.109299

Exerc Sport Sci Rev. 2008 Jul;36(3):152-159.
Sex Hormone Effects on Body Fluid Regulation
Nina S Stachenfeld

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Périménopause et dysthyroïdie = le chevauchement des symptômes

- Certains symptômes typiques de l'hypothyroïdie peuvent souvent être confondus avec des symptômes climatériques, tels que des troubles de la mémoire, un ralentissement cognitif, de la fatigue et des crampes musculaires. Les symptômes de l'hyperthyroïdie, tels que l'anxiété, la transpiration, les palpitations et l'insomnie, peuvent également être confondus avec ceux de la ménopause.

- Les hormones thyroïdiennes influencent les fonctions cérébrales par des **mécanismes similaires** à ceux des œstrogènes : métabolisme cellulaire, expression génique, transmission de signaux intercellulaires et modulation de la synthèse des enzymes nécessaires à la production de neurotransmetteurs.

Les œstrogènes et les hormones thyroïdiennes modulent l'action des systèmes dopaminergiques, sérotoninergiques et GABAergiques dans le cerveau.

J Endocrinol Invest. 2019 Aug 7;43(1):75-80.
Climacteric symptoms are related to thyroid status in euthyroid menopausal women
R Slopien, M Owecki , A Slopien , G Bala , B Meczekalski

Dtsch Arztebl Int . 2023 May 5;120(18):311-316.
Thyroid Dysfunction in Peri-and Postmenopausal Women—Cumulative Risks
Karin Frank-Raue, Friedhelm Raue

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Périménopause et Adrénopause: Deux trajectoires hormonales qui peuvent se superposer

- Devant une patiente en périménopause présentant fatigue, baisse de désir, diminution de la force ou de la récupération, il est pertinent de considérer le versant androgénique surrénalien - sans attribuer automatiquement tous les symptômes à une DHEA-S basse.

- La périménopause associe des fluctuations puis une baisse de progestérone et d'estradiol, tandis que la DHEA-S suit une trajectoire de vieillissement surrénalien distincte. **Les deux phénomènes sont souvent concomitants.**

Obstet Gynecol Clin North Am. 2011 Sep;38(3):467-475.
doi: 10.1016/j.ogc.2011.06.001
Adrenal Androgens and the Menopausal Transition
B L Lasley 1, S Crawford 2, DS McConnell 3

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

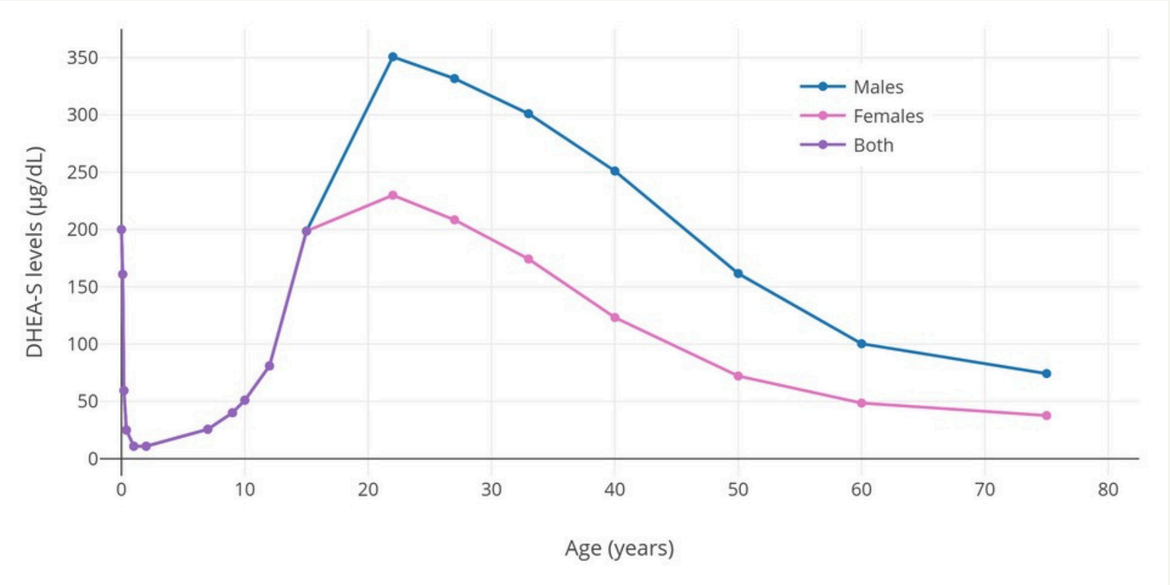
LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Comment définir l'adrénopause?

- Après un maximum au cours de la troisième décennie, la production surrénalienne de DHEA décline progressivement tout au long de la vie. À la ménopause, la DHEA peut déjà avoir diminué d'environ 60% par rapport au pic de production.

- Cette baisse reflète principalement une diminution de la capacité androgénique de la zone réticulée, notamment de la voie CYP17A1/17,20-lyase, alors que la synthèse de cortisol demeure relativement préservée.

Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) levels from birth to age 75 in human males and females. Source of the values: Mark A. Sperling April 2014 Pediatric Endocrinology E-Book, Elsevier Health Sciences, pp. 485- ISBN : 978-1-4557-5973-6.



© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

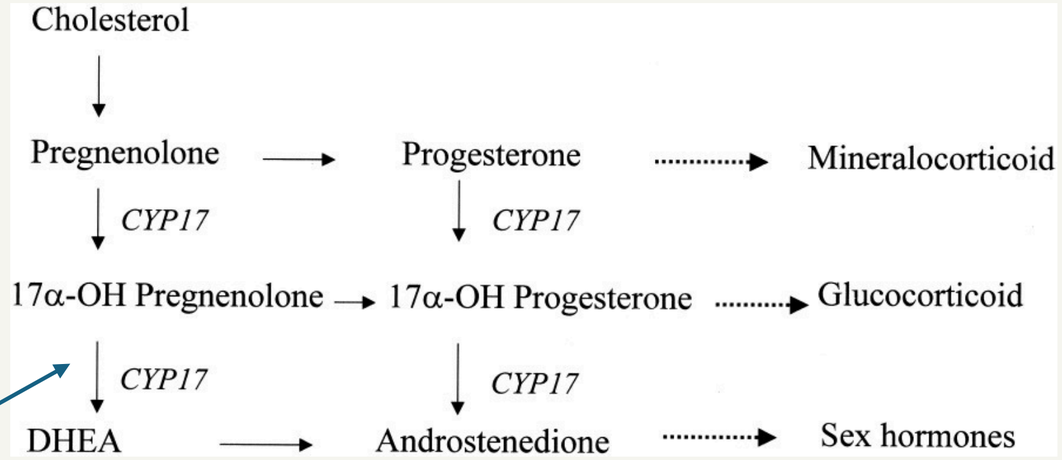
DHEA basse mais cortisol préservé

L'adrénopause correspond à un découplage relatif : la surrénale âgée continue à produire du cortisol, mais fabrique nettement moins de DHEA/DHEA-S.

La DHEA et le DHEA-S sont synthétisés principalement dans la zone réticulée de la corticosurrénale sous influence de l'ACTH alors que le cortisol est synthétisé dans la zone fasciculée.

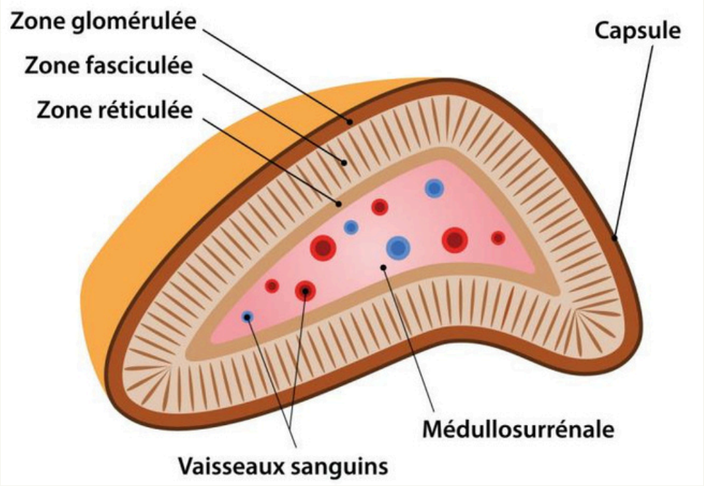
Les mécanismes probablement impliqués sont :

- Une involution ou un remodelage de la zone réticulée surrénalienne.
- Une baisse de l'activité fonctionnelle de CYP17A1, en particulier de son activité 17,20-lyase, essentielle à la production de DHEA à partir de la 17-OH-prégnénolone.
- Des changements dans les partenaires enzymatiques et dans le transfert d'électrons nécessaires à cette activité (rôle nécessaire du NADPH provenant de la mitochondrie)



CYP17A1 est une seule enzyme possédant deux activités:
17α-hydroxylase : Prégnénolone → 17α-hydroxyprégnénolone
17,20-lyase : 17αhydroxyprégnénolone → DHEA

Dans la surrénales le CYP17A1 est stimulé par l'ACTH et non par la LH!



© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

Débat: faut il prendre de la DHEA après 50 ans?

LABORATOIRE ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Diabetol Metab Syndr. 2025 Jul 4;17:258.
Impact of DHEA supplementation on testosterone and estradiol levels in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials assessing dose and duration effects
ShuYun He , Kunna Lu, Lianying Zhang , Hanwen Cao , Xinyuan Tang, Xinhuan Zhang

Il s'agit de la première méta-analyse évaluant les effets d'une supplémentation en DHEA sur les taux de testostérone et d'œstradiol chez les femmes ménopausées
Cette méta-analyse a révélé qu'une supplémentation en DHEA à des doses de 50 mg/jour ou plus augmentait significativement les taux de testostérone et, chez les participantes âgées de 60 ans et plus, les taux d'œstradiol.

Adrenal Androgens and Aging
Nektaria Papadopoulou-Marketou, MD, PhD, Eva Kassi, MD, PhD, and George P. Chrousos, MD,
January 18, 2023.

Aucun effet indésirable significatif de la DHEA n'a été rapporté dans les études cliniques, mais aucune preuve significative n'indique non plus que de faibles taux de DHEA provoquent les troubles dégénératifs liés au vieillissement, ni que la prise de DHEA puisse contribuer à les prévenir ou à les traiter. Par conséquent, les modalités cliniques actuelles de supplémentation en DHEA ne sont pas conformes aux principes de la médecine fondée sur les preuves.
Il serait sans doute préférable de reconsidérer la prescription d'une prohormone aux patients, dont l'efficacité serait comparable à celle d'un placebo.

© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

Pour conclure:

la mitochondrie est bien plus que la centrale énergétique de la cellule : elle **est le véritable point de départ de la stéroïdogenèse**. C'est en son sein que le cholestérol est acheminé vers la membrane interne puis converti en prégnénolone, précurseur de l'ensemble des hormones stéroïdiennes.

La baisse œstrogénique de la transition ménopausique ne représente donc pas uniquement une modification hormonale : elle correspond aussi à une transition bioénergétique et redox.

L'axe œstrogènes–mitochondries est ainsi bidirectionnel : les mitochondries permettent la synthèse hormonale, tandis que les œstrogènes soutiennent à leur tour la biogenèse, l'efficacité énergétique et la protection redox des mitochondries. **Comprendre ce dialogue permet de relier, dans une même vision, endocrinologie, métabolisme, fertilité et vieillissement.**



© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026

LABORATOIRE
ORONALYS
Nourrir et Restaurer la cellule

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

.



© Oronalys- Dr Jean-Louis Pestiaux - 2026