

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA**

**FACULTE DES SCIENCES**

**DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE  
& BIOCHIMIE**

N°:



**DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE**

**FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE**

**OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE**

**Mémoire présenté pour l'obtention**

**Du diplôme de Master Académique**

Par : Meftah Hana

Saoudi Fahima

Laouidji Amel

**Intitulé**

**Physiopathologie de l'axe gonadotrope**

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. Rabah Noura	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Présidente
Dr. Seghira Bisset	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Promotrice
Dr. Bouheda Amina	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examinatrice

**Année universitaire : 2023 – 2024**

## **Remerciements**

*On remercie tout d'abord Dieu qui nous a donné le courage pour réaliser ce travail*

*Nous tenons à présenter notre profonde gratitude à L'encadrante*

*Dr. BISSET SEGHIRA*

*Nous avons eu le privilège de travailler avec vous et d'apprécier vos qualités, vos valeurs, Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

*On remercie le jury d'avoir accepté de juger notre travail.*

*Dr. Rabah Noura*

*Dr. Bouheda Amina*

*Un grand merci à monsieur le chef de département Mr. Rahali Abdallah*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.*

# Sommaire

Résumé .....	i
Liste des abréviations .....	ii
Liste des figures .....	iv
Liste des tableaux .....	v
Introduction .....	1
<b>Chapitre I. Généralités sur le complexe hypothalamo-hypophysaires.....</b>	<b>2</b>
I.1. Définition .....	2
I.2. Le Complexe hypothalamo-hypophysaires.....	3
I.2.1. Hypophyse .....	3
I.2.2. Hypothalamus .....	3
I.3. Fonctions du système hypothalamo-hypophysaire .....	4
I.3.1. Régulation de la température .....	4
I.3.2. Régulation de la prise de nourriture .....	5
I.3.3. Comportement alimentaire .....	5
I.3.4. Régulation de la balance hydrique .....	6
I.4. Hormones hypothalamiques et hypophysaires .....	6
I.5. physiologie hypophysaire .....	8
I.5.1. Les axes hypothalamo-hypophysaires de l'antéhypophyse .....	8
<b>Chapitre II. L'axe gonadotrope .....</b>	<b>12</b>
II.1. Généralité sur l'axe gonadotrope .....	12
II.1.1. La Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) .....	12
II.1.2. Les gonades .....	12
II.1.3. L'appareil génital devient fonctionnel à la puberté .....	12
II.2. L'axe gonadotrope chez l'homme .....	13
II.2.1. Anatomie fonctionnelle de l'appareil génital masculin.....	13
II.2.2. La spermatogenèse .....	13

II.2.3. Régulation endocrine des fonctions sexuelles chez l'homme .....	16
II.3. L'axe gonadotrope chez la femme .....	18
II.3.1. Anatomie fonctionnelle de l'appareil génital féminin .....	18
II.3.2. Cycle menstruel .....	18
II.3.3. Régulation endocrine des fonctions sexuelles chez la femme.....	21
II.4. Différents activités des principaux hormones de l'axe gonadotrope et leurs effets sur le corps .....	23
<b>Chapitre III. Pathologie de l'axe gonadotrope .....</b>	<b>27</b>
III.1. Pathologies de dysfonctionnement de la production des hormones gonadotropes .....	27
III.1.1. Infertilité.....	27
III.1.2. Trouble de la puberté.....	28
III.1.3. Troubles du cycle menstruel .....	32
III.1.4. Aménorrhées .....	34
III.2. Pathologie de dysfonctionnement de régulation des hormones gonadotrope .....	37
III.2.1. Hypogonadotrope .....	37
III.2.2. Hypergonadotrope .....	41
III.3. Autres pathologies.....	46
III.3.1. Anomalies de la migration des neurones à GnRH : syndrome de Kallmann .....	46
III.3.2. La ménopause.....	47
III.3.3. Cryptorchidie. Ectopie testiculaire.....	48
III.3.4. Insuffisance Antéhypophysaire Hypopituitarisme .....	49
III.3.5. Hypogonadismes Féminin .....	50
III.3.6. Hypogonadisme testiculaire ou syndrome de Klinefelter .....	51
<b>Conclusion.....</b>	<b>54</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>55</b>

## ملخص

معقد الغدة النخامية وتحت المهاد جزء مهم من الجهاز العصبي يقع في الدماغ وظيفتها الرئيسية هي التحكم في إفراز الهرمونات وضبط العديد من الوظائف الجسمانية مثل النمو والتكاثر والتوازن الهرموني. تتفاعل مع محور الغدد التناسلية للتحكم في عمل الغدد التناسلية ونضج البويضات والحيوانات المنوية .

تحت المهاد تفرز هرمون الجونادوتروبين، والذي يحفز الغدة النخامية على إفراز هرمونات LH و FSH، التي تعمل على تحفيز الغدد التناسلية على إفراز الهرمونات الجنسية، مثل التستوستيرون للرجل والأستروجين والبروجستيرون عند المرأة.

تشمل الأمراض التي تؤثر على محور الغدد التناسلية الشوائب الخلقية مثل متلازمة كالمان، والاضطرابات المكتسبة مثل قصور الغدد التناسلية. يمكن أن يتسبب اختلال محور الغدد التناسلية في العقم واضطرابات الدورة الشهرية والخصوبة القليلة. مما يستدعي التشخيص والعلاج الدقيقين، ففهم هذا المحور أمر بالغ الأهمية لإدارة مشاكل الإنجاب وتطوير علاجات جديدة.

الكلمات المفتاحية : الغدة النخامية تحت المهاد، الغدد التناسلية، الهرمونات الجنسية، كالمان ، العقم.

## Résumé

Le complexe hypothalamo-hypophysaire régule la sécrétion hormonale dans le corps. Il comprend l'hypothalamus, qui produit des neurohormones, et l'hypophyse, qui libère diverses hormones.

Un axe important dans ce complexe est l'axe gonadotrope, qui contrôle la fonction gonadique. L'hypothalamus libère de la GnRH, stimulant l'hypophyse à produire LH et FSH, qui régulent la reproduction et la sécrétion d'hormones sexuelles.

Les troubles de cet axe, comme le syndrome de Kallmann ou le déficit en gonadotrophines, peuvent entraîner l'infertilité et des déséquilibres hormonaux, nécessitant un diagnostic et un traitement attentifs. Comprendre cet axe est crucial pour gérer les problèmes de reproduction et développer de nouvelles.

Mots clés : Le complexe hypothalamo-hypophysaire, l'axe gonadotrope, d'hormones sexuelles, gonadotrophines, Kallmann, l'infertilité.

## **Abstract**

The hypothalamus-pituitary complex regulates hormone secretion in the body. It includes the hypothalamus, which produces neurohormones, and the pituitary gland, which releases various hormones.

One important axis within this complex is the gonadotropin axis, which controls gonad function. The hypothalamus releases GnRH, stimulating the pituitary gland to produce LH and FSH, which regulate reproduction and sex hormone secretion.

Disorders in this axis, like Kallmann syndrome or gonadotropin deficiency, can lead to infertility and hormonal imbalances, necessitating careful diagnosis and treatment. Understanding this axis is crucial for managing reproductive issues and .developing new therapies.

Keys words : The hypothalamus-pituitary complex, the gonadotropin axis, sex hormone, gonadotropin, Kallmann, infertility.

## Liste des abréviations

- ABP** : Androgen Binding Protein
- ACTH** : Lacorticotrophine
- ADH** : Hormone antidiurétique
- AFP** : Alpha-foeto-protéine
- AMH** : Hormone anti-müllérinne
- AMM** : Autorisation de Mis sur le Marché
- ANS** : Autonomic Nervous System
- CCK** : Cholecystokinine
- CRH** : Corticotropin releasing hormone
- FSH** : HormoneFolliclostimulante
- GHIH** : Somatostatine
- GHRH** : La somatocrinine
- GnRH** : Gonadotropin releasing hormone
- GORH** : La gonadolibérine
- hCG** : Hormone gonadotrophine chorionique humaine
- HGH** : Humangrowth hormone
- HH** : Hypogonadisme hypogonadotrophique
- HHA** : Hypogonadisme hypogonadotropeAqui
- HHC** : Hypogonadisme hypogonadotrope Congénital
- HPT** : Laxeypothalamo-hypophysio-thyroïdien
- IGF** : Facteurs de croissance analogue à l'insuline
- LDH** : Lactate déshydrogénase
- LEC** : Liquide extracellulaire
- LH** : Hormone Lutéinisante
- IHRH** : Luteining Hormone-Releasing Hormone
- MSH** : Hormone mélanotrope
- NEM 1** : La néoplasie endocrinienne type 1
- NPV** : Noyau paraventriculaire
- OMS** : Organisation mondiale de la santé
- PIH** : Le facteur inhibiteur de la prolactine

**PRH** : Hormone de libération de la prolactine

**PRL**: La prolactine

**SERM** : Modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes

**SOPK** : Syndrome des ovaires polykystiques

**β-HCG** : Gonadotrophines chorioniques humaines

**TDM** : Tomodencitométrie

**TRH** : Thyrotrophin-releasing hormone

**TSH** : Thyroid Stimulating Hormone

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Relation de l'hypophyse et l'hypothalamus et le reste du cerveau.....	2
<b>Figure.2</b> : Système hypothalamo-hypophysaire.....	7
<b>Figure.3</b> : Hypothalamus et hypophyse.....	8
<b>Figure 4</b> : Organisation de l'appareil génital masculin .....	13
<b>Figure 5</b> : Schéma sur la régulation hormonale de la reproduction chez l'homme.....	17
<b>Figure 6</b> : Organisation de l'appareil génital féminin .....	18
<b>Figure 7</b> : Cycle ovarien et cycle utérin. ....	21
<b>Figure 8</b> : Schéma de la régulation hormonale des cycles de reproduction chez la femme.....	22
<b>Figure 9</b> : Exploration du retard pubertaire.....	32
<b>Figure 10</b> : Arbre décisionnel devant une aménorrhée primaire.....	33
<b>Figure 11</b> : Arbre décisionnel devant une aménorrhée secondaire. ....	34
<b>Figure 12</b> : Les déficiences les plus habituelles du champ visuel résultant du développement d'une masse hypophysaire l'hémianopsie bitemporale est caractéristique. ....	41
<b>Figure 13</b> : schéma d'ovaire normal et ovaire poly kystique .....	42
<b>Figure 14</b> : Les cancers du testicule.....	45

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : L'activité de FSH et leur effet sur le corps. ....	23
<b>Tableau 2</b> : L'activité ostrogénique et leur effet sur le corps. ....	24
<b>Tableau 3</b> : L'activité de Progestérone et leur effet sur le corps. ....	24
<b>Tableau 4</b> : L'activité d androgènes et leur effet sur le corps . ....	25
<b>Tableau 5</b> : Etiologies des aménorrhées hypothalamo-hypophysaires . ....	62

# **Introduction**

## Introduction

L'axe gonadotrope, au cœur du système endocrinien, régule la fonction reproductive chez les mammifères, y compris les humains. Composé de plusieurs glandes et de mécanismes de rétroaction complexes, cet axe joue un rôle crucial dans la sécrétion des hormones sexuelles et la régulation du cycle reproducteur.

Pour comprendre la physiologie de l'axe gonadotrope, il est essentiel de se pencher sur ses principaux acteurs : l'hypothalamus, l'adénohypophyse (ou lobe antérieur de l'hypophyse) et les gonades (les testicules chez l'homme et les ovaires chez la femme). L'axe gonadotrope est un ensemble anatomique et fonctionnel constitué de l'hypothalamus, de l'hypophyse et des gonades. Dans cet ensemble, les constituants agissent les uns sur les autres en une cascade d'activations/inhibitions: l'hypothalamus stimule le fonctionnement hypophysaire, qui stimule à son tour l'activité des gonades. Les hormones sexuelles rétroagissent sur le complexe hypothalamo-hypophysaire (Xavier *et al.*, 2001).

La physiologie de l'axe gonadotrope est étroitement régulée par des rétroactions négatives et positives. Par exemple, les niveaux d'hormones sexuelles influencent la sécrétion de la GnRH et des gonadotrophines, assurant ainsi un équilibre hormonal adapté aux besoins de l'organisme.

Cependant, des dysfonctionnements de l'axe gonadotrope peuvent entraîner un large éventail de pathologies. Les troubles de la production ou de la réponse aux hormones gonadotropes peuvent conduire à des anomalies de la puberté, telles que la puberté précoce ou retardée. De plus, des déséquilibres hormonaux peuvent contribuer à des problèmes de fertilité, d'ovulation, et à des conditions telles que le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) chez les femmes ou l'hypogonadisme chez les hommes.

La compréhension des mécanismes physiologiques et des déséquilibres pathologiques de l'axe gonadotrope est cruciale pour le diagnostic et le traitement des troubles de la reproduction, ainsi que pour le développement de thérapies visant à restaurer l'équilibre hormonal et à améliorer la santé reproductive.

La régulation fait intervenir trois niveaux de contrôle, gonades, hypophyse et hypothalamus. Les messagers impliqués sont des hormones mais aussi des neurohormones (GnRH), sécrétées de manière pulsatile par l'hypothalamus (Ghislaine *et al.*, 2020).

Quels sont les principaux composants de l'axe gonadotrope et leur rôle dans la régulation de la fonction reproductive ? et Comment les troubles de la réponse aux hormones gonadotropes peuvent-ils conduire à des pathologies de la reproduction ?

Pour comprendre tout cela, cette revue de littérature est structurée en trois chapitres :

Chapitre I : Représente des généralités sur le complexe hypothalamo-hypophysaire.

Chapitre II : Focalise sur L'axe gonadotrope,

Chapitre III : résume les cas pathologiques de l'axe gonadotrope.

**Chapitre I :**  
**Généralités sur le complexe**  
**hypothalamo-hypophysaires**

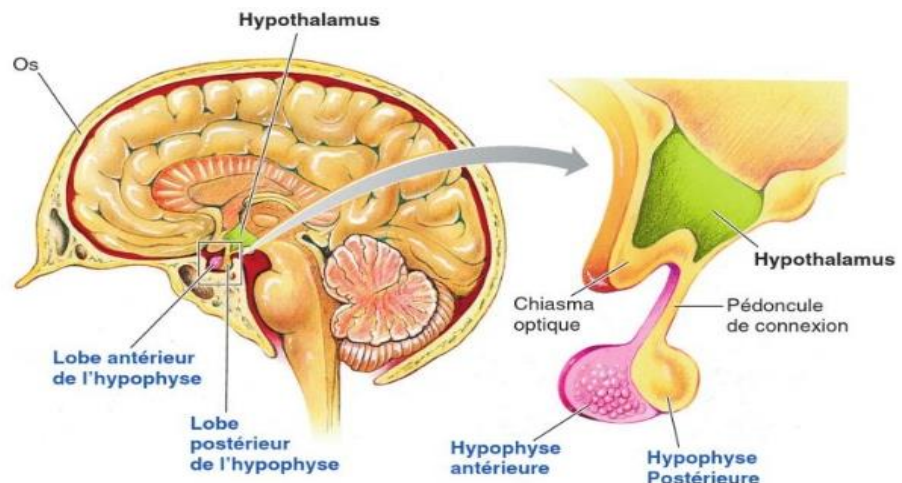
## Chapitre I. Généralités sur le complexe hypothalamo-hypophysaires

### I.1. Définition

L'appareil endocrinien regroupe les glandes endocrines et les cellules endocrines disséminées dont la fonction est de réguler et de coordonner les activités métaboliques de l'organisme. Les glandes et cellules endocrines sont richement vascularisées et leurs cellules sécrétrices déversent directement dans le sang une substance chimique dénommée hormone, qui exerce une action spécifique sur d'autres organes ou tissus. Les cellules endocrines disséminées appartiennent à des organes amphicrines, ou mixtes, qui sont à la fois endocrines et exocrines. Les glandes endocrines se distinguent des glandes exocrines par l'absence de canaux excréteurs (Delmas *et al* ., 2008).

Les glandes endocrines de l'appareil endocrinien sont l'hypophyse, le corps pinéal (anciennement épiphyse), la glande thyroïde, les glandes parathyroïdes, le thymus et les glandes surrénales. Les principales cellules endocrines disséminées de l'appareil endocrinien sont les îlots pancréatiques et les cellules interstitielles des testicules et des ovaires.

L'hypothalamus est une entité indépendante. C'est un organe neuroendocrine qui appartient au système nerveux central et à l'appareil endocrinien. Par ses connexions avec l'hypophyse, il constitue un complexe hypothalamo-hypophysaire (Figure 1) qui est l'organe de contrôle central des fonctions endocrines (Delmas *et al* ., 2008).



**Figure 1** : Relation de l'hypophyse et l'hypothalamus et le reste du cerveau (Sherwood *et al* ., 2016).

## I.2. Le complexe hypothalamo-hypophysaires

### I.2.1. Hypophyse

#### I.2.1.1. Anatomie fonctionnelle

L'hypophyse est une glande endocrine appendue au diencephale. Elle est située dans la loge hypophysaire de la selle turcique, qui est une excavation creusée à la face supérieure du corps de l'os sphénoïdal, au centre de la base du crâne. Elle est au contact du sinus sphénoïdal et des cavités nasales, ce qui explique son abord chirurgical transnasal. La loge hypophysaire est séparée de la base du cerveau par un feuillet de dure-mère dénommé diaphragme sellaire. Ce diaphragme est perforé d'un orifice médian à l'intérieur duquel passe le pédoncule hypophysaire qui relie l'hypophyse à l'hypothalamus. C'est une glande d'environ 15 mm de grand axe, d'un poids de 0,5 g. Elle comporte deux lobes, dont l'origine, la structure et la fonction sont différentes:

Le lobe antérieur, ou adénohypophyse, est d'origine pharyngienne. Il représente la plus grande partie de la glande et comprend trois parties: tubérale, intermédiaire et distale. Il sécrète des hormones sous l'action de facteurs hypothalamiques qui lui parviennent par l'intermédiaire d'un système capillaire porte. Il est responsable de la sécrétion des hormones gonadotropes (FSH, LH), thyroïdienne (TSH), corticotrope (ACTH) qui ont une action stimulante respectivement sur les gonades, la thyroïde, et la corticosurrénale et d'autres hormones, somatotrope (GH), mélanotrope (MSH) et la prolactine, qui ont une action directe sur les tissus (Delmas *et al.*, 2008 ).

Le lobe postérieur, ou neurohypophyse, est d'origine nerveuse. Il est relié à l'infundibulum de l'hypothalamus par le pédoncule hypophysaire (Delmas *et al.*, 2008 ).

La neurohypophyse contient les axones et les terminaisons axonales de plus de 10 000 cellules neurosecrètrices dont les corps cellulaires se trouvent dans l'hypothalamus. Bien qu'elle synthétise pas d'hormones, la neurohypophyse en emmagasine et en libère deux. Dans l'hypothalamus, ces deux hormones, l'ocytocine et l'hormone antidiurétique, sont élaborées et stockées dans des vésicules de sécrétion situées à l'intérieur du corps cellulaire de différentes cellules neurosecrètrices. Ces vésicules descendent ensuite le long des axones jusqu'aux terminaisons axonales dans la neurohypophyse. Les hormones y demeurent jusqu'à ce que des potentiels d'action arrivent aux terminaisons axonales et y déclenchent leur libération dans les capillaires de la neurohypophyse (Derrickson et Tortora, 2017).

## **I.2.2. L'hypothalamus**

### **I.2.2.1. Anatomie fonctionnelle**

L'hypothalamus est formé par l'étage inférieur et ventral du diencephale. Il constitue le plancher et une partie de la paroi latérale du troisième ventricule. Il se compose de trois régions: rostrale (ou hypothalamique antérieure), moyenne et caudale (ou hypothalamique postérieure). La région rostrale est adossée au chiasma optique. Au niveau de la région moyenne, il se prolonge caudalement par un récessus dénommé infundibulum de l'hypothalamus qui est relié à l'hypophyse par l'intermédiaire du pédoncule hypophysaire. La région dorsale se prolonge vers les corps mamillaires. La région hypothalamique antérieure a une fonction endocrine (Delmas *et al.*, 2008).

Une sécrétion de peptides (arginine, vasopressine et ocytocine) est assurée par les noyaux supraoptique et para ventriculaire. Ils sont transmis à la neurohypophyse par les tractus supraoptico-hypophysaire et para-ventriculo-hypophysaire grâce à une protéine porteuse dénommée neurophysine (Delmas *et al.*, 2008).

La région hypothalamique moyenne a une fonction sécrétoire. Des hormones stimulantes ou inhibantes (releasing ou inhibiting factors) sont sécrétées par les noyaux du tuber cinereum. Ils sont transmis à l'adénohypophyse via le système porte hypophysaire et le tractus tubéro-infundibulaire qui chemine dans l'infundibulum. L'hypothalamus assure ainsi un rôle hypophysiotrope en contrôlant les sécrétions hormonales de l'hypophyse.

La région hypothalamique postérieure a une fonction végétative et intervient dans l'éveil (Delmas *et al.*, 2008).

Les cellules neuroendocrines de l'hypothalamus exercent des effets positifs et négatifs sur la glande pituitaire par l'intermédiaire de peptides appelés hormones ou facteurs stimulants et inhibiteurs, ont un temps de réponse très court (quelques fractions de seconde) aux neurotransmetteurs et envoient des axones dans la neurohypophyse (Abraham, 2006).

## **I.3. Fonctions du système hypothalamo-hypophysaire**

Les actions coordonnées de l'hypothalamus et de l'hypophyse influencent la température corporelle, la régulation de la prise d'eau et d'aliments, la croissance, le métabolisme, les fonctions cardio-vasculaires et les comportements maternels et reproducteurs (Thomas *et al.*, 2002).

### **I.3.1. Régulation de la température**

Les lésions de la région hypothalamique antérieure provoquent une hyperthermie, tandis que la stimulation de cette même zone réduit la température corporelle via le ANS, contrairement à la zone hypothalamique postérieure, qui se comporte de manière opposée (Barker *et al.* , 2019).

Les réponses végétatives, endocrines et comportementales qui régulent la température corporelle sont assurées par les régions antérieure et postérieure de l'hypothalamus. Les neurones de l'aire préoptique répondent aux changements de la température sanguine et cutanée. L'augmentation de la température centrale déclenche les réponses parasympathiques comme la diminution de métabolisme, l'augmentation de la transpiration et la vasodilatation périphérique. Les réponses sympathiques à la baisse de la température centrale comprennent la vasoconstriction, la piloérection et la production de chaleur grâce au frisson; tous ces événements font intervenir des projections de l'aire préoptique sur l'hypothalamus postérieur. Ces réponses sympathiques et parasympathiques peuvent être amplifiées par des modifications appropriées de production de TSH par l'antéhypophyse et la sécrétion d'adrenaline par la médullo-surrénale. Ces réponses physiologiques sont habituellement complétées par des réponses comportementales adaptées comme par exemple fermer une fenêtre, ajuster le thermostat d'une pièce ou enfiler un chandail. Une lésion de l'aire préoptique empêche vasodilatation et transpiration et, en dernier lieu, aboutit à une hyperthermia (Thomas *et al.* , 2002 ).

### **I.3.2. Régulation de la prise de nourriture**

De récentes études, examinant le rôle de l'hypothalamus dans l'alimentation, ont mis en cause le noyau latéral, le noyau ventro-médian et le NPV (noyau para-ventriculaire). Des micro-injections de noradrenaline et de neuropeptide Y dans le NPV augmentent la prise de nourriture, notamment celle des hydrates de carbone. La consommation de graisse augmente après des injections centrales de galanine ; les opioïdes augmentent la consommation de protéines. L'alimentation diminue après micro-injections de dopamine et de sérotonine mais augmente après injections d'antagonistes de la sérotonine. Ces noyaux hypothalamiques peuvent aussi jouer un rôle dans la régulation à long terme du poids, en contrôlant les taux systémiques de cholecystokinine (CCK) et de leptine. La CCK est une hormone peptidique sécrétée par le duodénum et la partie supérieure de l'intestin grêle, qui arrête la prise d'aliments, jouant de cette façon le signal de la satiété. Il est intéressant de noter que l'administration centrale de CCK

interrompt aussi la prise de nourriture. La leptine, protéine sécrétée par les adipocytes, peut être le signal qu'utilise l'hypothalamus pour réguler le poids, à long terme (Thomas *et al.* , 2002 ).

### **I.3.3. Comportement alimentaire**

L'hypothalamus ventro-médial est souvent appelé centre de satiété, en ce sens que son endommagement entraîne une alimentation excessive (hyperphagie) et une prise de poids. Cependant, d'autres noyaux ont également des fonctions critiques dans l'alimentation. Par exemple, le noyau paraventriculaire joue un rôle dans la satiété et l'alimentation, tout comme le noyau arqué (Barker *et al.* , 2019).

Les études initiales sur le comportement alimentaire ont montré que les rats qui ont une lésion de l'hypothalamus latéral ne s'alimentent plus (apragie) et ne boivent plus (adipsie) et doivent être nourris par sonde gastrique pour empêcher l'inanition et la mort. Des lésions de l'hypothalamus ventro-médial ont des effets inverses: l'ingestion incontrôlée de nourriture (hyperphagie) et d'eau (polydipsie) conduisent à l'obésité. La séparation de l'hypothalamus en un noyau latéral, centre de la faim, et un noyau ventro-médian, centre de la satiété, a été confirmée par des expériences de stimulation électrique. Cependant, des expériences plus récentes ont montré que certains résultats initiaux étaient dus à des lésions involontaires de fibres de passage. Bien que la vision simpliste des centres de la faim et de la satiété ait été abandonnée, il est indubitable que l'hypothalamus est impliqué dans la régulation de la prise de nourriture et de boisson (Thomas *et al.* , 2002 ).

### **I.3.4. Régulation de la balance hydrique**

Il contrôle presque totalement la qualité de l'air par la présence de ses osmorécepteurs, l'entrée afférente d'un hôte de récepteurs sensoriels périphériques, l'activation des récepteurs d'hormones hypothalamiques (par exemple les récepteurs de l'angiotensine II), et sa production efférente via le ANS (Système nerveux autonome) vers le cœur et les reins, ainsi que la production d'ADH (Barker *et al.* , 2019).

L'ingestion de liquide induite par carence, est déclenchée par une perte sanguine importante ou par l'augmentation de l'osmolarité sérique. La diminution du volume sanguin (hypovolémie) provoquée par une hémorragie, par des vomissements ou des diarrhées excessifs, diminue la stimulation des volorécepteurs de l'oreillette droite et des barorécepteurs du sinus carotidien et de la crosse (Thomas *et al.* , 2002 ).

#### **I.4. Hormones hypothalamiques et hypophysaires**

L'hypophyse, liée à l'hypothalamus, se compose de deux lobes: l'adénohypophyse et la neurohypophyse. Les hormones hypophysaires sont régulées par des hormones de libération et d'inhibition produites par les cellules neurosécrétrices de l'hypothalamus, acheminées par les veines portes hypophysaires vers l'adénohypophyse.

L'adénohypophyse abrite des cellules sécrétant diverses hormones telles que l'hormone de croissance (hGH), la thyrotrophine (TSH), la folliculostimuline (FSH), l'hormone lutéinisante (LH), la prolactine (PRL), la corticotrophine (ACTH) et l'hormone mélanotrope (MSH).

La hGH favorise la croissance corporelle via les facteurs de croissance analogues à l'insuline (IGF), sous l'influence de la somatostatine (GHIH) et de la somatocrine (GHRH). La TSH régule l'activité thyroïdienne sous l'action de la thyroïdolibérine (TRH).

FSH et LH influencent les gonades et sont régulées par la gonadolibérine (GHRH). La PRL stimule la lactation, contrôlée par le facteur inhibiteur de la prolactine (PIH) et l'hormone de libération de la prolactine (PRH) pendant la grossesse.

L'ACTH régule le cortex surrénalien sous l'effet de la corticoibérine (CRH). La neurohypophyse contient les terminaisons des cellules neurosécrétrices hypothalamiques, libérant l'ocytocine, favorisant les contractions utérines et l'éjection du lait, et l'antidiurétique (ADH), régulant la réabsorption d'eau, la transpiration et la constriction des artérioles.

L'ocytocine est sécrétée en réponse à la distension utérine et la succion du nourrisson, tandis que l'ADH est régulée par la pression osmotique et le volume sanguin (Figure 2) (Derrickson et Tortora, 2017).

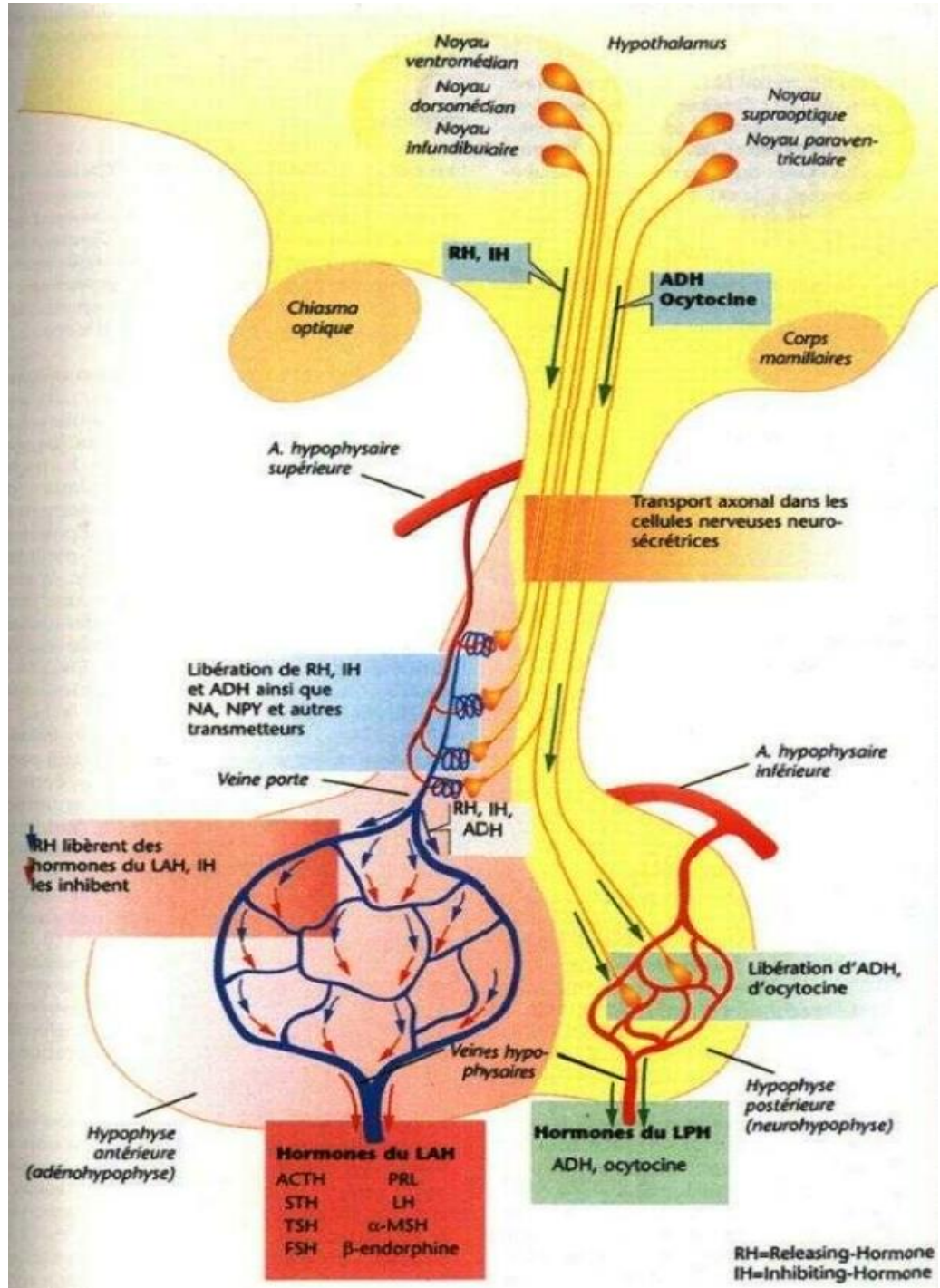
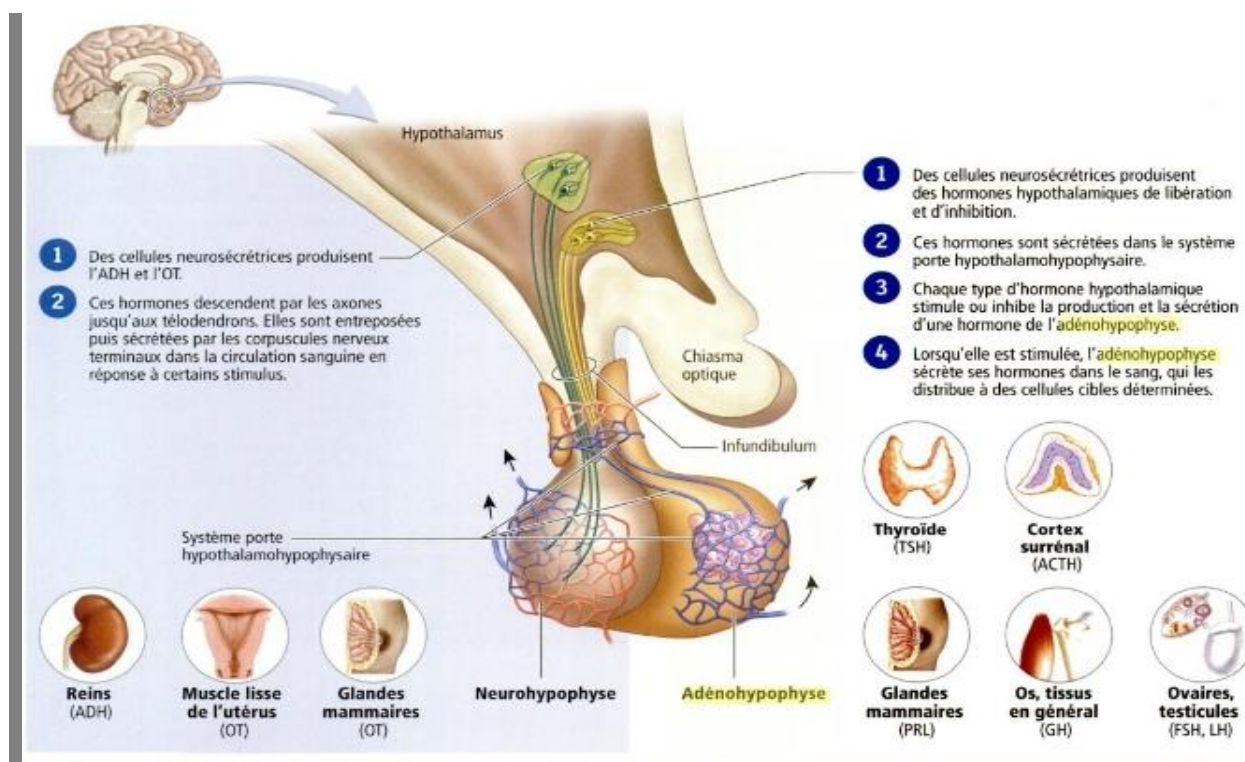


Figure 2 : Système hypothalamo-hypophysaire (Silbernag et Despopoulos, 2001).

## I.5. Physiologie hypophysaire

### I.5.1. Les axes hypothalamo-hypophysaires de l'antéhypophyse

La portion antérieure de l'hypophyse, nommée adénohypophyse, est reliée à l'hypothalamus par un système porte, soit deux réseaux capillaires raccordés par une veine, nommé système porte hypothalamo-hypophysaire. L'antéhypophyse contient cinq types de cellules: les thyrotropes, les corticotropes, les gonadotropes, les lactotropes et les somatotropes, responsables de la sécrétion de six hormones. L'hypothalamus contrôle l'activité des cellules adénohypophysaires grâce à des hormones de libération et des hormones d'inhibition qui se rendent jusqu'à elles en empruntant le système porte. Par exemple, l'hormone de libération de la prolactine stimule la sécrétion de prolactine par l'adénohypophyse, alors que l'hormone d'inhibition de la prolactine a l'effet contraire (Figure 3) (Mader, 2010).



**Figure 3 :** Hypothalamus et hypophyse. A gauche: L'hypothalamus produit deux hormones, L'ADH et l'OT, qui sont emmagasinées et sécrétées par la neurohypophyse. A droite: L'hypothalamus contrôle les sécrétions de l'adénohypophyse, qui réagit à son tour les activités de ses cibles. Note: Au bas de la figure est nommé chaque organe cible ainsi que l'hormone qui le stimule (Dubois et Pelletier, 2010).

### **I.5.1.1. Axe corticotrope**

L'axe corticotrope est impliqué dans la régulation de nombreux processus physiologiques métabolisme glucido-protéique et osseux, système immunitaire, processus inflammatoires et fonctions cérébrales, pour ne citer que les plus importants. Le cortisol, le produit final de cet axe, est libéré par les surrénales en réponse à la stimulation par la corticotrophine (ACTH), elle-même libérée par l'hypophyse en réponse à la corticolibérine (CRH) hypothalamique (Yves, 2019).

L'ACTH est une molécule polypeptidique de 39 acides aminés synthétisée à partir d'une prépro-hormone (pro-opiomélanocortine ou POMC). L'ACTH stimule la production de mélanine par les mélanocytes de la peau.

La sécrétion d'ACTH est réglée en retour par le cortisol qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la CRH hypothalamique et par voie de conséquence sur la sécrétion de l'ACTH

L'ACTH se fixe sur le cortex surrénalien et induit la synthèse de cortisol, d'aldostérone et d'androgènes (Benjamin *et al.* , 2022 ).

### **I.5.1.2. Axe somatotrope**

L'hormone de croissance (GH) est sécrétée par hypophyse sous l'action de la somacolibérine (GHRH) hypothalamique comme son nom l'indique, la GH stimule la croissance et la reproduction des cellules. Elle est également impliquée dans la reproduction et les métabolismes; elle favorise l'anabolisme protéique et a des actions lipolytiques et hyperglycémiantes (Yves, 2019).

La GH, constituée de 191 acides aminés, est produite par les cellules somatotropes, qui représentent environ la moitié de l'antéhypophyse et sont localisées principalement sur ses côtés. Sa sécrétion est régulée par la GRH (hormone de libération de la croissance), qui augmente en cas d'hypoglycémie et pendant le sommeil, tandis qu'elle est inhibée par l'hyperglycémie (Benjamin *et al.* , 2022 ).

### **I.5.1.3. Axe thyroïdienne**

Les hormones thyroïdiennes sont sécrétées sous l'action de la thyrotropine (TSH) sécrétée par l'hypophyse chez des sujets jeunes en bonne santé, les taux circulants de TSH sont relativement bas et stables pendant la journée (Yves, 2019).

La TSH, ou hormone thyroïdostimulante, est une glycoprotéine constituée de deux sous-unités : une sous-unité alpha identique à celle des gonadotrophines (LH et FSH) et une sous-unité bêta spécifique à la TSH.

La sécrétion de la TSH est continue, et son taux plasmatique normal varie de 0,4 à 4 mUI/L. Cette sécrétion est régulée par la TRH hypothalamique, dont la libération est elle-même influencée par les niveaux circulants d'hormones thyroïdiennes (augmentée en cas de baisse de T3 et de T4, et inversement).

La TSH favorise l'augmentation du nombre et de la taille des cellules thyroïdiennes, ainsi que la production de T3 et T4.

Le dosage de la TSH est utile dans le diagnostic des hypothyroïdies, permettant de distinguer celles d'origine hypophysaire de celles d'origine thyroïdienne primitive. Les tumeurs hypophysaires produisant de la TSH sont rares (Benjamin *et al.* , 2022).

#### **I.5.1.4. Axe gonadotrope**

La testostérone joue un rôle cantique dans la fonction reproductrice mâle mais a également, des effets bénéfiques importants sur la masse et la force musculaire, sur l'adiposité, la densité osseuse et sur le bien-être (Yves, 2019).

La LH, ou hormone lutéïnisante, est également produite sous l'influence de l'hypothalamus, ce qui régule sa sécrétion de manière pulsatile, se manifestant sous forme de pics successifs toutes les 90 minutes.

Chez la femme, pendant la période d'activité ovarienne, qui s'étend de la fin de la puberté à la ménopause (et en dehors des grossesses), la sécrétion de LH suit un cycle. Ce cycle d'environ 28 jours est responsable de la régulation cyclique de l'ovulation et du cycle menstruel.

Cependant, chez l'homme, la LH n'est pas sécrétée de manière cyclique. Le fonctionnement testiculaire est continu.

Concernant son action sur l'ovaire :

Pendant la première phase du cycle menstruel (phase folliculaire), la LH stimule les cellules de la thèque interne de l'ovaire, induisant l'activation d'une enzyme spécifique appelée aromatasase. Cette enzyme transforme les androgènes produits par la thèque interne en estradiol.

Au milieu du cycle, la LH déclenche l'ovulation en induisant la rupture du follicule ovarien mature (Benjamin *et al.* , 2022).

### **I.5.1.5. Axe lactotrope**

La prolactine libérée par les cellules lactotropes de l'hypophyse, est impliquée essentiellement dans la lactation et la régulation de l'axe reproducteur, bien que des effets sur la croissance, immunité et le comportement soient également observés. Chez des sujets jeunes en bonne santé (Yves, 2019).

La prolactine est une hormone constituée de 199 acides aminés et présente des similitudes avec l'hormone de croissance (GH). Les cellules produisant la prolactine, représentant environ 20 à 25% des cellules de l'antéhypophyse, connaissent une multiplication accrue pendant la grossesse.

La dopamine, produite par l'hypothalamus, exerce normalement un effet inhibiteur sur la prolactine. C'est pourquoi les substances ayant un effet similaire (agonistes dopaminergiques) agissent également comme de puissants inhibiteurs de la sécrétion de prolactine (Benjamin *et al* ., 2022 ).

La fonction de reproduction est contrôlée par le complexe hypothalamo-hypophysaire. Le fonctionnement des gonades est étroitement dépendant des hormones gonadotropes hypophysaires dont la synthèse et la libération sont soumises à une interaction complexe de facteurs hypothalamiques, gonadiques et hypophysaires. L'étroite collaboration nécessaire entre hypothalamus et hypophyse souligne l'importance des relations morphologiques et fonctionnelles qui existent entre ces 2 structures. Ce chapitre traite des aspects morphologiques et fonctionnels, avec les cellules intervenant dans la fonction de reproduction (Marie-Claire et Charles, 2001).

# **Chapitre II :**

## **L'axe gonadotrope**

## Chapitre II. L'axe gonadotrope

### II.1. Généralité sur l'axe gonadotrope

L'axe gonadotrope est un ensemble anatomique et fonctionnel constitué de l'hypothalamus, de l'hypophyse et des gonades. Dans cet ensemble, les constituants agissent les uns sur les autres en une cascade d'activations/inhibitions: l'hypothalamus stimule le fonctionnement hypophysaire, qui stimule à son tour l'activité des gonades. Les hormones sexuelles rétroagissent sur le complexe hypothalamo-hypophysaire (Xavier *et al.* , 2001).

#### II.1.1. La Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)

La Gonadotropin Releasing Hormone est indispensable pour induire et réguler la production et la libération des gonadotropines. Il est impliqué dans le contrôle de la reproduction chez les mammifères. Plusieurs formes de GnRH peuvent coexister chez les mammifères mais seule la forme GnRH-I est impliquée dans le contrôle de la fonction de reproduction. Chez les mammifères, la GnRH contrôle la reproduction via son action sur les cellules gonadotropes hypophysaires qui sécrètent les gonadotropines LH et FSH (Marie, 2014).

#### II.1.2. Les gonades

Rappelons tout d'abord que les gonades (testicules chez l'homme, ovaires chez la femme) sécrètent des hormones toutes dérivées du cholestérol, les stéroïdes sexuels un est sécrété principalement chez l'homme (la testostérone) et deux chez la femme (les œstrogènes et la progestérone). Dans les deux sexes, la fonction des gonades est contrôlée par les deux mêmes hormones d'origine hypophysaire la LH (responsable essentiellement des stéroïdes sexuels) et la FSH (impliquée plus spécifiquement dans le contrôle de la gamétogénèse, c'est-à-dire de la formation et de la maturation des spermatozoïdes et des ovules) (Pierre, 1992).

#### II.1.3. L'appareil génital devient fonctionnel à la puberté

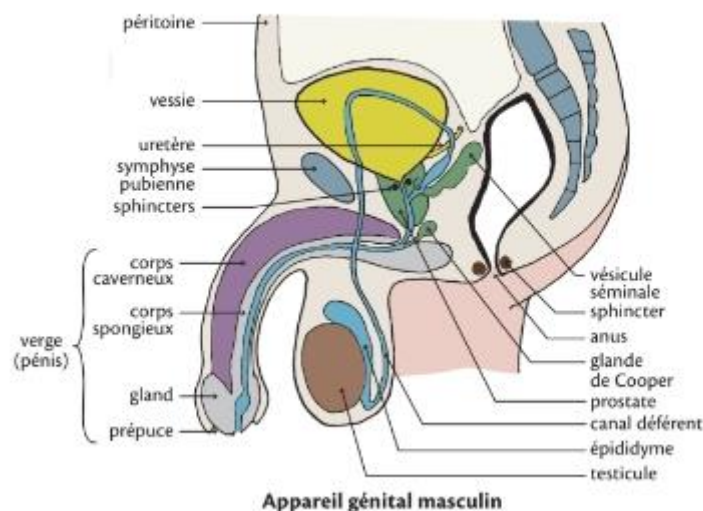
La puberté se caractérise par un ensemble de transformations morphologiques, physiologiques et psychologiques qui rendent les individus aptes à procréer. Son apparition nécessite une stimulation hormonale dans les deux sexes. Chez les garçons, elle apparaît sous l'influence de la testostérone et chez les filles, sous l'influence des œstrogènes. Les organes génitaux deviennent fonctionnels, ils commencent à produire des gamètes (de façon cyclique chez les filles, en continu chez les garçons). La production des gamètes est marquée par l'apparition des premières règles chez les filles et les premières éjaculations chez les garçons (Olivier *et al.* , 2016).

Il est connu que l'axe gonadotrope est fonctionnel pendant la vie intra-utérine puis il existe une inhibition de cet axe survenant quelques semaines après la naissance. Cette période de l'enfance est appelée le silence prépubertaire puis, vers 8 ou 9 ans chez la fille, il existe une réactivation de l'axe gonadotrope qui devient à nouveau fonctionnel (BrigitteetGeneviève,2024).

## II.2. L'axe gonadotrope chez l'homme

### II.2.1. Anatomie fonctionnelle de l'appareil génital masculin

Les testicules sont des organes ovoïdes situés dans le scrotum (ou bourses). Ils sont coiffés par l'épididyme, canal dans lequel sont évacués les spermatozoïdes. Celui-ci est prolongé par le canal déférent, long d'environ 40 cm. Les canaux déférents débouchent à la base de la vessie où ils reçoivent les sécrétions de glandes annexes, les vésicules séminales et la prostate. Celles-ci élaborent le liquide séminal qui participe, avec les spermatozoïdes, à la constitution du sperme. Les voies se poursuivent par l'urètre, impair, commun aux appareils génital et urinaire. Celui-ci parcourt le pénis, où il est entouré de corps spongieux et caverneux, à rôle érectile par turgescence vasculaire (Figure 4) (Ghislaine *et al.* , 2020).



**Figure 4** : Organisation de l'appareil génital masculin (Ghislaine *et al.* , 2020)

### II.2.2. La spermatogenèse

Les testicules ont un double rôle produire les spermatozoïdes et sécréter la testostérone. Les tubes séminifères très pelotonnés, où a lieu la spermatogenèse, occupent environ 80% des testicules. Les cellules endocrines, qui produisent la testostérone, les cellules de Leydig ou

cellules interstitielles, sont situées dans le tissu conjonctif interstitiel qui occupe l'espace situé entre les tubes séminifères. Les spermatozoïdes et la testostérone sont donc produits dans des parties du testicule de structure et de rôle différents (Sherwood, 2015).

La testostérone est une hormone stéroïde dérivée du cholestérol comme les hormones sexuelles féminines, estrogènes et progestérone. Une partie de la testostérone produite est sécrétée dans le sang qui la transporte vers ses lieux. D'action mais une bonne partie passe dans les tubes séminifères ou son rôle est important dans la spermatogenèse (Sherwood, 2015).

#### **II.2.2.1. La spermatogenèse est la production de spermatozoïdes abondants, mobiles, extrêmement spécialisés**

Il y a deux types importants de cellules dans les tubes séminifères: les cellules germinales à tous les stades de leur différenciation en spermatozoïdes et les cellules de soutien, cellules de Sertoli qui fournissent une aide cruciale à la spermatogenèse. La spermatogenèse est le processus complexe par lequel les spermatogonies, qui sont les cellules germinales primaires relativement peu différenciées et diploïdes (contenant l'assortiment complet de quarante-six chromosomes), prolifèrent et sont transformées en spermatozoïdes mobiles extrêmement différenciés et spécialisés contenant chacun un contingent haploïde de vingt-trois chromosomes (Sherwood, 2015).

Sur une vue en coupe au microscope la disposition anatomique des cellules germinales reflète la différenciation des spermatozoïdes, les cellules les moins différenciées étant à la périphérie et les spermatozoïdes différenciés étant dans la lumière du tube séminifère. La transformation d'une spermatogonie en spermatozoïdes matures prend 64 jours. Plusieurs centaines de millions de spermatozoïdes arrivent à maturité chaque jour. La spermatogenèse passe par trois grandes étapes: prolifération mitotique, méiose et spermiogenèse (Sherwood, 2015).

#### **II.2.2.2. La spermatogenèse**

Au terme des méioses, la structure des spermatides est en coreproche de celle des spermatogonies à ceci près qu'ils ont moitié moins de chromosomes. La production de spermatozoïdes mobiles, très spécialisés nécessite de profondes modifications des spermatides. C'est la spermiogenèse. Les spermatozoïdes sont pour l'essentiel des cellules dont a été éliminé tout ce qui, du cytosol et des organites, n'est pas nécessaire au transfert dans un ovocyte du matériel génétique. En quelque sorte le spermatozoïde est un voyageur sans bagage qui porte seulement sur lui ce qui est nécessaire à la fécondation (Sherwood, 2015).

Un spermatozoïde a quatre parties: tête, acrosome, pièce intermédiaire et queue. La tête est essentiellement constituée par le noyau qui contient l'information génétique. L'acrosome est une vésicule située à l'extrémité de la tête et pleine d'enzymes qui jouent le rôle d'une perceuse enzymatique pour que le spermatozoïde puisse pénétrer dans l'ovocyte. La mobilité des spermatozoïdes est due à leur longue queue dont les mouvements utilisent l'énergie fournie par les mitochondries situées dans la pièce intermédiaire.

Tout au long de leur développement, les cellules germinales sont étroitement associées aux cellules de Sertoli (Sherwood, 2015).

En plus de la lignée germinale, les tubes séminifères contiennent aussi les cellules de Sertoli dont chacune s'étend de la périphérie jusqu'à la lumière du tubule. Les cellules germinales sont enchâssées entre les cellules de Sertoli, les spermatogonies étant à la périphérie du tubule. Pendant la spermatogenèse, les cellules de la lignée germinale provenant de l'activité mitotique des spermatogonies restent étroitement associées aux cellules de Sertoli adjacentes au cours de leur migration vers la lumière tout en accomplissant leurs divisions successives. Le cytoplasme de ces cellules forme des logettes dans lesquelles sont enchâssées les cellules germinales durant la totalité de leur différenciation (Sherwood, 2015).

### **II.2.2.3. Les cellules de Sertoli fournissent un soutien indispensable à la spermatogenèse**

Elles forment une barrière sang-testicules qui s'oppose au passage entre les cellules de substances portées par le sang vers la lumière des tubes séminifères. A cause de cette barrière seule des molécules sélectionnées capables de traverser les cellules de Sertoli gagnent la lumière des tubes de sorte que la composition du liquide qu'ils contiennent et qui est cruciale pour le développement des cellules germinales, est très différente de celle du plasma. La barrière sang-testicules empêche aussi les cellules productrices d'anticorps de nuire dans le LEC d'atteindre les cellules germinales ce qui prévient la formation d'anticorps contre les spermatozoïdes très différenciés.

Elles nourrissent les cellules germinales qui n'ont pas d'accès direct aux nutriments contenus dans le sang.

Elles phagocytent les constituants cellulaires expulsés par les spermatides au cours de leur différenciation et détruisent les cellules germinales défectueuses qui ne se développent pas normalement.

Elles sécrètent le liquide des tubes séminifères qui emporte les spermatozoïdes libres dans la lumière vers l'épididyme où ils sont stockés et où leur maturation s'achève.

Un élément important de ce liquide est la protéine de liaison des androgènes qui, comme son nom l'indique se lie aux androgènes (c'est-à-dire à la testostérone) ce qui assure l'existence d'une forte concentration de cette hormone dans la lumière des tubes séminifères ce qui est essentiel pour la spermatogenèse.

Elles sont le siège du contrôle de la spermatogenèse par la testostérone et par l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Elles produisent aussi une hormone, l'inhibine qui exerce une rétroaction négative sur la sécrétion de FSH.

LH et FSH de l'hypophyse antérieure contrôlent la sécrétion de testostérone et la spermatogenèse (Sherwood, 2015).

#### **II.2.2.4. Rôle de la testostérone et de FSH dans la spermatogenèse**

La FSH et le LH ont l'une et l'autre un rôle crucial dans le contrôle de la spermatogenèse par leur action sur les cellules de Sertoli. La testostérone est cruciale aux étapes de mitose et de méiose des cellules germinales, la FSH est nécessaire à la spermiogenèse. La concentration de testostérone est beaucoup plus forte dans les testicules que dans le sang car une grande partie de cette hormone produite localement par les cellules de Leydig est retenue dans le liquide tubulaire complexée avec la protéine de liaison sécrétée par les cellules de Sertoli. Cette forte concentration est indispensable pour la production adéquate des spermatozoïdes (Sherwood, 2015).

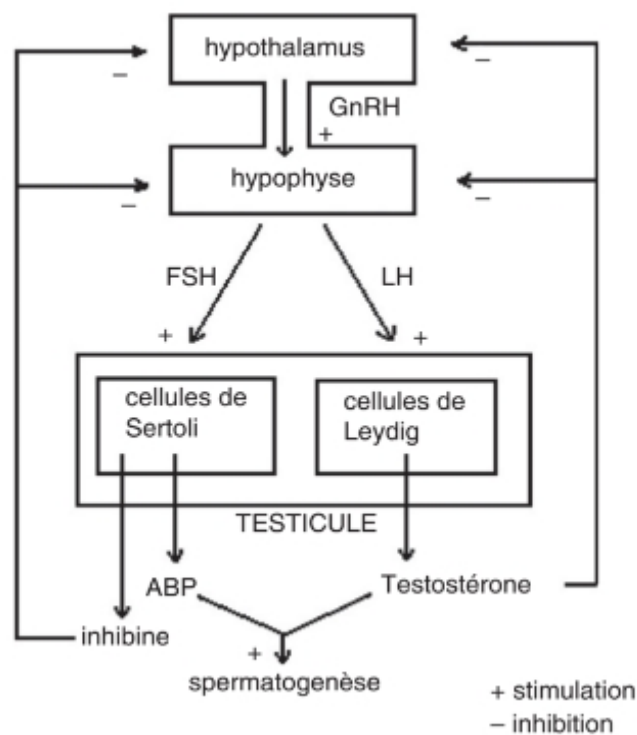
### **II.2.3. Régulation endocrine des fonctions sexuelles chez l'homme**

#### **II.2.3.1. Fonctionnement de l'axe gonadotrope**

La GnRH ou gonadolibérine, libérée par les neurones hypothalamiques, est véhiculée par le système porte hypophysaire jusqu'aux cellules productrices de gonadostimulines FSH et LH: elle provoque la libération (et non la synthèse) de ces hormones dans la circulation générale. La GnRH est un décapeptide libéré de manière pulsatile par les neurones hypothalamiques. Le caractère pulsatile de cette sécrétion est indispensable à la libération des gonadostimulines FSH et LH puis qu'une administration en continu interrompt leur libération. FSH et LH sont des gonadostimulines (gonadotrophines) qui contrôlent le fonctionnement d'autres glandes endocrines. Chez l'homme, la FSH stimule la spermatogenèse. Elle agit sur les cellules de Sertoli qui libèrent l'ABP (Androgen-Binding-Protein) qui se lie à la testostérone dans les tubes séminifères. La LH stimule les cellules de Leydig pour la production de testostérone. La testostérone liée à l'ABP stimule la spermatogenèse alors que la testostérone circulante est responsable des autres effets de l'hormone (développement des caractères sexuels primaires,

apparition des caractères sexuels secondaires masculins à la puberté). Elle a des effets anabolisants sur l'ensemble de l'organisme (Olivier *et al.*, 2016).

Par ailleurs, la testostérone agit sur l'hypophyse et/ou sur l'hypothalamus pour réguler la libération de LH, FSH et/ou GnRH. Elle contribue ainsi à réguler son propre taux circulant. Ainsi chez l'homme, la testostérone exerce un rétrocontrôle permanent sur le complexe hypothalamo- hypophysaire en inhibant la sécrétion de GnRH et de FSH et LH. De même, l'inhibine, substance produite par les cellules de Sertoli, inhibe la libération de FSH. Ces différents mécanismes, récapitulés sur la Figure 5, aboutissent à maintenir un taux de testostérone constant, non cyclique, depuis la puberté jusqu'à la mort (Olivier *et al.*, 2016).

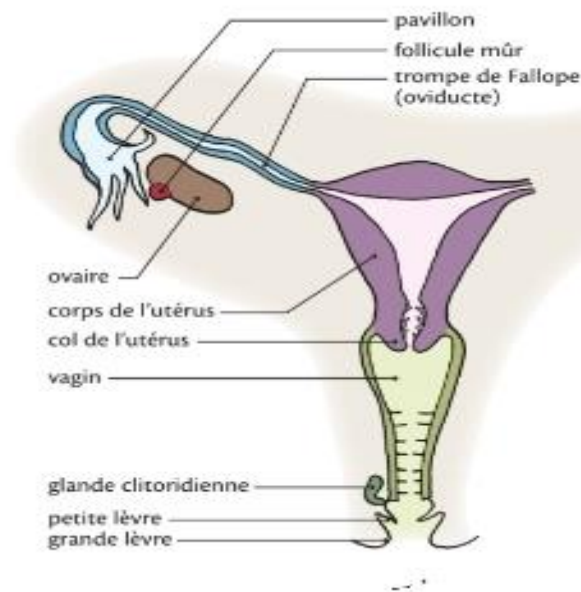


**Figure 5** : Schéma sur la régulation hormonale de la reproduction chez l'homme (Olivier *et al.*, 2016).

## II.3. L'axe gonadotrope chez la femme

### II.3.1. Anatomie fonctionnelle de l'appareil génital féminin

Les ovaires sont des organes en forme d'amande (3,5 cm de long pour 2 cm de large) situés dans la cavité péritonéale et sont maintenus par des ligaments à la paroi lombaire et à l'utérus. Ils sont surmontés par l'extrémité évasée des trompes, ou pavillons, qui recueilleront les ovocytes lors de l'ovulation. Les trompes utérines, ou trompes de Fallope sont des conduits étroits, longs de 10 à 15 cm et qui débouchent dans l'utérus. Elles sont bordées par un épithélium cilié qui permet la progression des ovocytes vers l'utérus. Elles sont le lieu de la fécondation. L'utérus est un organe musculueux, dont la paroi épaisse est constituée par un muscle lisse, le myomètre. La cavité utérine est tapissée par l'endomètre, dont l'épaisseur varie au cours du cycle et dont l'élimination périodique, en absence de gestation, constitue les règles (menstruation). Le vagin, organe d'accouplement, s'étend du col de l'utérus à la vulve (Figure 6) (Ghislaine *et al.* , 2020).



**Figure 6** : Organisation de l'appareil génital féminin (Ghislaine *et al.* , 2020)

### II.3.2. Cycle menstruel

L'ovaire et le tractus génital sont, depuis la puberté jusqu'à la ménopause, le lieu de processus cycliques réguliers. Un cycle est composé du cycle ovarien, du cycle utérin et du cycle

vaginal (Figure. 7). Les cycles utérin et vaginal sont sous contrôle du cycle ovarien par l'intermédiaire des hormones sexuelles (André *et al.* , 2016).

Dans l'ovaire, après la phase involutive du corps jaune, un ou plusieurs follicules vont à nouveau évoluer. Les cycles se succèdent en absence de gestation avec des durées variables, bien que la moyenne soit de 28 jours. Chaque cycle débute le premier jour de l'hémorragie menstruelle et comprend deux phases une phase dite folliculaire de croissance des follicules, et une phase lutéinique. Correspondant à la formation du corps jaune. Durant la phase folliculaire, un seul follicule arrivera à maturation complète (André *et al.* , 2016).

### II.3.2.1. Cycle ovarien

Le follicule primordial est un petit massif cellulaire de 40 à 50  $\mu\text{m}$  de diamètre, au centre duquel se trouve l'ovocyte. Au début du cycle, plusieurs de ces follicules grossissent.

Les cellules cubiques ou prismatiques qui entourent l'ovocyte se divisent et forment un amas non vascularisé la granuleuse (granulosa). En grossissant, cette masse cellulaire se creuse formant une petite poche, l'antra (antrum), emplies du liquide folliculaire.

A ce moment de l'évolution folliculaire, l'ovocyte entouré de la couronne radiée (corona radiata) émerge à l'intérieur du follicule. La granulosa s'entoure progressivement de couches cellulaires: la membrane basale, la thèque interne épaisse et fortement vascularisée, et la thèque externe (André *et al.* , 2016).

Le follicule arrivé à maturité s'appelle le follicule de de Graaf du nom du médecin hollandais qui, commença son étude. Il a une taille de 200  $\mu\text{m}$ . Ce follicule mûr est prêt à libérer l'ovocyte. L'éclatement du follicule, appelé ponte folliculaire ou encore ovulation, a lieu normalement autour du 14 jour. Elle est due à une lyse locale du tissu ovarien et à une dégradation enzymatique qui provoque la libération de l'ovocyte entouré de cellules. (*cumulus oophorus*). L'ovocyte, émis dans la cavité générale, est recueilli dans les trompes de Fallope grâce aux battements des cils du pavillon. la granuleuse se replie et se vascularisé, laissant une cicatrice d'abord grisâtre, puis jaune (André *et al.* , 2016).

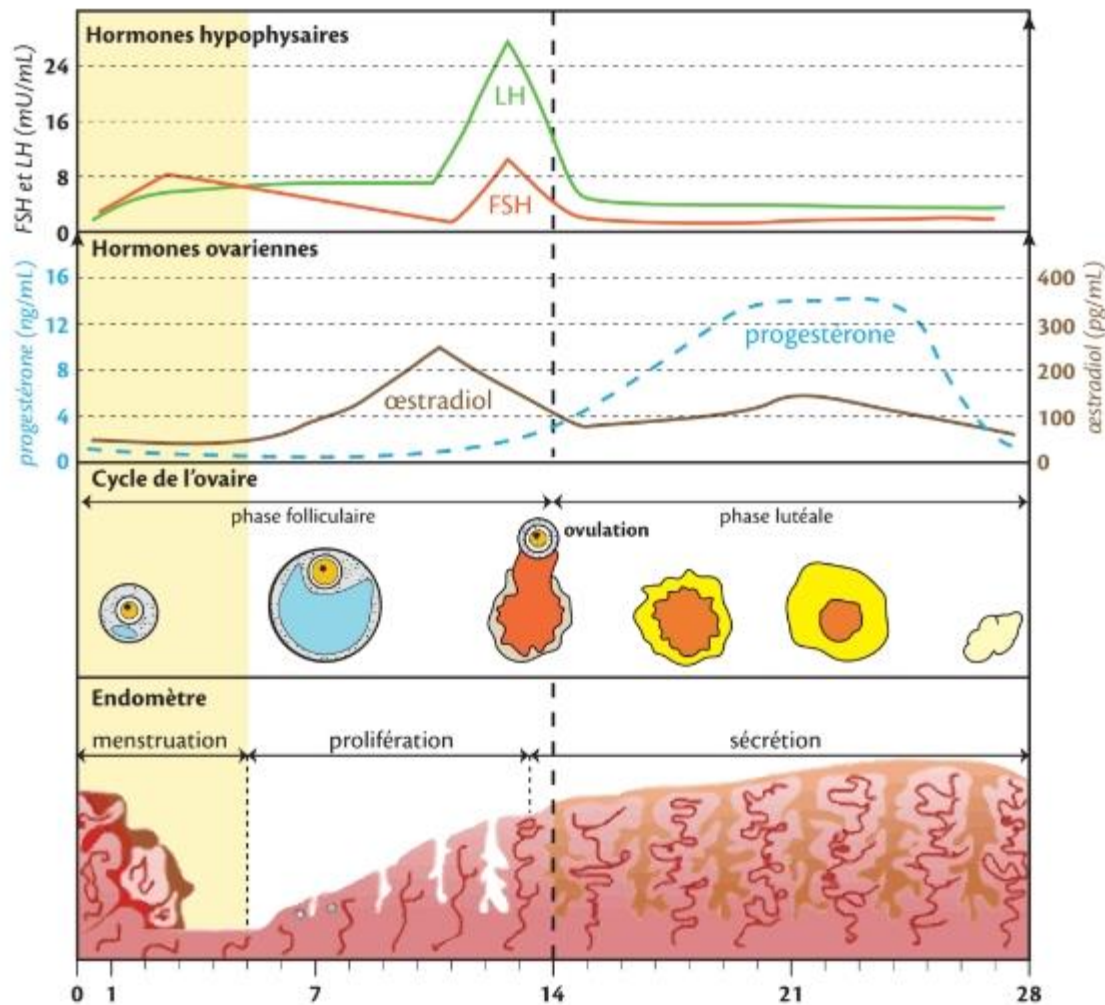
La phase lutéale est caractérisée par la formation du corps jaune. Le follicule rompu s'affaisse, les cellules de la thèque interne et les cellules folliculaires prolifèrent à l'intérieur du corps jaune. Cette importante structure endocrine atteint sa maturité fonctionnelle au septième jour de la phase lutéale et sécrète œstrogènes et progestérone puis dégénère progressivement. La durée de la phase lutéale correspond à la durée de vie du corps jaune (14 jours) (Olivier, 2016).

### II.3.2.2. Cycle utérin

Le cycle menstruel est l'ensemble des modifications subies par l'endomètre utérin en relation avec le cycle ovarien, et en réponse aux hormones ovariennes. On le divise en trois phases:

- a- phase menstruelle** : elle débute au premier jour des règles et dure 4 à 5 jours la couche fonctionnelle de l'endomètre se détache (desquamation) de la couche basale en provoquant des hémorragies.
- b- phase proliférative (jour 5 à jour 14)** : la sécrétion accrue des œstrogènes au cours de la phase folliculaire stimule la multiplication des cellules de la muqueuse utérine à partir de la couche basale. Elle s'épaissit et se vascularise. Les estrogènes induisent également la synthèse par les cellules endométriales du récepteur à la progestérone et diminuent la viscosité de la glaire cervicale qui ferme le col utérin, la rendant plus filante et plus perméable aux spermatozoïdes.
- c- phase sécrétoire (jour 15 à jour 28)** : la présence de progestérone achève de préparer l'endomètre à une éventuelle nidation. Les artères se spiralisent, des glandes se creusent dans l'endomètre et sécrètent du glycogène. La progestérone agit sur la glaire cervicale en la rendant plus visqueuse, plus compacte et moins perméable interdisant le passage du col de l'utérus aux spermatozoïdes pendant cette phase (Olivier, 2016).

La dégénérescence du corps jaune en fin de phase lutéale s'il n'y a pas eu fécondation prive l'endomètre de son soutien hormonal: la couche fonctionnelle s'effondre, c'est le début de nouvelles menstruations et d'un nouveau cycle (Olivier, 2016).



**Figure 7 :** Cycle ovarien et cycle utérin (Ghislain *et al.* , 2020).

### II.3.3. Régulation endocrinienne des fonctions sexuelles chez la femme

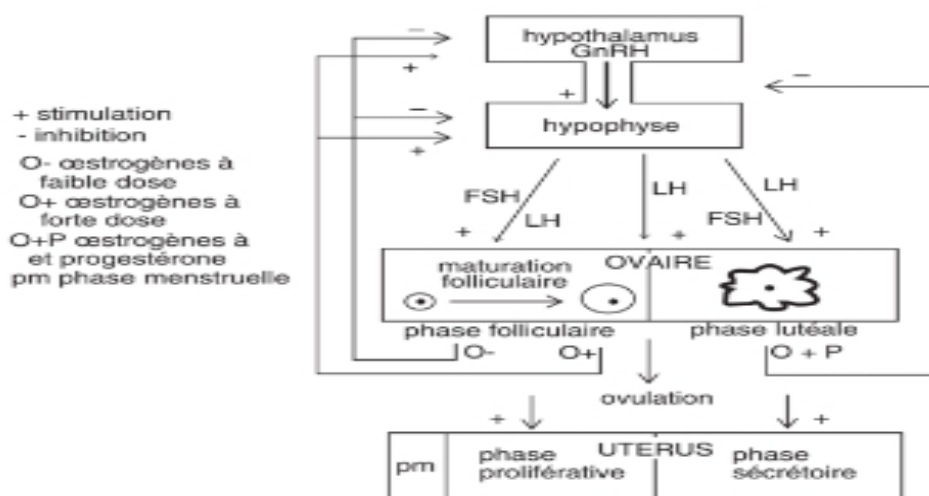
Tout comme chez l'homme, le complexe hypothalamo-hypophysaire stimule l'activité gonadique. La sécrétion pulsatile de GnRH stimule la libération de FSH et LH.

La FSH (Hormone folliculo stimulante) stimule la croissance folliculaire et la production d'œstrogènes en agissant directement sur les cellules de la granulosa où elle provoque par ailleurs la synthèse des récepteurs à la LH. La LH peut ainsi se lier aux cellules de la thèque interne et stimuler la production de précurseurs hormonaux (androgènes) qui vont gagner les cellules folliculaires qui, en réponse à la FSH, produisent des œstrogènes. La production croissante des œstrogènes en phase folliculaire est donc liée à la maturation des follicules. Par ailleurs, un pic de LH (décharge ovulante) provoque la reprise de la méiose de l'ovocyte 1, l'ovulation et l'évolution du follicule rompu en corps jaune. En phase lutéale, elle stimule la production par le

corps jaune, des œstrogènes et de la progestérone. Au cours d'un cycle, les variations des taux d'hormones circulantes observables sont dues aussi bien à la stimulation du complexe hypothalamo-hypophysaire sur l'ovaire qu'aux rétrocontrôles. Que les hormones ovariennes exercent sur ce complexe. A faible dose, les œstrogènes inhibent la libération de FSH et de LH qui restent stockés au niveau de l'hypophyse (rétrocontrôle négatif) (Olivier *et al.* , 2016).

A forte dose, en fin de phase folliculaire, les œstrogènes stimulent l'axe hypothalamo-hypophysaire ce qui provoque le pic de LH (rétrocontrôle positif). Au cours de la phase lutéale, les taux élevés de progestérone inhibent de nouveau la libération de FSH et de LH. L'ensemble des régulations du cycle hormonal chez la femme est résumé par la Figure 8.

La finalité du système de régulation est la procréation: la phase folliculaire permet d'amener un follicule à maturité qui libère l'ovocyte II dans les voies génitales de la femme. La rétro inhibition sur la libération des gonadostimulines limite l'évolution des follicules au follicule dominant et aux follicules sécréteurs d'œstrogènes, alors que le rétrocontrôle positif provoque la libération de l'ovocyte II. En phase lutéale, la rétroaction exercée par les hormones ovariennes (qui sont produites sous l'influence initiale des gonadostimulines) bloque tout développement folliculaire. Les événements ovariens sont synchronisés avec les événements utérins : les hormones ovariennes agissent en synergie sur le développement de l'endomètre; sous l'effet des œstrogènes, la glaire cervicale permet le passage des spermatozoïdes vers la cavité utérine au moment de l'ovulation alors que sous l'effet de la progestérone, la glaire cervicale ferme l'accès à l'utérus. Ainsi, la rencontre des gamètes est facilitée au moment opportun et l'endomètre utérin est prêt à recueillir l'embryon après la fécondation (Olivier *et al.* , 2016).



**Figure 8** : Schéma de la régulation hormonale des cycles de reproduction chez la femme (Olivier *et al.* , 2016)

#### II.4. Différents activités des principaux hormones de l'axe gonadotrope et leurs effets sur le corps

Les hormones de l'axe gonadotrope fournissent le matériel (les protéides) pour permettre au corps de fonctionner. Le FSH, sécrétée par l'hypophyse, induit certains signes qui permettent d'identifier son niveau d'activité. Tableau 1

**Tableau 1** : L'activité de FSH et leur effet sur le corps (Jean-Claude, 2012).

	<b>FSH forte</b>	<b>FSH faible</b>
<b>Votre tendance comportementale</b>	Grande sensibilité, féminité marquée.	Libido faible, voire absente.
<b>Les signes</b>	Infiltration cellulitique à l'intérieur des genoux, des bras, plus marquée du côté droit que du côté gauche, poils et cils longs et fins, présence de taches de couleur au niveau des coudes et des genoux, rougeur du sillon nasogénien piliers	Aménorrhée chez la fille, retard pubertaire, absence de développement des caractères sexuels secondaires chez les deux sexes, seins petits, petit pénis, association fréquente de retard de croissance pondérale
<b>Les troubles</b>	Sensibilité du colon droit, présence de zones dures et plus ou moins douloureuses réparties dans le sein (mastose) prédominant à droite, psoriasis, acné, eczéma, maladie inflammatoire de l'intestin (malade de Crohn).	Baisse de libido, troubles de l'érection, absence de règles, stérilité, et signes de carence en œstrogènes.

Les œstrogènes appartiennent aussi à cet axe gonadotrope. Ce sont les hormones féminines qui jouent un rôle non seulement chez la femme, mais aussi chez l'homme, car elles participent à la fabrication de la structure du corps et au modelage du comportement (Jean-Claude, 2012).

**Tableau 2 :** L'activité ostrogénique et leur effet sur le corps (Jean-Claude, 2012).

	<b>Activité ostrogénique forte</b>	<b>Activité ostrogénique faible</b>
<b>Votre tendance comportementale</b>	Libido plutôt forte.	Baisse de libido.
<b>Les signes</b>	Peau douce, ligaments hyper axes, seins plutôt volumineux, aréole des seins large et légèrement colorée, cheveux fournis, cils très longs, voix à tonalité plutôt haute, couleur un peu violine des piliers des amygdales, diamètre entre les deux épaules plus petit que le diamètre entre les deux hanches.	Sécheresse de la peau, peau ridée, peau squameuse, cheveux secs et cassants, cils qui tombent, sens des odeurs peu développé.
<b>Les troubles</b>	Règles trop abondantes, sébum gras, cuir chevelu à tendance grasse, tendance à l'adiposité générale, odeur forte de la sueur, rétention d'eau, hyper laxité des ligaments, vergetures horizontales.	Caillots présents le premier jour des règles, absence de règles.

La progestérone est une hormone génitale importante car elle est l'intermédiaire entre les œstrogènes et les androgènes. En dehors de son action dans le cycle génital, elle participe elle aussi à la structuration du corps (Jean-Claude, 2012).

**Tableau 3 :** L'activité de Progestérone et leur effet sur le corps (Jean-Claude, 2012).

	<b>Progestérone forte</b>	<b>Progestérone faible</b>
<b>Votre tendance</b>	Participe au désir sexuel.	Manque de désir.

<b>comportementale</b>		
<b>Les signes</b>	Tension et congestion diffuse des deux seins, surtout des quadrants supéroexternes	Présence de zones dures et plus ou moins douloureuses réparties dans le sein (mastose) localisées surtout dans la partie supéroexterne des seins, plus marquée à gauche qu'à droite.
<b>Les troubles</b>	Syndrome prémenstruel après l'ovulation et s'arrête tant plusieurs jours avant les règles, caillots à la fin des règles.	Herpès après l'ovulation, acné du visage, poils sur le visage et les seins (femme), problèmes veineux des membres inférieurs, caillots au deuxième et au troisième jour des règles.

NB: la présence des caillots pendant les règles traduit toujours un déséquilibre entre les œstrogènes et la progestérone.

Les hormones mâles (androgènes) sont un des éléments importants du système génital et donc de l'axe gonadotrope. Elles sont fabriquées par les glandes génitales (testicule, ovaire), jouent un rôle important à la puberté, à la ménopause, à l'andropause et participent à la structuration du corps et au modelage du comportement (Jean-Claude, 2012).

**Tableau 4 :** L'activité d androgènes et leur effet sur le corps (Jean-Claude, 2012).

	<b>Androgènes forts</b>	<b>Androgènes faibles</b>
<b>Votre tendance comportementale</b>	Capacité importante de lutte, résistance à l'effort, tempérament viril.	Passivité, perte d'efficacité dans la vie professionnelle, parfois autodépréciation, manque de motivation, baisse des capacités sportives.
<b>Les signes</b>	Cicatrices hypertrophiques,	Hypotrophie musculaire

	<p>dernière phalange des doigts courte et interrompue, croissance rapide de l'enfant soudainement interrompue, triangle pubien pointe en haut, poils axillaires denses, che veux dégarnis sur les tempes, modification de la voix, diamètre entre les deux épaules plus grand que le diamètre entre les deux hanches.</p>	<p>souvent compensée par une augmentation de la graisse abdominale, perte de la pilosité, diminution de la fréquence du rasage, hyperlaxité des ligaments, bouffées de chaleur et sueurs (peu fréquentes), fatigabilité.</p>
<p><b>Les troubles</b></p>	<p>Acné du visage (femmes), hirsutisme, troubles des règles.</p>	<p>Insuffisance génitale chez l'homme, baisse de l'érection nocturne et matinale, faiblesse de l'éjaculation, baisse de l'endurance à l'effort.</p>

On voit que, lorsque l'activité des hormones mâles est prédominante sur celle des hormones femelles, l'aspect de l'individu est marqué par des épaules larges et un bassin étroit, des doigts courts, des poils pubiens drus dont la pointe du triangle est dirigée vers l'ombilic, et que les tempes sont dégarnies chez l'homme comme chez la femme mais davantage chez lui, qu'il existe des troubles des règles chez elle, et chez les deux une tendance à faire de l'acné au niveau du visage.

Il est important de faire la distinction entre les hormones mâles qui sont fabriqués par les glandes génitales (testicule, ovaire) de celles qui sont fabriquées par la glande surrénale (DHEA). Le comportement des personnes chez lesquelles les hormones mâles d'origine surrénalienne sont très prédominantes est marqué par une volonté de puissance, de recherche du combat et de la confrontation. Poussé à l'extrême de son déséquilibre, le comportement peut devenir dictatorial.

**Chapitre III :**  
**Pathologie de l'axe**  
**gonadotrope**

## Chapitre III. Pathologie de l'axe gonadotrope

### III.1. Pathologies et de dysfonctionnement de la production des hormones gonadotropes

#### III.1.1. Infertilité

Depuis plusieurs années, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe l'infertilité comme une maladie à part entière, dans le contexte du concept de santé reproductive qui affirme le droit de chaque individu à la procréation (Pietro et Charles, 2023).

##### III.1.1.1. Définitions et indices de fertilité

Les définitions clés dans le domaine de l'infertilité ont été précisées grâce à un consensus international.

**Infertilité** : condition médicale définie par l'incapacité d'atteindre une grossesse clinique après 12 mois de rapports sexuels non protégés, ou en raison de l'incapacité d'une personne ou de son (sa) partenaire à concevoir. La prise en charge de l'infertilité peut être initiée avant cette période d'un an en fonction des antécédents médicaux, sexuels et reproductifs, de l'âge, des résultats physiologiques et des tests de diagnostic. L'infertilité est considérée comme une maladie, entraînant une invalidité et un déficit fonctionnel (Pietro et Charles, 2023).

##### III.1.1.2. Principales définitions dans le domaine de l'infertilité

**Fertilité** : La capacité à établir une grossesse clinique.

**Fécondité** : La capacité à mener à terme une naissance vivante.

**Grossesse clinique** : Une grossesse confirmée par la visualisation échographique d'un ou plusieurs sacs gestationnels, ou par la présence de signes cliniques évidents de grossesse. Cette définition englobe les grossesses ectopiques cliniquement diagnostiquées.

**Infertilité primaire** : Condition où une femme (ou un homme) répondant aux critères d'infertilité n'a jamais connu de grossesse clinique.

**Infertilité secondaire** : Condition où une femme (ou un homme) répondant aux critères d'infertilité a déjà eu au moins une grossesse clinique (Pietro et Charles, 2023).

##### III.1.1.3. Causes d'infertilité

Les causes principales de l'infertilité féminine stricte sont les troubles ovulatoires et les anomalies tubaires, représentant ensemble plus de 50% des cas. Les autres causes comprennent l'endométriose, les problèmes utérins et cervicaux, chacun responsable de 4% des cas, avec 4%

des cas où les causes sont multiples. Les infertilités masculines strictes, principalement l'oligoasthénospermie et plus rarement l'azoospermie, représentent 20% des cas. Une étude a révélé un taux élevé d'azoospermie par rapport à la littérature courante, suggérant la nécessité de surveiller cette tendance. Les infertilités mixtes, impliquant les deux partenaires, surviennent dans 39% des cas, soulignant l'importance d'évaluer chaque membre du couple. Environ 8% des cas d'infertilité restent inexpliqués, un chiffre susceptible de changer avec l'amélioration des diagnostics (Samir *et al.*, 2004).

### **III.1.2. Trouble de la puberté**

La puberté marque une période caractérisée par une série d'événements biologiques qui conduisent à des changements significatifs tant sur le plan physique que comportemental, menant à la capacité de reproduction. Les mécanismes déclencheurs de la puberté, notamment ceux impliquant les processus neuroendocriniens qui activent l'axe gonadotrope après une période de silence pendant l'enfance, restent largement méconnus. Cela se traduit par une augmentation de la sécrétion pulsatile de GnRH par l'hypothalamus et des gonadotrophines LH et FSH par l'hypophyse. Récemment, les progrès en génétique humaine ont permis de mieux comprendre de nombreuses maladies rares et ont révélé de nouveaux concepts physiologiques, notamment le rôle crucial des kisspeptines dans la régulation de l'axe gonadotrope (Sylvie, 2014).

L'initiation de la puberté implique un processus neuroendocrinien complexe. Les affections concernant cette initiation se manifestent par une puberté précoce (puberté précoce centrale) ou une absence de puberté (déficit gonadotrope) (Sylvie, 2014).

#### **III.1.2.1. Puberté précoce**

La puberté précoce chez les filles se caractérise par le développement des caractères sexuels secondaires avant l'âge de 9 ans, principalement de manière centrale, résultant de l'activation prématurée du générateur hypothalamique de pulses de LHRH et de la production précoce de stéroïdes gonadiques. L'imprégnation ostrogénique, dont l'importance varie, est cruciale à évaluer, non seulement par l'examen clinique des seins, mais aussi par l'accélération de la croissance et l'avancement de la maturation osseuse, susceptibles d'affecter la taille finale à l'âge adulte (Linda et Heffner, 2003).

Toutes les précocités sexuelles ne se traduisent pas nécessairement par une puberté précoce centrale, car leurs manifestations cliniques peuvent être diverses. La connaissance des différentes présentations cliniques des précocités sexuelles pourrait permettre d'éviter des interventions thérapeutiques souvent excessives, voire préjudiciables.

La question se pose également de savoir si l'utilisation généralisée des analogues du LHRH risque de conduire à une médicalisation excessive, voire à une utilisation inappropriée, alors que certains groupes remettent en question l'opportunité de ce traitement dans certains cas de puberté précoce centrale. Il est donc essentiel, en présence de toute précocité sexuelle, de poser des questions cruciales dont les réponses positives seront les seuls critères pour envisager un traitement par des analogues du LHRH (luteining Hormone-Releasing Hormone) (Linda et Heffner, 2003).

La précocité sexuelle se caractérise par l'apparition des caractères sexuels secondaires avant l'âge de huit ans chez les filles et de neuf ans chez les garçons. Bien que les données récentes montrent que ces seuils se situent généralement en deçà de deux déviations standard sous la moyenne, l'émergence précoce de signes tels que le développement mammaire et pileux chez les filles avant huit ans, ainsi que l'apparition d'une augmentation du volume testiculaire et de la pilosité pubienne chez les garçons avant neuf ans, nécessite une évaluation sérieuse.

L'apparition des caractères sexuels secondaires est généralement associée à une augmentation de la production de stéroïdes sexuels, qui peut résulter soit d'une augmentation de la sécrétion de gonadotrophines hypophysaires, soit d'une affection primaire des ovaires, des testicules ou des glandes surrénales. La précocité sexuelle complète, ou vraie, se réfère à une puberté précoce causée par une élévation des taux de gonadotrophines hypophysaires, tandis que la précocité sexuelle incomplète, ou périphérique, est due à une affection primaire des gonades ou des glandes surrénales (Linda et Heffner, 2003).

La précocité isosexuelle concerne un développement sexuel précoce qui correspond au sexe biologique du patient, tandis que la précocité hétérosexuelle ou contrasexuelle désigne une puberté précoce accompagnée d'une féminisation chez un garçon ou d'une virilisation chez une fille.

Même si plus de la moitié des cas de précocité isosexuelle représentent simplement l'extrémité précoce de la distribution normale du développement, il est crucial d'examiner tous les enfants présentant une puberté avancée pour plusieurs raisons. Tout d'abord, l'enfant pourrait souffrir d'une maladie grave associée à cet état. Deuxièmement, si la précocité sexuelle n'est pas traitée, elle entraîne souvent une taille adulte considérablement réduite chez les enfants qui en sont affectés avant l'âge de six à sept ans (Linda et Heffner, 2003).

En outre, il est important de noter que la précocité sexuelle ne s'accompagne pas nécessairement d'une maturation psychologique équivalente. Les jeunes filles qui entrent

précocement dans la puberté sont malheureusement exposées à un risque accru de subir des abus sexuels. Par ailleurs, l'ovulation et la conception sont possibles, ce qui a conduit à des cas de grossesses chez des petites filles, parfois âgées de seulement cinq ans. Par conséquent, des thérapies et des mesures d'accompagnement appropriées sont nécessaires pour prévenir les conséquences néfastes à long terme de la précocité sexuelle (Linda et Heffner, 2003).

#### **a- Puberté précoce complète ou vraie**

Dans environ la moitié des cas, la précocité sexuelle véritable est le résultat d'une maturation prématurée de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Les concentrations sériques des gonadotrophines et des stéroïdes sexuels, ainsi que leur sécrétion pulsatile, se situent dans les limites normales observées après la puberté. Les caractéristiques physiques de la puberté se manifestent dans le bon ordre, mais de manière nettement trop précoce.

L'autre moitié des cas de puberté précoce complète est attribuable à des lésions du système nerveux central, telles que des néoplasies, des traumatismes, l'hydrocéphalie, des séquelles d'encéphalite, des anomalies cérébrales congénitales, la sclérose tubéreuse (maladie de Bourneville) et la neurofibromatose de type 1. Ces lésions sont généralement localisées au niveau ou à proximité de l'hypothalamus postérieur. Les néoplasmes les plus fréquemment en cause sont les astrocytomes, les épendymomes et les craniopharyngiomes. Les hamartomes du tuber cinereum (troisième ventricule) sont responsables d'environ un sixième des cas de précocité isosexuelle chez les filles et de la moitié des cas chez les garçons. Ces malformations congénitales contiennent des faisceaux de fibres gliales et des neurones sécrétant du GnRH (Linda et Heffner, 2003).

Les petites filles atteintes d'une hypothyroïdie sévère peuvent développer une puberté précoce accompagnée d'une hyperprolactinémie et de galactorrhée. Outre des concentrations élevées de TSH, ces enfants présentent des taux élevés de gonadotrophines circulantes. Leur puberté précoce peut résulter d'une stimulation directe de l'ovaire par ces dernières ou de l'activation du récepteur de la FSH par les taux pathologiquement élevés de TSH. L'hyperprolactinémie découle de la stimulation des cellules lactotropes de l'hypophyse due à l'action prolactino-stimulante puissante du TRH.

Parfois, la correction d'un état chronique de virilisation chez une fille, tel qu'une hyperplasie surrénalienne, peut entraîné l'apparition d'une puberté précoce véritable. Cela se produit car l'hypothalamus est alors libéré du rétrocontrôle négatif des stéroïdes, ce qui permet la

sécrétion de GnRH et la stimulation des ovaires par les gonadotrophines (Linda et Heffner, 2003).

Le traitement de la puberté précoce véritable implique le diagnostic et la correction d'éventuelles lésions causales du système nerveux central, ainsi que l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique à l'aide d'un agoniste du GnRH. Ces agonistes sont des analogues du GnRH qui occupent les récepteurs de façon prolongée, abolissant ainsi la sécrétion pulsatile de GnRH nécessaire à la libération des gonadotrophines hypophysaires (Linda et Heffner, 2003).

### **III.1.2.2. Puberté retardée ou absente**

La puberté retardée se caractérise par l'absence de développement des caractères sexuels secondaires à l'âge de 13 ans chez les filles et de 16 ans chez les garçons. Elle peut résulter soit d'un retard constitutionnel accompagnant un retard de croissance sans pathologie sous-jacente, soit d'un trouble hypothalamique ou hypophysaire entraînant une sécrétion gonadotrope insuffisante (hypogonadisme hypogonadotrope), soit d'un trouble gonadique empêchant une sécrétion stéroïdienne sexuelle normale (hypogonadisme hypergonadotrope) (Linda et Heffner, 2003).

Il est crucial de diagnostiquer et de traiter la puberté retardée ou absente pour plusieurs raisons : cela peut être le signe de pathologies graves, un phénotype infantile peut avoir d'importantes répercussions sociales sur l'adolescent et le jeune adulte, et l'absence prolongée de stéroïdes sexuels peut entraîner une ostéopénie et une ossification squelettique anormale, augmentant ainsi le risque de fractures. Le traitement vise à corriger les troubles sous-jacents et peut inclure une hormonothérapie substitutive œstro-progestative ou testostéronique en cas de persistance de l'hypogonadisme (Linda et Heffner, 2003). La Figure 9 explique l'exploration de la puberté retardée.

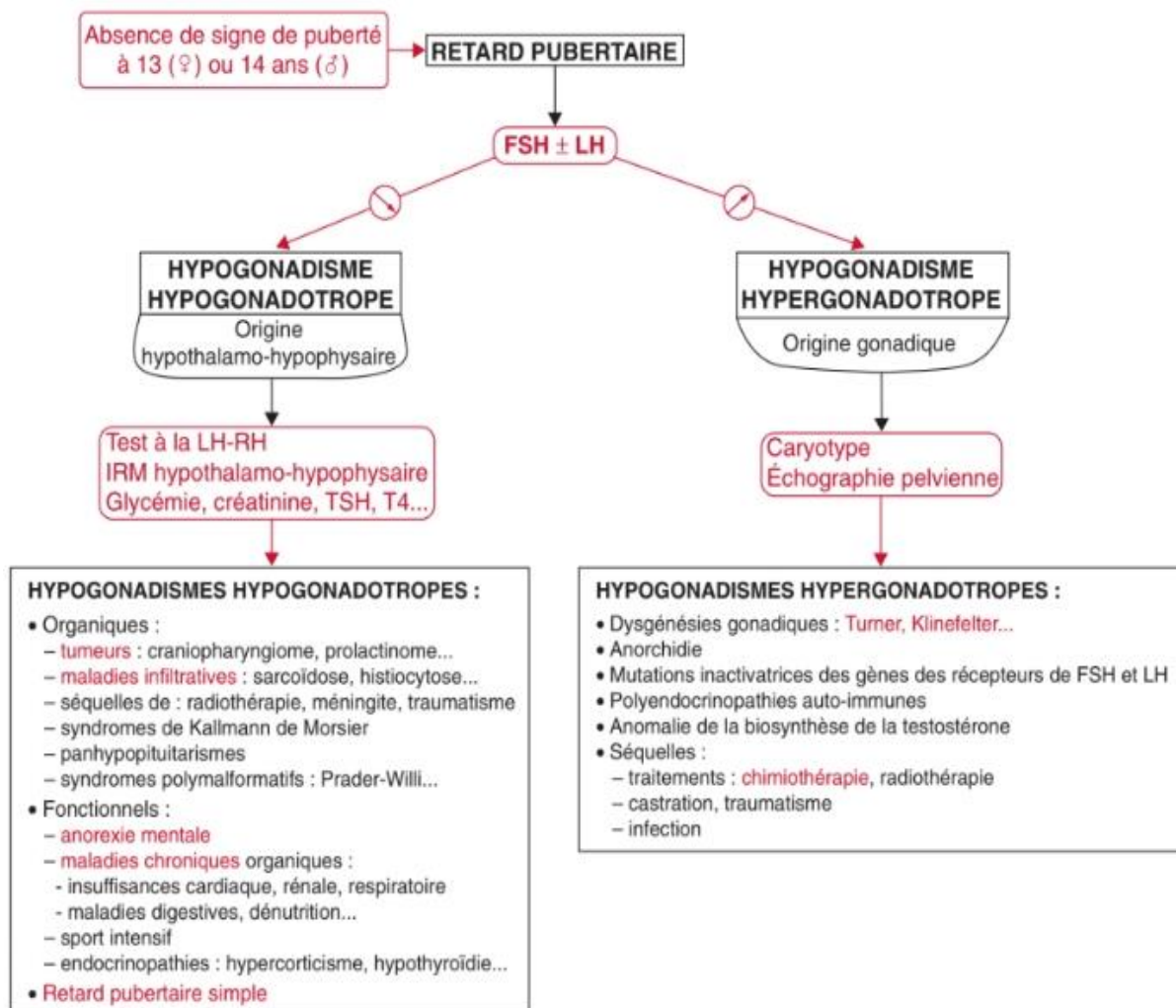


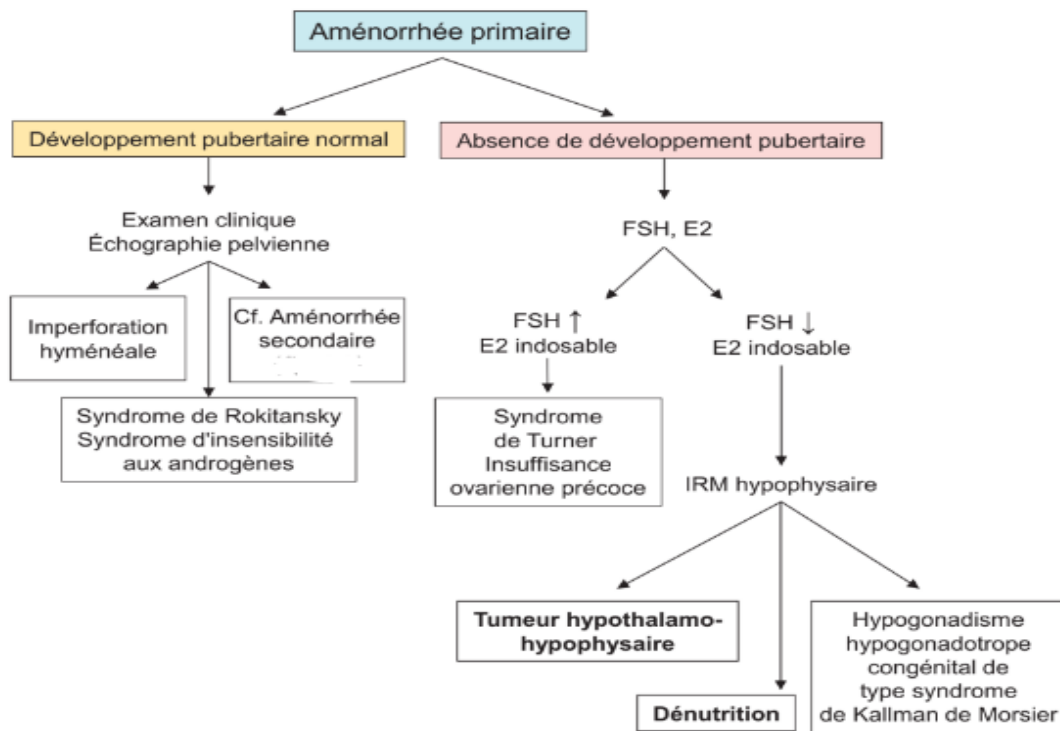
Figure 9 : Exploration du retard pubertaire (Somogyi, 2017).

### III.1.3. Aménorrhées

#### III.1.3.1. Définition

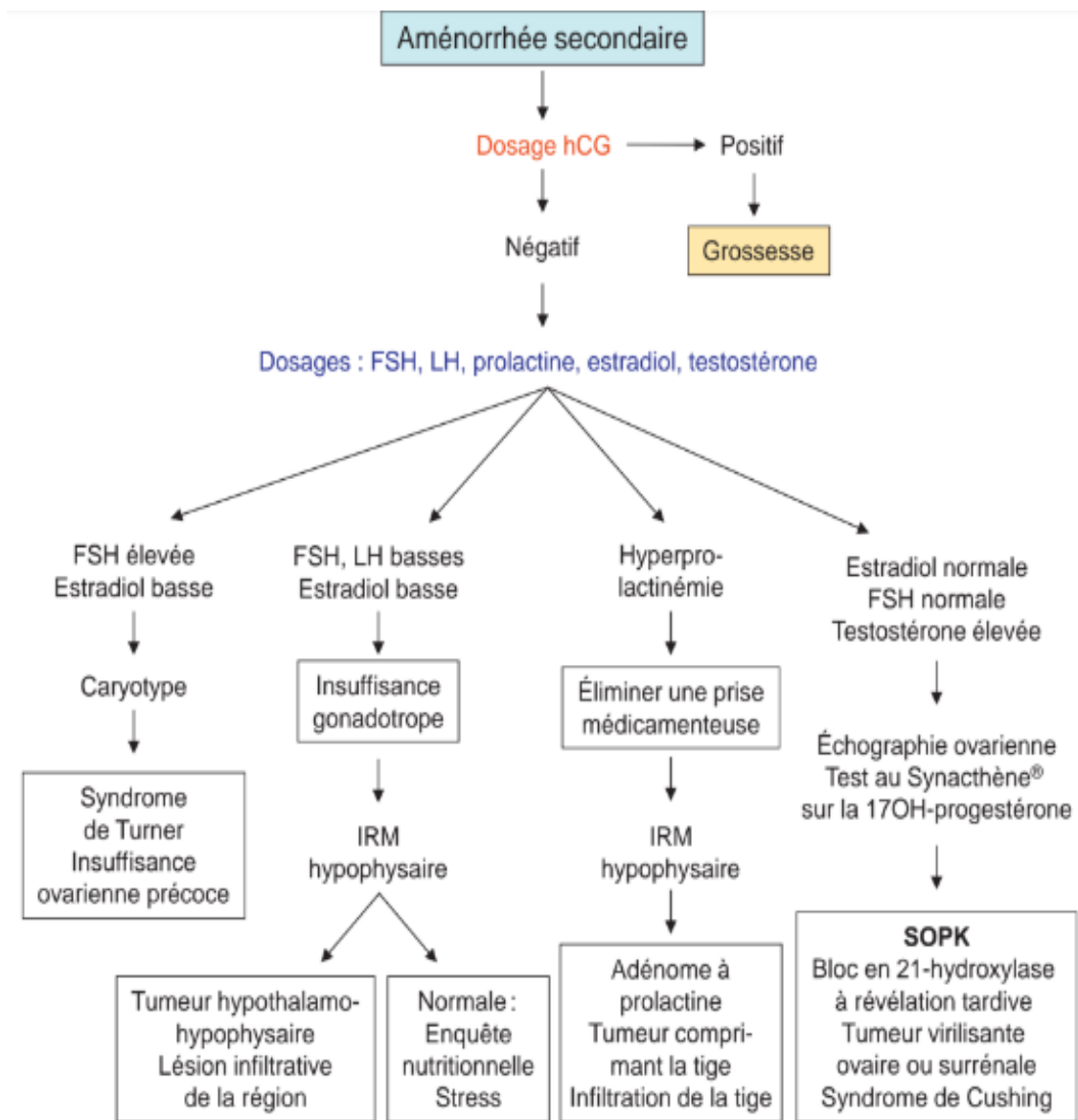
L'aménorrhée, qui se caractérise par l'absence de menstruations chez les femmes en âge d'avoir leurs règles, peut être classée en trois catégories distinctes :

- Les aménorrhées primaires surviennent lorsque les règles ne se manifestent pas après la puberté (après 18 ans) (Figure.10).



**Figure 10 :** Arbre décisionnel devant une aménorrhée primaire (Bachelot *et al* ., 2021).

- Les aménorrhées secondaires se produisent lorsque les menstruations cessent chez une femme qui avait déjà ses règles auparavant (Figure.11).



**Figure 11 :** Arbre décisionnel devant une aménorrhée secondaire (Bachelot *et al.* , 2021).

- Les aménorrhées primo-secondaires impliquent une ou deux menstruations spontanées ou le déclenchement des premières règles par un traitement médical.

### III.1.3.2. Physiologie

À partir de l'âge de 8 ou 9 ans, l'axe hypothalamo-hypophysaire se réveille, entraînant la production de CRH et de GnRH. À partir de cet âge, l'ACTH stimule les glandes surrénales, tandis que la FSH et la LH stimulent les ovaires à partir de 10 ans. Le début du développement pubertaire se manifeste par l'apparition des caractères sexuels secondaires, notamment la croissance et le développement des seins, l'apparition de poils pubiens et axillaires, ainsi que l'occurrence des premières règles vers l'âge de 12 à 13 ans. Dans le contexte des aménorrhées

primaires, il est important de faire la distinction entre celles avec un développement des caractères sexuels secondaires (indicatif d'une imprégnation ostrogénique) et celles sans développement (signe d'une absence d'activation des ovaires) pouvant avoir une origine centrale ou ovarienne.

### III.1.3.3. Etiologie

La non-apparition des règles après 18 ans (aménorrhée primaire) ou la disparition des menstruations (aménorrhée secondaire) est une éventualité fréquente, imposant une enquête étiologique (Tableau 5) (illustré *et al.*, 2000).

**Tableau 5 :** Etiologies des aménorrhées hypothalamo-hypophysaires (Bouvattier, et Thibaud, 2011).

<b>Hypogonadismes hypogonadotropiques acquis</b>
<p><b>Tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire</b></p> <p>Craniopharyngiome</p> <p>Adénome hypophysaire, en particulier prolactinome Germinome</p> <p>Gliome du chiasma</p>
<p><b>Processus infiltratif, inflammatoire ou infectieux</b></p> <p>Histiocytose langerhansienne Hypophysite</p> <p>Abcès</p>
<b>Traumatique ou iatrogène (chirurgie, radiothérapie)</b>
<p><b>Fonctionnel</b></p> <p>Maladie chronique (rénale, cardiaque, hépatique ou digestive)</p> <p>Endocrinopathie (hypothyroïdie, syndrome de Cushing) Carence nutritionnelle malnutrition, malabsorption, anorexie mentale, activité physique intensive, stress émotionnel majeur.</p>
<p><b>Hypogonadismes hypogonadotropiques congénitaux</b></p> <p>Hypogonadisme hypogonadotrophique isolé, avec ou sans anosmie (syndrome de Kallmann)</p> <p>Hypogonadisme hypogonadotrophique associé à une insuffisance antéhypophysaire</p>

Hypogonadisme hypogonadotrophique associé à une obésité, un syndrome malformatif ou génétique.

### **III.1.1. Troubles du cycle menstruel**

Un nombre croissant d'experts, y compris l'Académie américaine de pédiatrie, considèrent désormais le cycle menstruel comme un indicateur vital, à l'instar de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle. Par conséquent, il est recommandé d'évaluer ce signe lors de chaque consultation, étant donné que plus de la moitié des adolescentes rencontrent des problèmes menstruels (Antoine *et al.*, 2020).

Les fluctuations dans le cycle menstruel peuvent être perturbantes. Chaque irrégularité doit être considérée comme une possible grossesse jusqu'à ce qu'elle soit confirmée ou infirmée par des tests appropriés (Ibrahim et Paul, 2023).

#### **III.1.1.1. Métrorragies**

Un saignement génital en dehors des menstruations est appelé métrorragie. Il peut être classé en métrorragies fonctionnelles et organiques.

Les métrorragies fonctionnelles sont souvent liées à une anovulation et à une exposition continue aux œstrogènes, parfois associées à des problèmes thyroïdiens ou psychologiques. Un traitement typique consiste en l'utilisation de progestatifs entre le 15<sup>e</sup> et le 25<sup>e</sup> jour du cycle ou en la pose d'un dispositif intra-utérin libérant un progestatif. Les métrorragies fonctionnelles peuvent également être cycliques et survenir au moment de l'ovulation.

Les métrorragies organiques peuvent être bénignes, telles que celles causées par l'obésité, les fibromes utérins, l'hyperplasie de l'endomètre, les polypes endométriaux, l'adénomyose ou des troubles de la coagulation. Cependant, elles peuvent aussi être malignes, comme le cancer de l'endomètre (surtout après la ménopause), le cancer du col utérin (saignement post-coïtal) ou des tumeurs sécrétant des œstrogènes, provenant des ovaires ou des glandes surrénales (Ibrahim et Paul, 2023).

#### **III.1.1.2. Ménorragies**

Une hémorragie génitale qui coïncide avec le moment des règles mais qui est plus abondante que la normale ou qui dure plus de 7 jours est définie comme une ménorragie. Elle peut également être un signe d'une grossesse débutante.

Les ménorragies fonctionnelles peuvent être traitées médicalement par l'utilisation de dispositifs intra-utérins libérant du lévonorgestrel, de progestatifs de synthèse ou d'astroprogestatifs, ainsi que par l'acide tranexamique. Le traitement médical conservateur comprend la thermocoagulation ou l'ablation de l'endomètre, ainsi que la supplémentation en cas de carence en fer.

Les ménorragies organiques peuvent avoir des causes hématologiques telles que des troubles de la coagulation ou la prise d'anticoagulants, ainsi que des causes endoutérines telles que la présence d'un dispositif intra-utérin en cuivre, des fibromes ou des polypes endométriaux (Ibrahim et Paul, 2023).

### **III.1.1.3. Aménorrhées**

L'absence de règles chez une femme en âge de procréer est un signe hautement évocateur de grossesse. Dans les cas de primaire retard pubertaire, d'hypogonadisme, d'anomalies utéro-vaginales, de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ou de tuberculose, l'absence de règles peut être observée. Dans les cas de secondaire insuffisance ovarienne, de sténose du col utérin, de synéchies utérines, d'utilisation de stérilet, d'atteinte hypothalamo-hypophysaire ou de SOPK, l'absence de règles peut également se produire (Ibrahim et Paul, 2023).

### **III.1.1.4. Spanioménorrhée**

Un allongement de l'intervalle entre les règles peut être associé au syndrome prémenstruel. Ce syndrome se caractérise par des symptômes qui surviennent dans les jours qui précèdent les règles, tels que la tension mammaire, la tension abdomino-pelvienne et des symptômes neuropsychiques. Environ 35 à 40% des femmes sont concernées par ce syndrome. Le traitement peut inclure la limitation de la consommation de stimulants tels que le café et le tabac, ainsi que le traitement des douleurs mammaires avec un gel de progestérone et un traitement hormonal à base de progestatifs (Ibrahim et Paul, 2023).

## **III.2. Pathologie et de dysfonctionnement de régulation des hormones gonadotrope**

### **III.2.1. Hypogonadotrope**

#### **III.2.1.1. Les hypogonadismes hypogonadotrophique**

L'hypogonadisme hypogonadotrophique (HH), ou déficit gonadotrope, se caractérise par une production insuffisante des hormones LH et FSH, ce qui affecte la fonction testiculaire. Ce déficit peut être causé soit par un dysfonctionnement primaire de l'hypophyse, soit par une altération secondaire de la sécrétion de la GnRH au niveau hypothalamique, due à une anomalie

organique, génétique ou fonctionnelle. L'imagerie par IRM de la région hypothalamo-hypophysaire est essentielle pour identifier l'origine du problème. Elle révèle souvent des tumeurs, des infiltrations ou des inflammations affectant cette région (Véronique et Jacques, 2017).

**a- Le HH congénital isolé (HHC)**

Souvent, l'hypogonadisme est suspecté en l'absence de développement pubertaire après l'âge de 14 ans. Avant la puberté, il peut être soupçonné en présence de cryptorchidie uni- ou bilatérale ou d'un micropénis.

Le diagnostic est renforcé par des tests hormonaux et des analyses génétiques, qui sont également utiles pour l'enquête familiale et le conseil génétique. Lorsque le diagnostic est posé tardivement après le début de la puberté, une pilosité pubienne peut apparaître en raison de la conversion tissulaire des androgènes surréniaux en testostérone et en dihydrotestostérone. Ce signe clinique peut donner l'impression, à tort, qu'une puberté est en cours si l'on ne palpe pas les testicules. Les déficits partiels en gonadotrophines se caractérisent par une certaine virilisation et un volume testiculaire généralement compris entre 6 et 10 ml, parfois proche de la normale.

Chez les patients atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique congénital (HHC), la croissance staturale pendant l'enfance est normale, et malgré l'absence de pic de croissance pubertaire, ces adolescents ne présentent pas de retard de croissance contrairement aux retards de puberté simples. Lorsque le déficit gonadotrope est diagnostiqué à l'âge adulte, un retard de maturation osseuse et une ostéopénie peuvent être observés. La non-fermeture des cartilages de conjugaison des os longs explique l'apparence eunuchoïde et la grande taille souvent observée chez ces patients après l'âge de 15 ans (Véronique et Jacques, 2017).

**b- Les hypogonadismes hypogonadotrophiques acquis (HHA)**

Cliniquement, ils peuvent parfois être difficiles à identifier. En effet, une fois pleinement développés, les caractères sexuels régressent généralement seulement partiellement. La fréquence des rasages diminue lentement en raison de l'auto entretien. Une dépilation complète indique souvent un pan hypopituitarisme profond, caractérisé par une absence totale de sécrétion d'androgènes gonadiques et corticosurréniaux. La diminution de la masse musculaire entraîne une fatigue physique et une baisse des performances (Véronique et Jacques, 2017).

La réduction du volume testiculaire, reflet de l'atteinte de la spermatogenèse, n'est observée que dans les cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique acquis complets et prolongés.

L'infertilité est rarement le symptôme principal de l'hypogonadisme hypogonadotrophique acquis, mais une diminution de la libido et une indifférence sexuelle, plus que "l'impuissance" érectile avec une libido conservée, doivent éveiller les soupçons d'un déficit profond en testostérone. La suspicion de diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrophique chez l'adulte sans antécédents pathologiques nécessite des investigations pour rechercher un processus tumoral ou infiltratif hypothalamo-hypophysaire, ainsi que des signes cliniques et biologiques d'hémochromatose ou de traumatisme crânien (Véronique et Jacques, 2017).

### **c- Traitement de l'hypogonadisme hypogonadotrope**

Dans le cas de l'hypogonadisme hypogonadotrope acquis, le traitement de l'infertilité masculine passe par le traitement de la cause sous-jacente. Parmi les exemples de causes corrigibles, on peut citer l'arrêt des opioïdes, la perte de poids en cas d'obésité, le traitement du prolactinome et d'autres tumeurs hypophysaires, ainsi que la prise en charge des maladies thyroïdiennes. Si la patiente ne souhaite pas de grossesse, l'hypogonadisme peut être corrigé par un remplacement de la testostérone. Toutefois, il convient de noter que la testostérone exogène supprime l'axe HPT (hypothalamo-hypophysio-thyroïdien) et induit de faibles concentrations intratesticulaires de testostérone et l'arrêt de la spermatogenèse. Lors du retrait de la testostérone, l'axe HPT peut mettre du temps à se rétablir, en fonction du type, de la dose et de la durée du remplacement androgénique antérieur. Après la suppression de la testostérone exogène, l'hCG (Hormone gonadotrophine chorionique humaine) ou la LH recombinante peuvent accélérer le rétablissement de la spermatogenèse (Larry, 2023).

La plupart des études ont montré qu'un traitement préalable à la testostérone en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope n'entrave pas la future réponse spermatogène aux gonadotrophines. Un volume testiculaire relativement plus important, un traitement antérieur à la gonadotropine, des concentrations plus élevées d'inhibine B et l'absence d'utilisation antérieure d'androgènes permettent de prédire un taux plus rapide d'induction de la spermatogenèse. Si le dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire s'est produit après la puberté, seul le remplacement de la LH est généralement nécessaire (Larry, 2023).

Comme indiqué ci-dessus, la hCG peut être utilisée en remplacement de la LH pour stimuler les cellules de Leydig des testicules à synthétiser de la testostérone. La hCG a une demi-vie plus longue que la LH et est plus facilement disponible pour l'induction de la fertilité. Les cellules de Leydig doivent être stimulées avant toute tentative de stimulation des cellules de

Sertoli, car des concentrations intratesticulaires de testostérone suffisamment élevées sont nécessaires pour la spermatogenèse (Larry, 2023).

La hCG seule peut suffire à la spermatogenèse chez de nombreux patients, mais peut ne pas suffire chez les hommes présentant un hypogonadisme survenu avant la puberté, en particulier si l'hypogonadisme s'accompagne d'une cryptorchidie. La hCG est administrée 2 à 3 fois par semaine à une dose comprise entre 1000 et 1500 UI par voie intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC), et titrée pour atteindre des concentrations de testostérone sérique de 400-800 ng/dl. Il n'y a aucun avantage à utiliser la LH recombinante, au lieu de l'hCG, pour réinitialiser ou stimuler la spermatogenèse et la production de testostérone. Si le nombre de spermatozoïdes n'a pas atteint un niveau suffisant.

L'utilisation de la LH recombinante peut être envisagée pour les couples discordants dont l'homme est atteint du VIH ou de l'hépatite C (Larry, 2023).

#### **d- Traitement de l'hypogonadisme acquis et induit par une maladie systémique**

Le traitement de l'hypogonadisme acquis ou induit par une maladie systémique doit être orienté vers la maladie primaire. Chez certains hommes, de faibles concentrations persistantes de testostérone peuvent être associées à des concentrations normales de gonadotrophines, ce qui suggère des réponses inadéquates des gonadotrophines aux faibles concentrations de testostérone. Le remplacement de la testostérone peut être initié si le patient ne souhaite pas la fertilité. Si la fertilité est souhaitée, l'utilisation hors AMM, sous surveillance attentive, de modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes (SERM) (tels que le citrate de clomifène et le tamoxifène), d'inhibiteurs de l'aromatase et de gonadotrophines peut être mise en œuvre afin d'évaluer si ces agents améliorent la production de spermatozoïdes. Ce traitement n'a pas été validé par de vastes essais cliniques contrôlés et randomisés, mais des études sont en cours (Larry, 2023).

#### **III.2.1.2. Les adénomes hypophysaires**

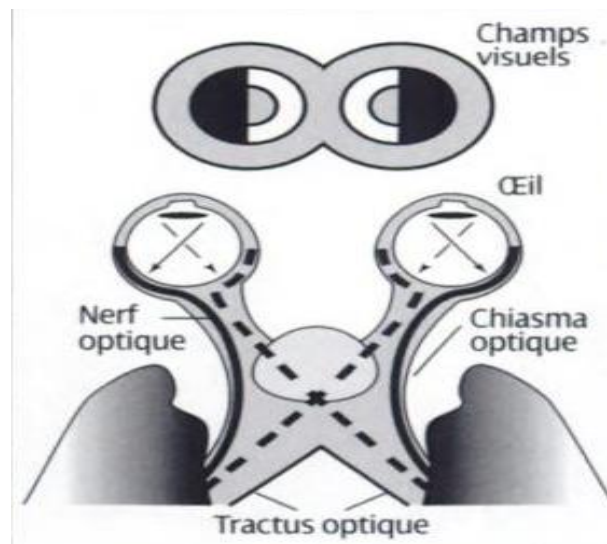
Les adénomes hypophysaires peuvent se manifester par un syndrome de masse intracrânienne, un syndrome endocrinien, voire les deux chez certains patients. Grâce aux avancées de la biologie clinique, ces tumeurs sont maintenant détectées à des stades de plus en plus précoces. Elles sont généralement classées en microadénomes (moins de 10 mm de diamètre) ou macroadénomes (plus de 10 mm de diamètre), et en grades de 0 à IV en fonction de leur impact sur la selle turcique, évalué par IRM ou tomodensitométrie. De plus, leur extension suprasellaire est spécifiée en stades A, B et C, tandis que leur extension latérosellaire est notée D

et E. La plupart des adénomes hypophysaires sont considérés comme des tumeurs monoclonales. Il est également important de rechercher systématiquement un syndrome NEM 1 (le néoplasie endocrinienne type 1) lors de l'identification d'un adénome hypophysaire, en évaluant au minimum les niveaux de calcium et de parathormone (PTH) plasmatiques (Georges, 2001).

#### a- Le syndrome de masse

Le syndrome de masse se caractérise par la présence d'adénomes bénins à croissance supratentorielle, pouvant parfois se développer de manière significative. Bien que les adénocarcinomes hypophysaires soient extrêmement rares, ils ont tendance à être expansifs et invasifs, entraînant un syndrome de masse.

Les symptômes du syndrome de masse sellaire comprennent des maux de tête, des altérations du champ visuel (tels que le chiasma, des scotomes, des déficits quadrantiques, une cécité partielle ou totale), une érosion osseuse autour de la tumeur, une invasion des tissus adjacents, pouvant provoquer une fuite de liquide céphalorachidien par le nez, des épisodes récurrents de méningite, des crises d'épilepsie temporales, ainsi que des troubles moteurs et sensoriels. De plus, la tumeur peut également entraîner un syndrome caverneux, caractérisé par des déficits des nerfs oculomoteurs (Figure.12) (Georges, 2001).



**Figure 12 :** Les déficiences les plus habituelles du champ visuel résultant du développement d'une masse hypophysaire l'hémianopsie bitemporale est caractéristique (Georges, 2001).

#### b- Classification des adénomes hypophysaires

Les adénomes hypophysaires sont également catégorisés en fonction de leur type cellulaire et de leur sécrétion hormonale. Les adénomes à cellules nulles ne produisent pas de hormones de façon significative et ne présentent pas de caractéristiques cytochimiques particulières. Leur manifestation principale se traduit souvent par un syndrome de masse ou une insuffisance hypophysaire plus ou moins étendue.

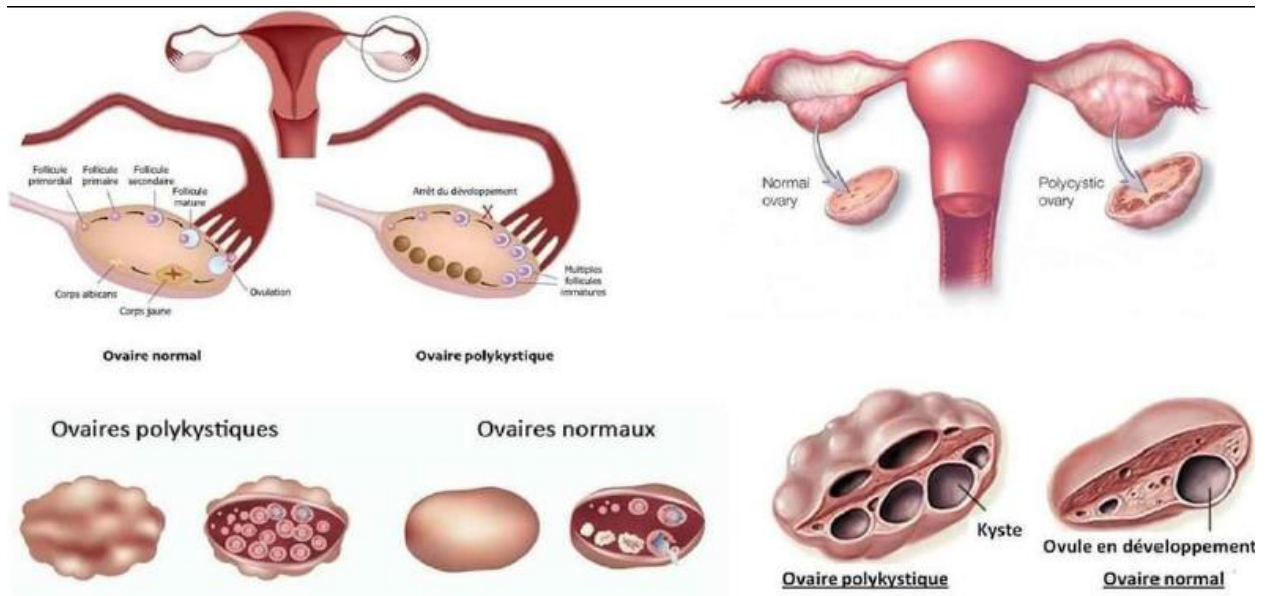
En ce qui concerne la prévalence des adénomes sécrétant, le prolactinome est le plus courant, représentant plus de 25 % des cas, suivi de près par les adénomes à cellules nulles (environ 25 %), puis par le somatotropinome (environ 14 %), avec une proportion moindre d'adénomes produisant à la fois de l'hormone de croissance (GH) et de la prolactine (PRL). Les corticotropinomes et les gonadotropinomes représentent chacun environ 10 % des adénomes hypophysaires. Les thyrotropinomes sont les moins fréquents, avec une prévalence d'environ 1 % dans les séries chirurgicales. Les adénomes mixtes, tels que ceux sécrétant à la fois de la GH, de la TSH et de la PRL, sont également très rares, avec une prévalence globale d'environ 1 %.

Il est exceptionnel que les tumeurs hypophysaires se révèlent malignes (Georges, 2001).

### **III.2.2. Hypergonadotrope**

#### **III.2.2.1. Dysfonctions ovulatoires : le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)**

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) représente la principale cause des irrégularités menstruelles, de l'infertilité chez les femmes et de l'hyperandrogénie. On estime qu'il affecte environ 4 à 21% des femmes en âge de procréer dans le monde. Depuis sa première description clinique par Stein et Leventhal en 1935, le SOPK suscite un vif intérêt et demeure sujet à de nombreuses controverses concernant sa physiopathologie, ses critères diagnostiques et son traitement. Plusieurs organisations médicales ont émis des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge du SOPK. Actuellement, la gestion de l'anovulation associée au SOPK est relativement bien établie (Figure.13) (Pietro et Charles, 2023).



**Figure 13** : schéma d'ovaire normal et ovaire poly kystique (Bentaleb *et al.* , 2019)

### a- Physiopathologie

Elle implique une combinaison complexe de facteurs génétiques, épigénétiques, environnementaux, métaboliques et hormonaux. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) se caractérise par deux principaux dysfonctionnements :

- Une hyperandrogénie ovarienne due à une activité stéroïdogène constamment élevée des cellules thécales, constituant ainsi le fondement du SOPK.
- Un dysfonctionnement de la folliculogénèse présentant deux aspects distincts : un excès de follicules en croissance, donnant aux ovaires un aspect multifolliculaire à l'échographie, et un arrêt folliculaire cyclique, probablement causé par une surabondance d'inhibiteurs locaux de la FSH, tels que l'hormone anti-müllérine (AMH) (Pietro et Charles, 2023).

### b- Traitement

Le traitement doit être individualisé en fonction de la présentation du patient et du désir de grossesse. Les dispositifs et les médicaments utilisés pour traiter les manifestations du SOPK, ainsi que leurs effets indésirables associés, sont décrits dans une approche d'équipe impliquant des soins primaires et des médecins sur spécialistes peuvent être utiles pour traiter les manifestations multiples du syndrome. Les objectifs du traitement (traitement de l'infertilité, régulation des règles pour la protection de l'endomètre, contrôle des caractéristiques hyper

androgéniques, y compris l'hirsutisme et l'acné) doivent tenir compte des préférences du patient. Les complications métaboliques doivent être traitées chez chaque patient au moyen d'une évaluation de la tension artérielle, d'un panel de lipides et d'un test de tolérance au glucose oral de deux heures. Les patients en surpoids devraient être évalués pour les signes et les symptômes de l'apnée obstructive du sommeil. Tous les patients devraient subir un dépistage de dépression (Williams, 2016).

#### **III.2.2.2. Cancer du testicule**

Le cancer des testicules représente 1 à 2% de tous les cancers chez les hommes. Il est le plus courant chez les hommes âgés de 15 à 35 ans, se classant deuxième en termes de mortalité par cancer chez les moins de 50 ans après les leucémies. En France, son incidence est de 4 cas pour 100 000 hommes par an. Ce cancer présente deux pics d'occurrence : entre 18 et 25 ans et autour de 40 ans. La présence de cryptorchidie multiplie de 5 à 10 fois le risque de développer un cancer des testicules. De plus, une exposition aux rayons X augmente également ce risque, tout comme l'atrophie testiculaire.

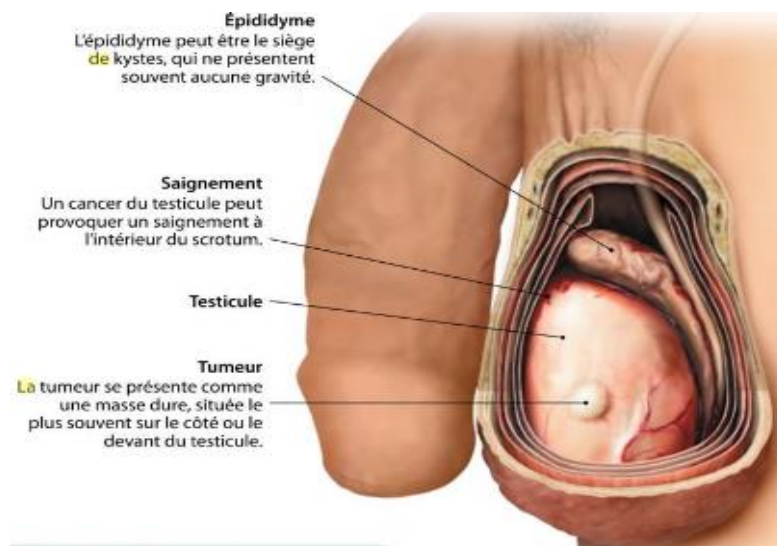
Les cancers des testicules sont classés en tumeurs germinales et non germinales. Les tumeurs germinales, qui représentent 95% de tous les cancers testiculaires, se divisent en deux principaux types : les tumeurs séminomateuses (30 à 40%) et les tumeurs non séminomateuses (60 à 70%), comprenant notamment le carcinome embryonnaire, la tumeur du sac vitellin, le choriocarcinome et le tératome. Les tumeurs non germinales incluent celles qui proviennent des cellules de Leydig, des cellules de Sertoli, de la granulosa, des annexes testiculaires et des tissus de soutien, ainsi que les tumeurs métastatiques.

Une TDM (Tomodensitométrie) abdominale peut évaluer l'envahissement ganglionnaire, en particulier au niveau lombo-aortique. Pour les patients sans envahissement ganglionnaire lombo-aortique, une radiographie thoracique est suffisante si la tumeur primitive est un séminome. Cependant, dans le cas de tumeurs non séminomateuses, une TDM thoracique est nécessaire pour détecter d'éventuelles métastases pleurales non visibles par radiographie dans 10% des cas. Des résultats d'imagerie équivoques en TDM nécessitent une IRM thoraco-abdominale. La sensibilité de la TDM, avec un critère de taille supérieure à 1 cm, est de 37%.

Les poumons sont le site principal de métastases secondaires, bien que les métastases hépatiques, osseuses et cérébrales soient rares. Le bilan doit être complété par un scanner cérébral et une scintigraphie osseuse.

Un bilan des marqueurs tels que l'alpha-foeto-protéine (AFP), les gonadotrophines chorioniques humaines ( $\beta$ -HCG) et la lactate déshydrogénase (LDH) est nécessaire. L'AFP est sécrétée par les tumeurs vitellines et certains carcinomes embryonnaires, et son taux augmente dans 50 à 70% des cas de tumeurs non séminomateuses. Le taux de  $\beta$ -HCG est élevé en cas de choriocarcinome ou dans certains séminomes, et il augmente dans 40 à 60% des cas de tumeurs non séminomateuses et jusqu'à 30% des cas de tumeurs séminomateuses. La LDH est un marqueur non spécifique, et son taux est élevé en fonction du volume tumoral. Dans 60 à 80% des cas, une élévation de la LDH indique la présence de métastases à distance.

Dans 60% des cas, le premier signe de cancer testiculaire est une augmentation isolée et indolore du volume d'un testicule (Figure6). L'échographie testiculaire peut aider au diagnostic en révélant une lésion intratesticulaire hypoéchogène, plus ou moins homogène, et permet également de rechercher une éventuelle tumeur sur le testicule opposé, car le cancer testiculaire est bilatéral dans 1 à 2% des cas. Toutes les tumeurs intra-testiculaires nécessitent une exploration chirurgicale par voie inguinale, car le diagnostic d'une tumeur testiculaire repose sur l'orchidectomie et l'examen anatomopathologique (Jean-Luc, 2004).



**Figure 14** : Les cancers du testicule (QA International Collectif, 2010).

#### a- Types de cancer du testicule

##### 1- Tumeurs des cellules germinales

Les tumeurs testiculaires qui proviennent des cellules germinales (qui fabriquent les spermatozoïdes) sont appelées tumeurs germinales. Il en existe de nombreux types différents, mais ils se répartissent généralement en deux groupes : les séminomes et les non-séminomes (Charloute, 2016).

## **2- La séminome**

Cette forme représente 40 % de tous les cancers des cellules germinales testiculaires. Le cancer se situe généralement dans les testicules, mais il peut s'étendre aux ganglions lymphatiques. Pour qu'un cancer soit considéré comme une séminome, il doit s'agir d'une séminome pure. Si l'on trouve d'autres cellules cancéreuses, on parle de cancer du testicule « non séminomateux ».

## **3- Non-séminome**

Il s'agit d'un type courant de cancer du testicule qui a tendance à se développer plus rapidement que la séminome. Ces tumeurs sont souvent composées de plusieurs types de cellules et sont identifiées en fonction de leurs différents types de cellules.

Voici les types les plus courants : Choriocarcinome, Carcinome embryonnaire, Tératome, Tumeur du sac vitellin.

### **b- Stades du cancer du testicule**

Comme pour les autres formes de cancer, le stade auquel il est découvert détermine à la fois le pronostic et le traitement.

- 1- STADE O :** Les cellules cancéreuses se trouvent uniquement dans le testicule et les marqueurs tumoraux ne sont pas élevés.
- 2- STADE I :** Le cancer n'est présent que dans le testicule. Les marqueurs tumoraux peuvent être élevés.
- 3- STADE II :** Le cancer est présent dans le testicule et les ganglions lymphatiques de l'abdomen.
- 4- STADE III :** En plus du testicule et des ganglions lymphatiques, le cancer s'est propagé à des parties éloignées du corps.
- 5- Cancer du poumon métastatique :** Le cancer du testicule se propage le plus souvent aux poumons par l'intermédiaire du système lymphatique. Mais la propagation du cancer du testicule au poumon n'est pas aussi mortelle que le diagnostic de cancer du poumon (Charloute, 2016).

**c- Signs et symptoms**

- Une grosseur indolore sur les côtés ou à l'avant du testicule.
- Un testicule élargi ou gonflé.
- Douleur ou gêne, avec ou sans grosseur, dans le(s) testicule(s) ou le scrotum.
- Un changement dans la sensation du testicule.
- Une sensation de lourdeur dans le scrotum.
- Une douleur sourde dans l'abdomen ou l'aîne.
- Sensibilité ou croissance des seins (Charloute, 2016).

**d- Traitements**

Comme pour les autres cancers, le traitement du cancer du testicule dépend du stade et du degré d'avancement de la tumeur. « Tous les hommes atteints d'un cancer du testicule subiront une intervention chirurgicale pour l'ablation du testicule atteint, puis le tumeur sera examinée pour déterminer le stade et le degré d'avancement de la maladie », note le Dr Henry.

L'une des raisons pour lesquelles le cancer du testicule est si facile à traiter est qu'il se propage selon un schéma prévisible, contrairement à la plupart des autres cancers. Les deux principaux modes de traitement sont la chirurgie et la chimiothérapie.

Le traitement du cancer du testicule varie selon que le cancer est diagnostiqué alors qu'il est localisé dans le testicule ou qu'il s'est propagé aux ganglions lymphatiques abdominaux ou à des organes distants. Il dépend également de la nature de la tumeur, séminome ou non séminome (Charloute, 2016).

**III.3. Autres pathologies**

**III.3.1. Anomalies de la migration des neurones à GnRH : syndrome de Kallmann**

Le syndrome de Kallmann est un hypogonadisme hypogonadotrope isolé, associé à une anosmie ou une hyposmie. Sa prévalence est de 1/10 000 (1/8000 hommes et cinq fois moins de femmes). Il est dû à un défaut de développement des bulbes olfactifs entraînant un défaut de migration des neurones à GnRH à travers la lame criblée de l'éthmoïde. À l'IRM, une aplasie ou une hypoplasie des bulbes olfactifs révèle le défaut de développement des bulbes olfactifs. Trois modes de transmission sont décrits, lié au chromosome X, autosomique dominant et autosomique récessif (Roze *et al.* , 2009).

### **III.3.2. La ménopause**

La ménopause est un phénomène naturel et inévitable qui marque la fin de la production hormonale gynécologique, incluant les œstrogènes et la progestérone. Cette période représente un défi physiologique et psychologique, combinant vieillissement, perception de la perte de féminité et troubles associés à la diminution hormonale. La ménopause peut survenir de manière soudaine, mais le plus souvent elle est précédée par une phase intermédiaire appelée périménopause. Cette période est importante à reconnaître car un traitement précoce par les isoflavones peut être bénéfique. La périménopause peut s'étendre sur plusieurs années et s'accompagner de symptômes plus ou moins sévères et gênants, tels que les bouffées de chaleur et les saignements utérins, parfois abondants chez les femmes ayant des fibromes utérins (Michel, 2005).

#### **III.3.2.1. Le diagnostic**

Les dosages hormonaux sont parfois nécessaires pour confirmer le diagnostic de ménopause, bien que celui-ci soit généralement évident. Les hormones sont produites soit par les ovaires, soit par l'hypophyse, qui stimule la production ovarienne. Elles peuvent être mesurées dans le sang. Les hormones ovariennes, notamment la progestérone et l'œstradiol, diminuent considérablement lors de la ménopause. En revanche, les hormones hypophysaires telles que LH et FSH augmentent, car la commande centrale stimule davantage les ovaires qui ne peuvent plus produire suffisamment d'hormones. Il est à noter que la testostérone, hormone généralement associée aux hommes, est également présente chez la femme et augmente lors de la ménopause (Michel, 2005).

#### **III.3.2.2. Les symptômes**

Lorsque les hormones ne sont pas en équilibre, la ménopause devient souvent une période difficile à traverser. Elle entraîne divers troubles, qui, bien que plus ennuyeux que dangereux, conduisent souvent à consulter un médecin. Parmi ces symptômes, on trouve :

- Les bouffées de chaleur.
- Les troubles vaginaux.
- La prise de poids.
- Les troubles de la peau.
- Autres troubles liés à la ménopause.

Les céphalées, les douleurs articulaires, l'incontinence urinaire avec fuites lors d'efforts, de crise de rires, de toux (Michel, 2005).

### **III.3.3. Cryptorchidie. Ectopie testiculaire**

#### **III.3.3.1. Pathogénèse et étiologie**

Généralement, la migration des testicules de la cavité abdominale vers le scrotum par le canal inguinal se produit vers la fin du septième mois ou au début du huitième mois de la vie intra-utérine, avec une oblitération de la tunique vaginale. Lorsque cette descente est entravée par un arrêt de développement ou d'autres causes, et que le testicule reste dans la cavité abdominale ou dans le canal inguinal, cela donne lieu à la cryptorchidie chez l'enfant. Ce trouble est assez courant ; il peut être unilatéral ou bilatéral et être temporaire ou persistant de manière permanente.

L'ectopie testiculaire, quant à elle, désigne la déviation du testicule de sa trajectoire normale pendant la descente. Au lieu de parvenir au scrotum, le testicule peut se retrouver dans la région périnéale ou sous le pubis. L'étiologie de l'ectopie testiculaire demeure encore obscure (Luis, 1896).

#### **III.3.3.2. Symptômes et marche**

Le scrotum semble vide, soit un ou les deux testicules sont absents. Lorsque le testicule est retenu dans le canal inguinal, une petite masse ovale, lisse et très mobile peut être détectée par la palpation à ce niveau. Si le testicule est retenu dans la cavité abdominale, il échappe à la palpation externe, sauf s'il est proche de l'anneau inguinal. La progression de la cryptorchidie varie. Souvent, le testicule descend dans le scrotum au cours des premiers mois de la vie ; sinon, plus l'enfant est âgé, moins il est probable que le testicule descende. Les conséquences de cette anomalie sont significatives. Lorsque le testicule reste longtemps dans le canal inguinal, son développement est compromis, voire il peut dégénérer. De plus, sa position le rend vulnérable à divers traumatismes, à la constriction et à l'inflammation, bien que cette dernière préoccupation soit moins pertinente pour un testicule retenu dans la cavité abdominale (Luis, 1896).

#### **III.3.3.3. Diagnostic**

En présence simultanée d'une hernie inguinale, le diagnostic de la rétention du testicule dans le canal inguinal peut être difficile. Cependant, l'absence de testicule(s) dans le scrotum, ainsi que sa mobilité, sa réductibilité, sa forme et sa sensibilité à la pression, sont des

caractéristiques principales qui permettent d'exclure la présence d'une hernie. L'ectopie, quant à elle, se manifeste par une position anormale du testicule (Luis, 1896).

Le pronostic est généralement réservé lorsque le testicule est engagé dans le canal inguinal, et un pronostic favorable ne sera jamais posé immédiatement.

Le traitement consiste principalement en une observation attentive; le testicule doit être protégé contre les traumatismes externes. Pour des détails sur d'autres modalités de traitement, il est recommandé de consulter des ouvrages spécialisés en chirurgie (Luis, 1896).

### **III.3.4. Insuffisance Antéhypophysaire Hypopituitarisme**

#### **III.3.4.1. Définition**

L'expression "insuffisance antéhypophysaire" ou "hypopituitarisme" regroupe les diverses manifestations cliniques résultant d'une production insuffisante d'une ou plusieurs hormones par l'antéhypophyse.

#### **III.3.4.2. Causes et mécanismes**

Deux mécanismes principaux peuvent entraîner une insuffisance antéhypophysaire :

Une atteinte directe de l'hypophyse. Les causes de cette destruction de l'hypophyse peuvent être diverses : tumorales (adénomes hypophysaires), inflammatoires (hypophysites), vasculaires (nécrose hypophysaire) ou traumatiques (chirurgie et radiothérapie hypophysaire).

#### **III.3.4.3. Diagnostic**

Les signes cliniques de l'insuffisance antéhypophysaire varient selon l'âge :

Chez l'enfant, les principaux symptômes comprennent un nanisme et l'absence de développement pubertaire.

Chez l'adulte, asthénie avec tendance à l'amaigrissement et à l'hypoglycémie, ainsi qu'une hypothermie et un ralentissement psychomoteur. Pâleur cutanée avec une peau fine, sèche, lisse et sans poils, accompagnée de troubles des phanères tels que des cheveux fins et des ongles cassants. Régression des caractères sexuels secondaires, notamment une dépilation pubienne et une atrophie des organes génitaux externes chez la femme, et une impuissance chez l'homme, avec des troubles menstruels chez la femme.

Ces symptômes sont souvent liés à une atteinte de l'hypothalamus, l'organe qui régule toutes les fonctions hypophysaires, généralement due à une tumeur (comme un

craniopharyngiome ou un gliome) ou à une infiltration granulomateuse dans le cadre de maladies systémiques telles que la sarcoïdose, l'histiocytose X ou la tuberculose (Léon, 2020).

#### **III.3.4.4. Traitements**

Il s'agit d'un traitement substitutif à vie visant à compenser toutes les fonctions hypophysaires déficientes :

L'insuffisance thyroïdienne est traitée par la thyroxine (LEVOTHYROX, L-THYROXINE).

L'insuffisance corticotrope est traitée par l'hydrocortisone.

L'insuffisance somatotrope est traitée par l'hormone de croissance humaine recombinante (GENOTONORM, SAIZEN, NORDITROPINE, MAXOMAT, UMATROPE, ZOMACTON).

L'insuffisance gonadotrope est traitée par les gonadotrophines (FSH, LH) afin d'induire la spermatogénèse ou l'ovulation en cas de désir de descendance. Sinon, on prescrit de la testostérone chez l'homme, et un traitement oestroprogestatif chez la femme (Léon, 2020).

#### **III.3.5. Hypogonadismes Féminin**

##### **III.3.5.1. Définition**

Le terme "hypogonadisme féminin" désigne toute condition pathologique caractérisée par une diminution du fonctionnement des ovaires chez la femme, survenant après la puberté et avant la ménopause (Léon, 2020).

##### **III.3.5.2. Cause et mécanisme**

Il existe deux grandes catégories d'hypogonadismes féminins :

Les hypogonadismes secondaires, qui résultent d'une insuffisance au niveau de l'hypothalamus ou de l'hypophyse (appelée aussi insuffisance gonadotrope). Ils peuvent se présenter de manière isolée ou coexister avec d'autres déficits hormonaux, dans le cadre d'une insuffisance antéhypophysaire.

Les hypogonadismes primaires, causés par des anomalies au niveau des ovaires, appelés insuffisances ovariennes primitives. Ces anomalies peuvent être congénitales (comme dans le syndrome de Turner), auto-immunes (avec la présence d'auto-anticorps dirigés contre les ovaires), iatrogènes (liées à des traitements de chimiothérapie anticancéreuse) ou résulter d'une insensibilité aux gonadotrophines (les ovaires ne répondent pas aux hormones stimulant leur fonctionnement) (Léon, 2020).

### III.3.5.3. Diagnostic

**Manifestations cliniques** Les hypogonadismes peuvent être congénitaux, présents dès la naissance, ou survenir avant la puberté. Ils se caractérisent par un manque de développement pubertaire, ce qui entraîne une absence de caractères sexuels secondaires (impubérisme). L'aménorrhée, c'est-à-dire l'absence de menstruations, est un symptôme commun à tous les types d'hypogonadisme. Dans le syndrome de Turner et en cas d'insuffisance hypophysaire pré pubertaire, le retard de croissance est souvent observé en plus de l'hypogonadisme. La présence de bouffées de chaleur indique souvent une ménopause précoce, suggérant une altération primaire de l'ovaire. La stérilité est une conséquence naturelle des hypogonadismes.

**Examens complémentaires** Le dosage des hormones ovariennes (estradiol et progestérone) dans le plasma est généralement bas. Le taux de gonadotrophines est crucial pour différencier les types d'hypogonadisme : élevé dans les cas d'insuffisance ovarienne primaire et bas, avec une réponse insuffisante à la stimulation par la LH-RH, dans les hypogonadismes secondaires. D'autres investigations sont nécessaires, telles que le dosage de la prolactine hypophysaire, l'imagerie de l'hypophyse, le caryotype et l'évaluation de l'âge osseux, afin d'établir le diagnostic étiologique (Léon, 2020).

### III.3.5.4. Traitement

Le choix du traitement dépend de la cause sous-jacente de l'hypogonadisme et de la volonté de concevoir ou non , pour les patients qui ne souhaitent pas de grossesse, un traitement hormonal substitutif combinant des œstrogènes et de la progestérone est recommandé. En revanche, pour ceux désirant une grossesse, les hypogonadismes secondaires peuvent être traités par des inducteurs de l'ovulation tels que les gonadotrophines, disponibles soit sous forme extraite (comme les gonadotrophines chorioniques, le Fostimon ou le Menopur), soit sous forme recombinante (comme l'Ovitrelle, le Luveris, le Gonal-F ou le Puregon). Une autre option consiste en l'administration pulsée de LH-RH (avec des médicaments comme le Lutrelef ou le Stimu-LH) via une pompe. En cas d'échec de ces traitements ou dans les cas d'hypogonadisme primaire, les techniques de procréation médicalement assistée sont envisagées (Léon, 2020).

### **III.3.6. Hypogonadisme testiculaire ou syndrome de Klinefelter**

#### **III.3.6.1. Définition**

Il s'agit d'une insuffisance testiculaire décrite pour la première fois en 1942 par Harry F. Klinefelter et Edward C. Reifstein. Elle est d'origine chromosomique avec un chromosome X surnuméraire (soit de formule 47,XXY) (Delage, 2020).

#### **III.3.6.2. Épidémiologie**

Cette anomalie touche 1 garçon sur 500 environ, elle est donc plus fréquente qu'on ne le pense, sans qu'il y ait de pays ou de régions plus particulièrement touchés. Il a été observé que l'apparition de ce syndrome augmente avec l'âge de la mère (Delage, 2020).

#### **III.3.6.3. Etiologies**

La maladie résulte d'une mauvaise séparation des chromosomes lors de la gamétogenèse des parents, l'un des deux transmet son chromosome supplémentaire à son enfant. Il s'agit donc d'un accident chromosomique, les parents ne sont pas porteurs de la maladie. On distingue la forme dite « homogène », la plus fréquente (90% des cas), et la forme dite mosaïque », certaines cellules de l'enfant étant de formule normale 46,XY, tandis que d'autres sont anormales de formule 47,XXY. Pour ce dernier cas, la mauvaise séparation s'est effectuée lors de l'embryogenèse, au moment des divisions cellulaires de l'œuf. Les conséquences sont alors moindres (Delage, 2020).

#### **III.3.6.4. Circonstances de découverte**

La maladie est soit découverte dans la petite enfance, face à des retards dans l'acquisition des apprentissages (langage, lecture, motricité), devant la présence de testicules petits et durs ainsi que des anomalies dentaires; soit, le plus fréquemment, au moment de la puberté, les testicules ne se développent pas (hypogonadisme), les glandes mammaires augmentent de volume (gynécomastie), la pilosité est rare, voire absente (notamment pas de barbe ni de moustache), les cheveux sont clairsemés, la musculature est de type féminin avec une répartition grasseuse de type ganoïde. Le pénis reste cependant le plus souvent de taille normale. Un déficit mental peut attirer l'attention. Les sujets sont souvent de grande taille, mais avec une asymétrie entre le tronc et les membres inférieurs, ces derniers paraissant plus grands (sujet dit « macroskèle »). Des troubles psychologiques sont fréquents, avec labilité émotionnelle, timidité, anxiété. Parvenus à l'âge adulte, les sujets sont stériles du fait d'une quasi-absence de la spermatogenèse (azoospermie) (Delage, 2020).

### **III.3.6.5. Physiopathologie**

Les caractéristiques de la maladie s'expliquent par une sécrétion de testostérone (hormone fabriquée par les cellules de Leydig du testicule) qui s'amenuise au fur et à mesure que l'enfant grandit. Sa diminution entraîne une atrophie progressive des tubes séminifères et donc l'hypogonadisme. De même, l'apparition des caractères sexuels secondaires (musculature, pilosité, raucité de la voix) est freinée. Les taux de FSH et LH sont en général élevés car non freinés par la production de testostérone qui est trop basse (Delage, 2020).

### **III.3.6.6. Diagnostic**

Il est rarement fait avant la puberté. La persistance de petits testicules et de développement des glandes mammaires peut attirer l'attention. Sinon le diagnostic peut être porté lors d'une consultation pour infertilité. Il est orienté par le dosage de FSH et LH (taux élevés) et par le spermogramme qui montre une azoospermie ou une diminution du nombre mais aussi de la vitalité des spermatozoïdes (oligoasthénospermie) ; et surtout confirmé par le caryotype réalisé à partir des lymphocytes sanguins qui confirme l'anomalie chromosomique.

Dans de rares cas, le diagnostic peut être fait pendant la grossesse, en cas d'analyse de caryotype du fœtus pour la suspicion d'une autre anomalie (qui pourra d'ailleurs faire l'objet d'un diagnostic prénatal ultérieur en cas de désir d'une autre grossesse) (Delage, 2020).

### **III.3.6.7. Traitement**

Ce syndrome chromosomique ne peut pas être traité. Le traitement peut cependant être d'ordre symptomatique par administration de testostérone pour remplacer la déficience endogène, dès le début de la puberté, afin d'éviter l'apparition des manifestations somatiques et psychologiques. Il permet également de protéger le système osseux, qui, sans cela, risque d'aboutir à une ostéoporose (une carence en hormones sexuelles est à l'origine de remaniements osseux de type ostéoporotique). Une assistance médicale à la procréation (AMP) est proposée chez l'adulte, avec fécondation in vitro de la femme à partir des quelques spermatozoïdes récupérés dans le sperme de l'homme atteint du syndrome de Klinefelter. Une chirurgie esthétique peut être envisagée, avec la possibilité de mastectomie et d'implantation de prothèses testiculaires (Delage, 2020).

# **Conclusion**

## Conclusion

l'axe gonadotrope est essentiel pour la régulation des fonctions reproductrices et hormonales dans le corps humain. Tout dysfonctionnement de cet axe peut entraîner une gamme de problèmes de santé, notamment des troubles de la fertilité, des déséquilibres hormonaux et des maladies chroniques telles que le cancer.

La prévention des pathologies liées à l'axe gonadotrope passe avant tout par l'éducation et la sensibilisation. Il est crucial de comprendre les facteurs de risque et les symptômes associés à ces affections, afin de pouvoir les détecter précocement et les traiter efficacement. Adopter un mode de vie sain, comprenant une alimentation équilibrée, de l'exercice régulier et la limitation des substances nocives telles que le tabac et l'alcool, peut contribuer à maintenir la santé de l'axe gonadotrope.

De plus, il est important de consulter régulièrement un professionnel de la santé pour des examens de dépistage et des conseils médicaux personnalisés. Cela permettra de détecter toute anomalie dès le début et de prendre des mesures préventives ou curatives appropriées.

Enfin, la recherche continue dans le domaine de la santé reproductive est essentielle pour développer de nouvelles stratégies de prévention, de diagnostic et de traitement des pathologies liées à l'axe gonadotrope. En travaillant ensemble pour promouvoir la sensibilisation et l'accès aux soins de santé, nous pouvons contribuer à préserver la santé reproductive et le bien-être global de la population.

# **Références bibliographiques**

## **Références bibliographiques**

- Abraham L. Kierszenbaum. (2006). *Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique, Biologie cellulaire et moléculaire*. Traduction de la 1<sup>a</sup> édition américaine par Pierre Validire et Patricia Validire-Charpy, De Boeck Supérieur, Paris, 477.
- Bachelot, A., Gourdy, P., ROUILLER, L. G., Joubert, M., Kamenicky, P., Kerlan, V. Gatta-Chérifi, B. (2021). *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques: Réussir son DFASM- Connaissances clés*, 5<sup>e</sup> édition, Elsevier Health Sciences, Paris, 35-37.
- Barker Roger. A, Robinson Emma S. J, Cicchetti Francesca. (2019). *Neuroanatomie et neurosciences*. Traduction de la 5<sup>e</sup> édition anglaise de Samuel Leistedt, De Boeck Supérieur, Paris. 23.
- Beaux, J. F., Beaux, G., & Boutin, V. (2020). *Les fondamentaux Biologie L1*. De Boeck Supérieur, Paris, 223-227.
- Benjamin Bouillet Aurore Demongeot Loïc Lanneau. (2022). *Diabétologie- Endocrinologie* Elsevier Masson, France, 14-16.
- Bentaleb Kenza. BelaalaMarwa. Chaoui Asma.(2019). *La physiologie et la physiopathologie des ovaires(mémoire)*, Université de Costantine, 42.
- Bouvattier, C., & Thibaud, E. (2011). *Gynécologie de l'enfant et de l'adolescente*. Doin, Paris.
- Calas, A., Boulouis, H. J., Perrin, J. F., Plas, C., & Vanneste, P. (2016). *PRECIS DE PHYSIOLOGIE 2ED*, Doin-John LibbeyEurotext, Paris, 165-167.
- Chapron, C., & Santulli, P. (2023). *Protocoles cliniques de Port-Royal pour la prise en charge de l'infertilité*. Elsevier Health Sciences, Paris, 3.
- Charlotte Libov. (2016). *CANCER Survival Guide How to Conquer It and Live a Good Life*. Humanix Books, Now York, USA, 179-182.
- Dauvilliers, Y. (2019). *Les troubles du sommeil*. 3<sup>e</sup> édition, Elsevier Health Sciences, France, 326-329.
- Delmas, V., Vacher, C., Yiou, R., Bremond-Gignac, D., Clément, O., Douard, R., ... & Sèbe, P. (2019). *Toute l'UE 5-Anatomie-Cours+ QCM: Organisation des appareils et des systèmes- Aspects morphologiques et fonctionnels*. Elsevier Health Sciences, France, 256-258.
- Gommers, A. (1992). *Pour une vieillesse autonome: vieillissement, dynamismes et potentialités* (Vol. 194). Editions Mardaga.

- Heffner, L. J. (2003). *Reproduction humaine*. Traduction de la 1<sup>e</sup> édition anglaise, De Boeck Supérieur, Paris, 68-70.
- Hennen, G. (2001). *Endocrinologie*. 1<sup>e</sup> édition, De Boeck Supérieur, Espagne, 210-211.
- Isabelle DELAGE. (2020). *Physiopathologie : guide clinique et thérapeutique*. Doin. Paris. 310-311.
- Kerlan, V., & Young, J. (2017). *Les hypogonadismes masculins*.41-43
- Lapraz, J. C., & de Clermont-Tonnerre, M. L. (2012). *Médecine personnalisée: Retrouver et garder la santé*. Odile Jacob, Paris, 145-148.
- Larry Lipshultz, Stuart Howards, Craig Niederberger, Dolores Lamb. (2023). *Infertility in the Male*. Fifth Edition. Cambridge UniversityPress. 207.
- Mader, S. S. (2010). *Biologie humaine*. 1<sup>e</sup> édition, De Boeck Supérieur, Paris, 286.
- Manuel illustré, H. de Tourris, G. Magnin, F. Pierre. (2000). *Gynécologie et Obstétrique*, 7<sup>e</sup> édition entièrement refondue, Elsevier Masson, France,38.
- Marie-Claire Levasseur, Charles Thibault. (2001).*La reproduction chez les mammifères et l'homme*. Nouvelle édition entièrement refondue. INRA. Paris.23.
- Marroun, I., & Legendre, P. (2023). *300 diagnostics en pratique médicale courante: Clinique, signes biologiques, bilan radiologique, prise en charge*, Elsevier Health Sciences, France, 147-148.
- Moretti, J. L., Weinmann, P., Tamgac, F., &Rigo, P. (Eds.). (2004). *Imagerie fonctionnelle par positons en oncologie nucléaire*. Springer Science & Business Media, France, 143.
- Perlemuter, G., &Perlemuter, L. (2020). *Guide pratique infirmier*. 6<sup>e</sup> édition revue et augmentée, Elsevier Masson, France, 303-316.
- Plu-Bureau, G. (2024). *La contraception en pratique: De la situation clinique à la prescription*. 2<sup>e</sup> édition, Elsevier Health Sciences, Paris, 3-7.
- QA International Collectif. (2010). *Encyclopédie familiale de la santé: comprendre, prévenir, soigner*. Québec Amérique, Canada, 428.
- Roussel, M. (2005). *Les miracles du soja: manger un peu de soja tous les jours éloigne les maladies pour toujours*. Alpen Editions 52-55
- Saint-Dizier, M., &Chastant-Maillard, S. (2014). *La reproduction animale et humaine*. Editions Quae, France, 205-214.

- Sherwood, L., Klandorf, H., & Yancey, P. (2016). *Physiologie animale*. 1<sup>e</sup> édition, De Boeck Supérieur, Paris, 285.
- Silbernagl, S., Despopoulos, A., & Laurent, D. (2001). *Atlas de poche de physiologie* (Vol. 4). Flammarion médecine-sciences. 3<sup>a</sup> édition. 269-281.
- Somogyi, A. (2017). *ECNi Le Tout-en-un*. Elsevier Health Sciences, Paris, 945.
- Hamamah, S., Saliba, E., Benahmed, M., & Gold, F. (1999). *Médecine et biologie de la reproduction*. 2<sup>e</sup> édition revue et corrigée, Masson, Paris, 26.
- Leverve, X. (Ed.). (1998). *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Éditions Mariette Guéna. 2<sup>e</sup> édition, Springer-Verlag, France, 339-340.
- Perche, O., Plaire, F., & Pohu, J. (2016). *Le Méga Guide-Concours Psychomotricien et Ergothérapeute: Épreuves écrites*. Elsevier Health Sciences, Paris, 180-195.
- Pritchard, T. C., & Alloway, K. D. (2002). *Neurosciences médicales: les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques*. 1<sup>e</sup> édition, De Boeck Supérieur, Paris, 431-432.
- Roze C., Touraine P., Leger J., de Roux N. (2009). Hypogonadisme hypogonadotrope congénital. *Encyclopédie, Orphanet, Paris*, (17) 9-10.
- Saint-Dizier, M., Chastant-Maillard, S. (2014). *La reproduction animale et humaine*. Editions Quae.
- Sherwood, L. (2015). *Physiologie humaine*. 3<sup>e</sup> édition. Traduction de l'édition américaine de Fabien Ectors, De Boeck Supérieur, Paris, 554-556.
- Tortora, G. J., Derrickson, B. (2017). *Manuel d'anatomie et de physiologie humaines*. 2<sup>e</sup> Édition, De Boeck supérieur, Paris. 378, 403.

## ملخص

معقد الغدة النخامية وتحت المهاد جزء مهم من الجهاز العصبي يقع في الدماغ وظيفتها الرئيسية هي التحكم في إفراز الهرمونات وضبط العديد من الوظائف الجسمانية مثل النمو والتكاثر والتوازن الهرموني. تتفاعل مع محور الغدد التناسلية للتحكم في عمل الغدد التناسلية ونضج البويضات والحيوانات المنوية. تحت المهاد تفرز هرمون الجونادوتروبين، والذي يحفز الغدة النخامية على إفراز هرمونات LH و FSH ، التي تعمل على تحفيز الغدد التناسلية على إفراز الهرمونات الجنسية، مثل التستوستيرون للرجل والأستروجين والبروجستيرون عند المرأة. تشمل الأمراض التي تؤثر على محور الغدد التناسلية الشوائب الخلقية مثل متلازمة كالمان، والاضطرابات المكتسبة مثل قصور الغدد التناسلية. يمكن أن يتسبب اختلال محور الغدد التناسلية في العقم واضطرابات الدورة الشهرية والخصوبة القليلة. مما يستدعي التشخيص والعلاج الدقيقين، فهم هذا المحور أمر بالغ الأهمية لإدارة مشاكل الإنجاب وتطوير علاجات جديدة.

الكلمات المفتاحية : الغدة النخامية تحت المهاد، الغدد التناسلية، الهرمونات الجنسية، كالمان ، العقم.

## Résumé

Le complexe hypothalamo-hypophysaire régule la sécrétion hormonale dans le corps. Il comprend l'hypothalamus, qui produit des neurohormones, et l'hypophyse, qui libère diverses hormones. Un axe important dans ce complexe est l'axe gonadotrope, qui contrôle la fonction gonadique. L'hypothalamus libère de la GnRH, stimulant l'hypophyse à produire LH et FSH, qui régulent la reproduction et la sécrétion d'hormones sexuelles. Les troubles de cet axe, comme le syndrome de Kallmann ou le déficit en gonadotrophines, peuvent entraîner l'infertilité et des déséquilibres hormonaux, nécessitant un diagnostic et un traitement attentifs. Comprendre cet axe est crucial pour gérer les problèmes de reproduction et développer de nouvelles.

Les mots clés : Le complexe hypothalamo-hypophysaire, l'axe gonadotrope, d'hormones sexuelles, gonadotrophines, Kallmann, l'infertilité.

## Abstract

The hypothalamus-pituitary complex regulates hormone secretion in the body. It includes the hypothalamus, which produces neurohormones, and the pituitary gland, which releases various hormones. One important axis within this complex is the gonadotropin axis, which controls gonad function. The hypothalamus releases GnRH, stimulating the pituitary gland to produce LH and FSH, which regulate reproduction and sex hormone secretion. Disorders in this axis, like Kallmann syndrome or gonadotropin deficiency, can lead to infertility and hormonal imbalances, necessitating careful diagnosis and treatment. Understanding this axis is crucial for managing reproductive issues and developing new therapies.

Keys words : The hypothalamus-pituitary complex, the gonadotropin axis, sex hormone, gonadotropin, Kallmann, infertility.