

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 : MICROBIOLOGIE APPLIQUEE

Mémoire présenté pour l'obtention

Du diplôme de Master Académique

Par : BAKAI LEILA

BECHICHE FEYROUZ

BEKHTI IKRAM

Intitulé

FSH, LH et la ménopause

Soutenu devant le jury composé de :

Dr.HARRAR ABDENASSAR

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Président

Dr. BENCHEIKH DALILA

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Rapporteur

Dr.GUESMIA KHAWKHA

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Examineur

Année universitaire : 2022 /2023

DEDICACE

A mes chères parentes pour leur amour et sacrifice illimité

A mes frères et sœurs

A mes chères amies

REMERCIEMENTS

*Nous remercions avant tout DIEU tout puissant qui nous a donné assez de force pour
Achever ce travail et de venir au bout de cette formation.*

*Nous exprimons notre profonde gratitude à mon encadreur Mme. BENCHEIKH Dalila
pour ses Conseils, ses remarques et le temps qu'il nous a consacrés.*

*Nous exprimons notre reconnaissance A Mr. Harrar Abdenassar d'avoir fait l'honneur
de Présider le jury et aussi à Mme. Guesmia khawkha pour avoir accepté d'être membre de jury.*

*Un grand merci à nos parents, pour l'intérêt qu'ils ont accordé à notre travail et plus
Particulièrement pour leur précieuse aide morale surtout.*

*Enfin, nous tenons à exprimer notre reconnaissance à toutes les personnes qui ont
Contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

Sommaire

ملخص.....	7
Abstract.....	8
Résumé.....	i
Liste des abréviations.....	ii
Liste des figures.....	iii
Introduction.....	1
chapitre I. Les glande et les hormone.....	2
I.1. L'hypothalamus.....	2
I.1.1. Anatomie de l'hypothalamus.....	2
I.1.2. Anatomie microscopique.....	3
I.1.3. Fonction de l'hypothalamus.....	3
I.1.4. Dysfonctionnement hypothalamique.....	4
I.2. Hypophyse.....	5
I.2.1. Anatomies de l'hypophyse.....	5
I.2.2. Hormones de l'hypophyse antérieure ou adénohypophyse.....	6
I.3. L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.....	7
I.4. Rétroaction des stéroïdes sexuels sur l'hypothalamus et l'hypophyse.....	9
I.5. Hormone GnRH.....	9
I.5.1. La synthèse de GnRH.....	9
I.5.2. La sécrétion de GnRH.....	10
I.6. Hormones peptidiques gonadiques.....	10
I.6.1. Inhibine et activine.....	10
I.7. Folliculo-stimulante (FSH).....	11
I.7.1. Structure de FSH.....	11
I.7.2. Régulation de la sécrétion du FSH.....	12
I.7.3. Le rôle de FSH.....	12

I.8. Hormone lutéinisante (LH)	13
I.8.1. Sécrétion de LH	13
I.8.2. Fonction de (LH).....	14
I.8.3. Changement du taux du LH	14
I.9. Synthèse et sécrétion de FSH et LH	15
I.10. Bilan hormonal féminin	16
I.11. Diagnostic	17
chapitre II. La ménopause	19
II.1. Cycle menstruelle	19
II.2. Cycle folliculaire	19
II.3. Croissance folliculaire régulée	19
II.4. Ovulation	20
II.5. Corps jaune	21
II.6. La ménopause	21
II.6.1. Les étapes de ménopause.....	21
II.7. Menstruation irrégulière	22
II.8. Le vieillissement ovarien chez la femme	22
II.8.1. Physiopathologie de l'insuffisance ovarienne prématurée (POI).....	23
II.8.2. Facteurs génétiques.....	24
II.8.3. Présentation et diagnostic de l'insuffisance ovarienne prématurée	24
II.8.4. Symptômes et biomarqueurs	24
II.9. Les causes liées aux ménopauses	25
II.9.1. Âge de la ménopause naturelle	25
II.9.2. Hormone anti-müllérienne (AMH).....	25
II.9.3. La chimiothérapie, les radiations et le tabagisme.....	26
II.10. Prédiction de l'âge de la ménopause	26
II.11. Traitement.....	27

chapitre III. La relation entre la ménopause et les hormones, les maladies	29
III.1. La transition ménopausique	29
III.2. Changements du système nerveux central dans la transition ménopausique	29
III.3. La relation de FSH avec la ménopause	30
III.4. La relation de LH avec la ménopause	31
III.5. La relation entre FSH et LH et les autres hormones	31
III.6. La relation entre Œstradiol et progestérone et la ménopause.....	32
III.7. Post-ménopause.....	33
III.7.1. LH, FSH et œstradiol	33
III.8. La ménopause et ses séquelles	34
III.9. Cancer de l'endomètre	35
.III.9.1 Effet de l'obésité sur l'endomètre	35
III.10. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)	36
III.11. La dépression et ses effets sur les hormones.....	36
III.12 .L'effet du diabète sur la fertilité	38
Discussion.....	39
Conclusion.....	40
Référence bibliographique	40

ملخص

تحتوي الغدد الجنسية، أو الغدد التناسلية، على البويضات وتفرز الهرمونات الجنسية (الاستروجين والبروجسترون). يحدث إفراز الهرمونات الجنسية من خلال عمل منشطات الغدة النخامية: LH وFSH، وهي نشطة في النساء ولكن أيضاً عند الرجال. وبالتالي، فإن الغدد التناسلية هي غدد مختلطة داخلية الإفراز وخارجية الإفراز.

انقطاع الطمث هو تغيير طبيعي يحدث عند النساء عند انتهاء الدورة الشهرية. نتيجة قلة نشاط المبايض. يتم تأكيد انقطاع الطمث بعد مرور 12 شهراً دون حدوث الدورة الشهرية. كما يحدث - غالباً - مع معظم النساء عندما تتراوح أعمارهن بين 45 و55 عاماً.

هناك علاقة بين إفراز هرمونات LH وFSH مع انقطاع الطمث، لذا فإن زيادة هرمون FSH يمكن أن تؤدي إلى زيادة تحفيز المبيض لدى النساء قبل انقطاع الطمث، وتعدد أكياس المبيض، بالإضافة إلى سماكة بطانة الرحم، وهذا يؤدي إلى حدوث عكر في الدورة الشهرية، أي. قلة الطمث أو انقطاع الطمث. أما بالنسبة للهرمون اللوتيني، فقد يكون له اضطراب في تنشيط الجسم الأصفر مما يؤدي إلى عدم انتظام الدورة الشهرية أو انقطاع الطمث أو تأخر الدورة الشهرية عن موعدها المعتاد، وقد يحدث انقطاع الطمث عند توقف المبايض عن إفراز الهرمونات (هرمون الاستروجين والبروجسترون) وتشكيل بيضة كل شهر. يقال إن سن اليأس "مثبت" حقاً عندما تكون الدورة الشهرية غائبة لمدة عام.

المشاكل المحتملة المصاحبة لانقطاع الطمث من نوعين: الأعراض التي تسببها (الهبات الساخنة، الأرق، التعب، التهيج، إلخ)، وزيادة خطر الإصابة بأمراض معينة (هشاشة العظام، أمراض القلب والأوعية الدموية).

الكلمات المفتاحية: انقطاع الطمث، lh، fsh، الغدد التناسلية، الغدد الجنسية

Abstract

The sex glands, or gonads (ovaries in women), contain the eggs and secrete sex hormones (estrogen and progesterone). Sex hormones are secreted by pituitary stimulins: FSH and LH, which are active in both men and women. The gonads are therefore mixed endocrine and exocrine glands.

Menopause is a natural change that occurs in women when their menstrual cycles come to an end. This is due to the inactivity of the ovaries. Amenorrhea is confirmed when 12 months have passed without menstruation. As happens - often - to most women between the ages of 45 and 55.

There is a relationship between FSH and LH hormone secretion and the menopause, so that increased FSH hormone can lead to increased ovarian stimulation in premenopausal women, multiple ovarian cysts, in addition to endometrial thickness, resulting in turbid menstruation, i.e., oligomenorrhea or amenorrhea. As for LH, there may be a disorder in the activation of the corpus luteum, resulting in irregular menstruation, amenorrhea or a delay in the menstrual cycle in relation to its usual date, and menopause may occur when the ovaries stop their hormonal secretion (estrogen and progesterone) and the formation of an egg each month. Menopause is said to have truly "set in" when menstruation has been absent for a year.

The potential problems associated with menopause are twofold: the symptoms it brings (hot flushes, insomnia, fatigue, irritability...), and the increased risk of certain diseases (osteoporosis, cardiovascular disease)

Key words: FSH, LH, Menopause, glands, gonads

Résumé

Les glandes sexuelles, ou gonades, ovaires pour la femme, contiennent les ovules, et sécrètent des hormones sexuelles (œstrogène et progestérone). La sécrétion des hormones sexuelles se fait grâce à l'action des stimulines hypophysaires : FSH et LH, actives chez la femme mais aussi chez l'homme. Les gonades sont donc des glandes mixtes, endocrines et exocrines.

La ménopause est un changement naturel qui survient chez les femmes lorsque leurs cycles menstruels se terminent. À la suite de l'inactivité des ovaires. L'aménorrhée est confirmée lorsque 12 mois se sont écoulés sans règles. Comme cela arrive - souvent - chez la plupart des femmes lorsqu'elles ont entre 45 et 55 ans.

Il existe une relation entre la sécrétion des hormones FSH et LH avec la ménopause, de sorte que l'augmentation de l'hormone FSH peut entraîner une stimulation ovarienne accrue chez les femmes préménopausées, de multiples kystes ovariens, en plus de l'épaisseur de l'endomètre, cela entraîne des menstruations troubles, c'est-à-dire oligoménorrhée ou aménorrhée. Quant à LH, il peut avoir un trouble de l'activation du corps jaune, ce qui entraîne des menstruations irrégulières, une aménorrhée ou un retard du cycle menstruel par rapport à sa date habituelle, et la ménopause peut survenir lorsque les ovaires arrêtent leur sécrétion hormonale (œstrogènes et progestérone) et la formation d'un ovule chaque mois. On dit que la ménopause est véritablement « installée » lorsque les règles sont absentes depuis une année.

Les problèmes potentiels liés à la ménopause sont de deux types : les symptômes qu'elle entraîne (bouffées de chaleur, insomnie, fatigue, irritabilité...), et le risque augmenté de certaines maladies (ostéoporose, maladies cardiovasculaires).

Mot-clé : FSH, LH, ménopause, les gonades, les glandes.

Liste des abréviations

ACTH : Adrénocorticotrophine

ADH : Anti-Diurétique hormon

ADN : d'acide désoxyribonucléique

AMH : hormone antimüllérienne

CRH: Corticotropin-Releasing Hormone

FSH: Hormone folliculo-stimulante.

GABA: acide gamma-aminobutyrique

GH : Hormone de croissance

GnRH : Hormone de Libération des Gonadotrophines Hypophysaires

HCG : L'hormone Chorionique Gonadotrope

HH : hypogonadisme hypogonadotrope

HPA : L'axe hypothalamo-hypophysaire

HPG : hypothalamo-hypophysaire-gonadique

HT : hormonothérapie

IRM : Imagerie par résonance magnétique

KNDy : kisspeptine/neurokinine/dynorphine

LH : Hormone lutéinisante.

LHCGR : Hormone lutéinisante / Récepteur de la choriogonadotropine

LHR : Récepteur de l'hormone lutéinisante

NKB: kisspeptine, neurokinine B

PRL: Prolactine

RH: hormone de libération

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

TRH : Hormone de libération de la thyrotropine

TSH: hormone stimulant la thyroïde

Liste des figures

Figure I-1. schéma de l'hypothalamus et de l'hypophyse dans le plan sagittal.	3
Figure I-2. anatomie de la glande pituitaire.	6
Figure I-3. Schéma de L'axe hypothalamo--hypophyso-gonadique.	8
Figure I-4. Structure de la FSH humaine en complexe avec la FSHR humaine	12
Figure I-5. Hormone lutéinisante LH	13
Figure I-6. Signalisation FSH.	16

Introduction

Introduction

Le cycle menstruel féminin est caractérisé par des changements histologiques sur les organes génitaux, en particulier sur les ovaires. Ces derniers sécrètent des hormones, notamment des stéroïdes sexuels, qui vont agir sur d'autres tissus du tractus génital en induisant des modifications histologiques et fonctionnelles (Gupta et *al.*, 2012).

L'activité sécrétoire des ovaires est contrôlée par un niveau supérieur, qui est l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus sécrète une hormone polypeptidique appelée GnRH, qui agit sur l'hypophyse en induisant la sécrétion d'autres hormones polypeptidiques appelées gonadotrophines (FSH, LH). Ceux-ci sont transportés dans la circulation sanguine pour agir sur les cellules cibles dans les gonades. La sécrétion ovarienne commence à la puberté et se poursuit jusqu'à la ménopause, lorsque les fonctions reproductrices de la femme sont complètement arrêtées, ce qui se matérialise par l'arrêt des menstruations. Cependant, de la puberté à la ménopause, les profils hormonaux montrent des variations importantes et des dynamiques de sécrétion variables (Haring et *al.*, 2012).

Chapitre I : les glande et les hormones

chapitre I. Les glande et les hormone

I.1. L'hypothalamus

L'hypothalamus est la région du cerveau ventral qui coordonne le système endocrinien. Il reçoit de nombreux signaux de diverses régions du cerveau et libère en retour des hormones libératrices et inhibitrices, qui agissent ensuite sur l'hypophyse pour diriger les fonctions de la glande thyroïde, des glandes surrénales et des organes reproducteurs et pour influencer la croissance, l'équilibre des fluides et la production de lait (Chrousos.,1995). Il est également impliqué dans les fonctions non endocriniennes de régulation de la température, de régulation du système nerveux autonome et de contrôle de l'appétit (Shahid et Asuka.,2018).

I.1.1. Anatomie de l'hypothalamus

L'hypothalamus, la zone du cerveau située sous le thalamus et formant le plancher du troisième ventricule. C'est une partie intégrante du cerveau. Il s'agit d'une petite structure en forme de cône qui fait saillie vers le bas à partir du cerveau et se termine dans la tige pituitaire (entonnoir), la connexion tubulaire à l'hypophyse (Utiger., 2018). L'hypothalamus est généralement divisé en un tiers, rostral à caudal. La partie rostrale, la zone préoptique, se situe au-dessus du chiasma optique et comprend les noyaux préoptiques médial et ventrolatéral, les zones préoptiques médiale et latérale et le noyau suprachiasmatique. La partie centrale est l'hypothalamus tuberculeux, à partir duquel la tige pituitaire (infundibulum) émerge ventralement (Clifford et Bradford., 2014).

L'hypothalamus tuberculeux comprend les régions antérieure et latérale de l'hypothalamus ainsi que les noyaux dorsomédial, ventromédian, paraventriculaire, supraoptique et arqué. L'hypothalamus postérieur comprend la glande mammaire et les régions au-dessus de celle-ci, telles que le tubercule mammillaire, le supra mammaire et les noyaux hypothalamiques postérieurs (Clifford et Bradford, 2014).

La partie postérieure de l'hypothalamus, appelée éminence médiane, contient les terminaisons nerveuses de nombreuses cellules neurosécrétoires qui descendent à travers la tige de l'entonnoir dans l'hypophyse. Les structures importantes autres que la crête centrale de l'hypothalamus sont la glande mammaire, le troisième ventricule et le chiasma optique (partie du système visuel). Au-dessus de hypothalamus se trouver le thalamus (Utiger., 2018).

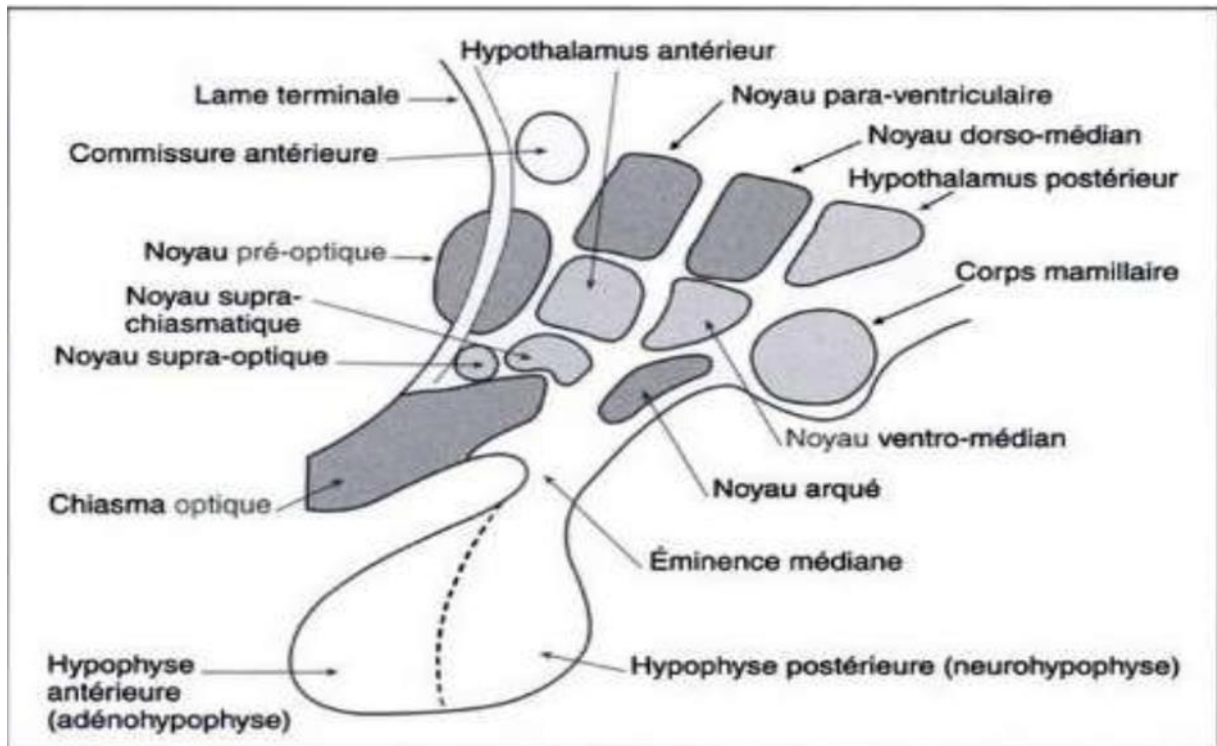


Figure I-1. schéma de l'hypothalamus et de l'hypophyse dans le plan sagittal (Pritchard et al., 2002).

I.1.2. Anatomie microscopique

Le noyau de l'hypothalamus est divisé en trois parties :

- Région antérieure (ou chiasma optique) s'étendant entre le plateau vertébral et le bord caudal du chiasma optique
- La zone médiane (ou tubéreuse) qui passe dans la colonne antérieure du fornix
- Extension à la région postérieure (ou mamelon) du corps mammillaire caudal (Pritchard et al., 2002)

L'hypothalamus antérieur est le centre majeur de la thermorégulation interne (Billat., 2017).

I.1.3. Fonction de l'hypothalamus

L'hypothalamus fonctionne en conjonction avec l'hypophyse par l'intermédiaire de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus lui-même contient plusieurs types de neurones qui libèrent différentes hormones. L'hormone de libération de la thyrotropine (TRH), l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH), l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH), l'hormone de libération de la corticotrophine (CRH), la somatostatine et la dopamine sont libérées par l'hypothalamus dans le sang et se dirigent vers l'antéhypophyse (Shahid et Asuka.,2018)

L'hormone de libération de la thyrotropine est un tripeptide qui stimule la libération de l'hormone thyroïdienne et de la prolactine par l'hypophyse antérieure. L'hormone de libération des gonadotrophines déclenche le développement sexuel au début de la puberté et maintient ensuite la physiologie féminine et masculine en contrôlant la libération de l'hormone folliculo-stimulante et de l'hormone lutéinisante. L'hormone de libération de l'hormone de croissance stimule la sécrétion de l'hormone de croissance par l'hypophyse antérieure. L'hormone de libération de la corticotrophine stimule la libération de l'hormone adrénocorticotrope par l'antéhypophyse. La somatostatine inhibe la libération de l'hormone de croissance et de l'hormone thyroïdienne, ainsi que de diverses hormones intestinales. La dopamine inhibe la libération de prolactine par l'hypophyse antérieure, module les centres de contrôle moteur et active les centres de récompense du cerveau. La prolactine a pour fonction principale de favoriser la lactation, mais elle contribue également à réguler la reproduction, le métabolisme et le système immunitaire (Shahid et Asuka.,2018).

La vasopressine et l'ocytocine sont deux hormones fabriquées dans l'hypothalamus lui-même et qui se déplacent dans les neurones hypothalamiques directement vers l'hypophyse postérieure. La vasopressine, également connue sous le nom d'hormone antidiurétique (ADH), agit sur les canaux collecteurs des reins pour faciliter la réabsorption de l'eau. L'ocytocine stimule les contractions de l'utérus à la naissance et la libération du lait lorsque l'enfant commence à être allaité (Cocco et *al.*,2017),

I.1.4. Dysfonctionnement hypothalamique

Un certain nombre de troubles hypothalamiques, peuvent entraîner une perturbation de la sécrétion de gonadotrophines pendant ou après la puberté.

Le SOPK est classiquement associé à des concentrations sériques élevées de LH, à des taux élevés d'androgènes ovariens et à une hyperinsulinémie. Une fréquence rapide des impulsions de GnRH entraîne une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des impulsions de LH et un déficit relatif de FSH, avec oligo- ou anovulation(Marshall et *al.*,2001) Le diagnostic à l'adolescence est difficile car les cycles menstruels irréguliers sont fréquents dans l'année qui suit la ménarche et les concentrations d'AMH et la morphologie de l'échographie pelvienne ne sont pas des caractéristiques diagnostiques fiables dans ce groupe d'âge (Peña et *al.*,2020). Les filles atteintes de SOPK peuvent également présenter un retard de la ménarche. L'aménorrhée primaire dans le cadre du SOPK est rare et les concentrations de LH sont similaires chez les filles présentant un SOPK et une aménorrhée primaire ou secondaire (Rachmiel et *al.*,2008) En revanche, une déficience relative en LH, telle qu'observée dans l'hypogonadisme hypogonadotrope partiel, se retrouve dans l'aménorrhée hypothalamique et

l'hyperprolactinémie. Ces deux pathologies sont associées à une oligo- ou une aménorrhée, à une anovulation et à une réduction de la fréquence des impulsions de LH (Marshall et *al.*,2001).

Les troubles hypothalamiques congénitaux ou les dysfonctionnements acquis, dus par exemple à des tumeurs, peuvent également affecter la pulsativité de la GnRH, avec des impulsions lentes entraînant un déficit relatif en LH et favorisant la production de FSH. Les troubles hypothalamiques peuvent donc entraîner une puberté précoce ou retardée ou une perturbation de la cyclicité menstruelle (Howard.,2021).

I.2. Hypophyse

La glande pituitaire ou hypophyse ou hypophyse est une petite glande endocrine de 5 mm de haut, 15 mm de large et 10 mm d'épaisseur. Il pèse 0,60 g. Elle est contenue dans une boîte osseuse appelée selle turcique creusée dans le sphénoïde. Sa vascularisation est assurée par deux systèmes : le système artériel hypophysaire et le système porte hypothalamo-hypophysaire (Heffner., 2003)

Il est constitué de trois lobes : un lobe antérieur (ou adénohypophyse) issu de l'endoderme de la voûte pharyngée, qui forme une évagination appelée poche de Rathke, un lobe postérieur (ou neurohypophyse), beaucoup plus petit, issu du neuroectoderme et enfin un petit lobemoyen situé entre deux par les 3 lobes précédents (antérieur et postérieur), ce n'est rien d'autre qu'une subdivision du lobe antérieur (Heffner., 2003)

I.2.1. Anatomies de l'hypophyse

L'hypophyse est suspendue à une fine tige à la base du cerveau sous le plancher du troisième ventricule (Lacolombe., 2015).

C'est une glande ovoïde de 5 mm de haut, 10 mm antéropostérieur et 15 mm de large. Un poids et une masse d'environ 0,60 g sont séparés du reste du cerveau par la dure-mère, prolongement de la tente hypophysaire (Baulard., 1981).

Système porte hypothalamo-hypophysaire dans lequel le sang circule entre deux réseaux capillaires sans passer par le cœur. Ici, les artères hypophysaires forment le plexus primaire, un réseau capillaire à la base de l'hypothalamus, à partir duquel le sang s'écoule dans la veine porte hypophysaire, qui longe la surface externe de l'infundibulum. Dans l'hypophyse, la veine porte hypophysaire se divise davantage pour former un plexus secondaire. Il s'agit d'un autre réseau de capillaires qui alimente la veine pituitaire antérieure, qui alimente en sang les tissus cibles du corps. L'apport sanguin à la neurohypophyse provient de l'artère hypophyso-hypophysaire et s'écoule dans le réseau capillaire de l'hypophyse postérieure ou sort par les veines de l'hypophyse postérieure pour atteindre les tissus cibles (Totorora et Grabowski, 2001).

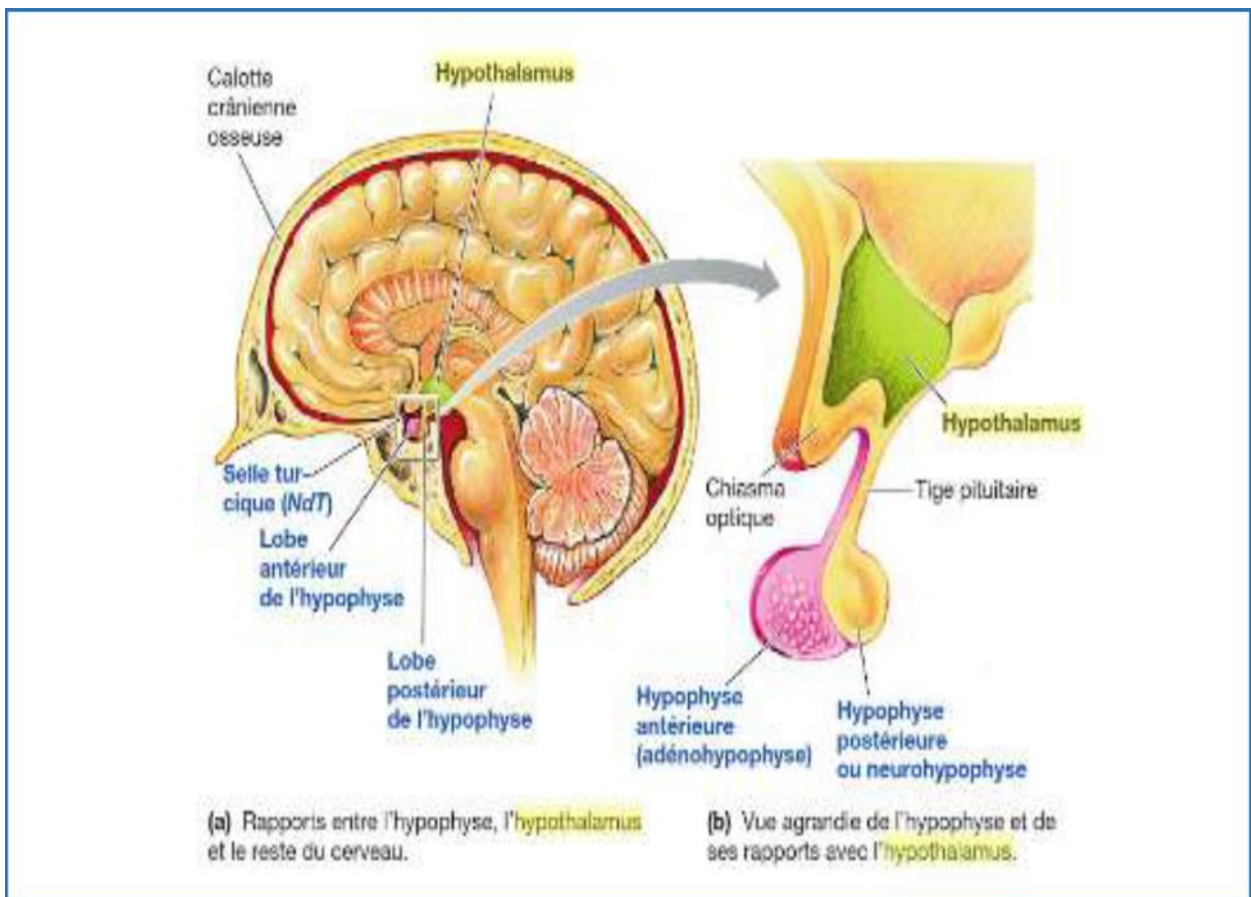


Figure I-2.anatomie de la glande pituitaire (Sherwood., 2015).

I.2.2. Hormones de l'hypophyse antérieure ou adénohypophyse

- **L'hormone corticotrope (ACTH)** : le rôle essentiel est la stimulation de la croissance et synthèse des hormones stéroïdes
- **Hormone de croissance (GH)** : hormones qui stimulent la croissance globale du corps et régiment certains aspects du métabolisme (Tortora et Drrickson.,2006). Il est sécrété épisodiquement en réponse à des facteurs hypothalamiques et sa sécrétion est soumis à une inhibition inverse, une partie de la réserve circulante est liée aux protéines (Ganong et *al.*, 2012)
- **Hormone thyroïdienne TSH** :la thyrotropine, qui agit comme une trophine thyroïdienne et stimule la sécrétion d'hormones thyroïdiennes (Sherwood.,2006).
- **Hormone lutéinisante LH** : est une gonadotrophine (hormone qui agit sur les gonades), de nature glycoprotéique, produite par l'hypophyse antérieure en réponse à l'hormone de libération des gonadotrophines (Gn GR) sécrétée par l'hypothalamus (Kubab et *al.*,2015).

- **Prolactine PRL** : est une hormone protéique produite par les cellules de prolactine le seul effet est la stimulation de la lactation (Marieb et Hoehn., 2014).

I.3. L'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique

La production et l'activité de la LH et de la FSH dépendent de l'orchestration précise de nombreux éléments du système hypothalamo-hypophysio-gonadique. (HPG) dont le fonctionnement est régulé par des facteurs positifs et négatifs. Qui se produisent parallèlement au développement folliculaire (Marshall et *al.*, 1991).

L'œstradiol est l'hormone la plus impliquée dans la régulation de l'axe HPG, avec la progestérone et les inhibines. Au début de la phase folliculaire, FSH augmentent, déclenchant ainsi la sécrétion d'E2 qui, à son tour, inhibe sélectivement la libération de FSH et maintient la pulsativité rapide de la GnRH. pendant la phase folliculaire tardive (Moenter et *al.*, 1992) Le contrôle par rétroaction négative de la libération de FSH est également confirmé par la libération d'inhibine B de la masse des cellules de la granulosa du follicule. Dans la phase folliculaire tardive, l'accélération de la pulsativité de la GnRH provoque une augmentation du taux de LH, qui qui stimule encore la sécrétion d'E2 (Pau et *al.*, 1993).

Au milieu du cycle menstruel, l'E2 fournit une rétroaction positive à l'hypothalamus., provoquant ainsi la poussée de LH (et de FSH) (Pau et *al.*, 1993) Après l'ovulation, la lutéinisation du follicule rompu induit la sécrétion de progestérone, qui exerce une rétroaction négative sur l'hypothalamus, réduisant ainsi la fréquence des impulsions de GnRH. Enfin, avec la disparition du corps jaune, les niveaux d'E2, progestérone et d'inhibine A diminuent fortement, et la fréquence des impulsions de GnRH ainsi que la sécrétion de FSH augmentent, ce qui conduit à l'apparition d'une grossesse. Et la sécrétion de FSH augmente, ce qui conduit au cycle suivant (Marut et *al.*, 1981)

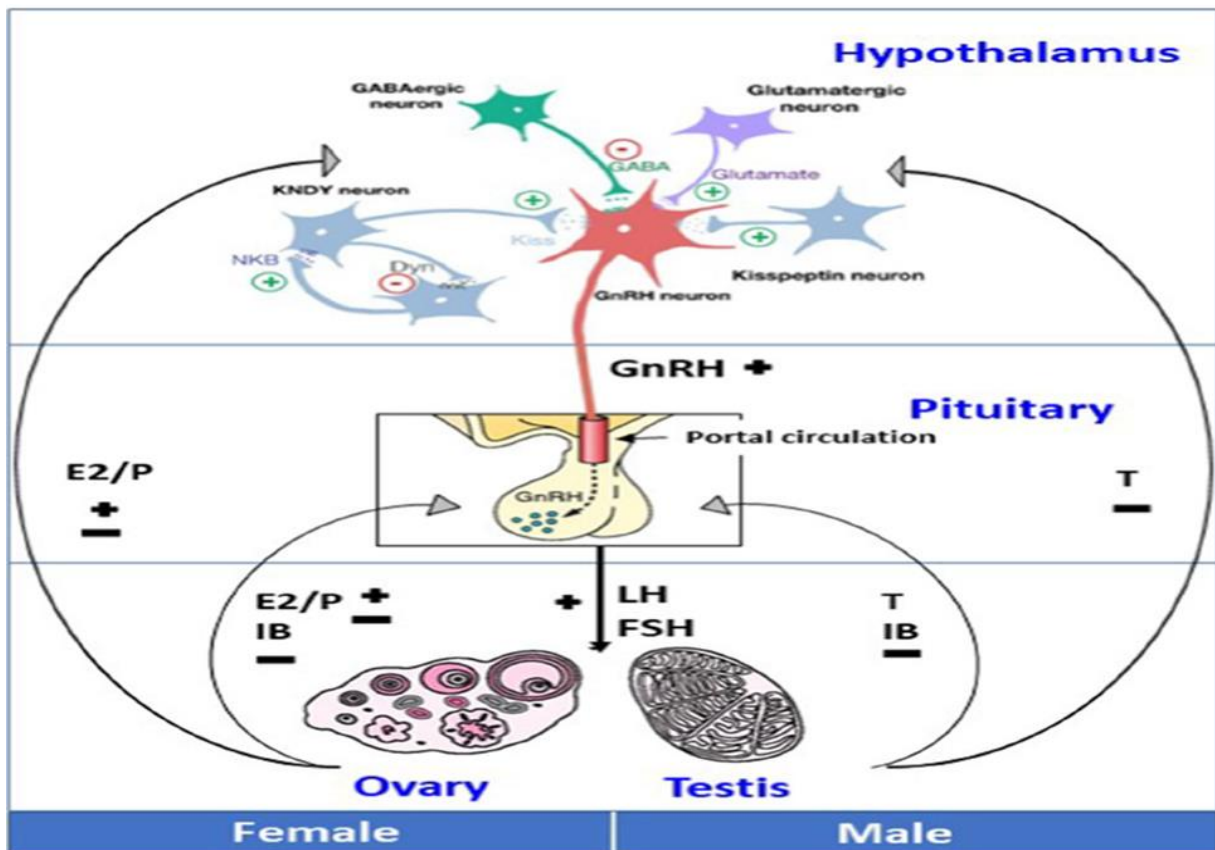


Figure I-3. Schema de L'axe hypothalamo--hypophyso-gonadique (Howard.,2021).

FSH, Hormone folliculo-stimulante ; GnRH, Hormone de libération de la gonadotrophine ; LH, hormone lutéinisant, Estradiol/progestérone (E2/P)

La production de GnRH Par les neurones hypothalamiques à GnRH est régulée par la Régulée par la kisspeptine, la neurokinine, la dynorphine (KNDy) et d'autres signaux en amont, y compris les signaux GABAergiques et glutamate. La GnRH Est acheminée par la circulation portale jusqu'à l'antéhypophyse, où elle stimule l'Antérieure où elle stimule la production de LH et de FSH. Ces gonadotrophines agissent sur le système nerveux central. Sur les testicules chez le mâle et sur les ovaires chez la femelle. Produire les stéroïdes sexuels que sont la testostérone et l'estradiol/progestérone. Estradiol/progestérone (E2/P), respectivement. Il existe une rétroaction négative de l'inhibine B (E2/P) sur l'hypophyse. L'hypophyse et un mélange de rétroactions négatives et positives des stéroïdes sexuels sur l'hypophyse. Et sur l'hypothalamus via la Sur l'hypothalamus par l'intermédiaire des neurones à kisspeptine. -, Rétroaction négative ; +, rétroaction positive ;

I.4. Rétroaction des stéroïdes sexuels sur l'hypothalamus et l'hypophyse

Une fois que l'axe HPG est activé par la stimulation de la GnRH et que les concentrations de stéroïdes sexuels et de peptides gonadiques et les concentrations de peptides gonadiques augmentent, ces derniers fournissent alors une rétroaction négative à l'hypothalamus et à l'hypophyse pour diminuer la sécrétion de LH et de FSH par l'hypophyse. Ce phénomène est particulièrement marqué chez les personnes dysgénésie gonadique qui présentent des concentrations élevées de LH et de FSH pendant l'enfance et l'adolescence (Dunkel et *al.*,1993)

Chez les femmes en bonne santé, une rétroaction positive de l'œstradiol se produit également à partir de la mi-puberté, processus nécessaire à l'ovulation. Pour cela, il faut que l'hypophyse libère une quantité suffisante de LH et que le follicule ovarien atteigne une taille suffisante pour produire de l'ovule. Et l'amorçage du follicule ovarien afin qu'il atteigne une taille suffisante pour produire des œstrogènes adéquats, qui sont tous deux des processus dépendants de la kisséptine. (Dubois et *al.*,2015) L'estradiol augmente également la sensibilité de l'hypophyse à la GnRH, qui, en plus de son action sur l'augmentation de la fréquence des impulsions de GnRH via une rétroaction positive sur les neurones hypothalamiques de la kisséptine, augmente la sécrétion de LH.

L'augmentation de l'œstradiol supprime également la FSH dans l'ovaire pour permettre à la lutéine de se développer. L'ovaire pour permettre la lutéinisation du follicule dominant en présence de LH et l'ovulation qui s'ensuit.

La progestérone, l'hormone féminine dominante pendant la phase lutéale, ralentit la fréquence d'impulsion de la LH (Marshall et *al.*,2001) inhibe la prolifération et stimule la différenciation des cellules endométriales (Howard.,2021)

I.5. Hormone GnRH

La GnRH est l'hormone maîtresse de la puberté, par laquelle l'activation de l'axe HPG est contrôlée. Axe HPG est contrôlée (Herbison.,2018).

La GnRH est un décapeptide (pGlu-His-Trp-Ser- Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly.NH₂), qui est transformé enzymatiquement à partir d'un grand précurseur de prohormone de 69 acides aminés (Howard.,2021)

I.5.1. La synthèse de GnRH

La GnRH est synthétisée dans des neurones spécialisés de l'hypothalamus, mais elle n'est pas localisée dans un seul noyau et se trouve également en dehors de l'hypothalamus, dans l'hippocampe, le cerveau et le système nerveux central. Dans l'hippocampe, le cortex cingulaire

et les bulbes olfactifs (Howard.,2021) La libération de la GnRH est coordonnée par un équilibre entre les fonctions inhibitrices (par ex,GABA) et excitatrices (par exemple, kisspeptine, glutamate) des neurones et des cellules gliales (Ojeda et *al.*,2006)

I.5.2. La sécrétion de GnRH

La GnRH est sécrétée en impulsions synchronisées dans le système porte hypothalamo-hypophysaire à partir des terminaisons nerveuses de l'appareil digestif. Système porte hypothalamo-hypophysaire à partir des terminaisons nerveuses d'environ 1 000 neurones (Herbison et *al.*,2008).

La synchronisation de ces impulsions de GnRH entre plusieurs Neurones à GnRH est un processus complexe, car il existe une activité électrique spontanée des neurones, ainsi qu'une régulation autocrine. Par l'intermédiaire du récepteur de la GnRH (Tena-Sempere.,2010)

Il est probable que la régulation en amont par des peptides clés, la kisspeptine, la neurokinine B et la dynorphine, produits par les neurones du noyau arqué. Est en fin de compte responsable de la coordination de la génération de l'impulsion de GnRH (Tena-Sempere.,2010) Ces trois peptides agissent sur les neurones à GnRH pour moduler leur activité par l'intermédiaire de récepteurs à la surface des cellules et leur action coordonnée est connue sous le nom de modèle "KNDy" de génération d'impulsion. Ces impulsions se produisent toutes les 30 à 120 minutes et stimulent le traitement et la sécrétion des gonadotrophines. Par les cellules gonadotropes de l'hypophyse (Plant.,2015)

I.6. Hormones peptidiques gonadiques

I.6.1. Inhibine et activine

L'inhibine B est une glycoprotéine hétérodimérique de la famille des facteurs de croissance transformants- β . Chez les hommes, elle est produite exclusivement par les cellules de Sertoli des testicules, et chez les femmes par les cellules de la granulosa ovarienne et le placenta. Les concentrations sériques d'inhibine-B varient au cours de l'enfance en réponse à la sécrétion de gonadotrophine (Andersson et *al.*,1997) Chez les garçons pendant la mini-puberté, lorsque les cellules de Sertoli prolifèrent mais n'arrivent pas à maturité, les concentrations sériques d'inhibine-B augmentent pour atteindre des concentrations similaires ou plus élevées que celles observées chez les garçons adolescents.

Ces niveaux sont maintenus jusqu'à l'âge de 18-24 mois, après quoi ils diminuent pour atteindre des concentrations plus faibles mais facilement mesurables (Johanssen et *al.*,2020)Les concentrations d'inhibine B augmentent à nouveau au début de la puberté, atteignant des concentrations maximales au stade G2 de Tanner, mais plafonnent ensuite(Andersson et

al.,1998) Chez les filles, de la naissance à 6 mois, les niveaux d'inhibine B sont environ 50% plus bas qu'à la puberté féminine, lorsqu'ils atteignent environ 50% des niveaux observés chez les sujets pubères masculins(Bergada et *al.*,1999) Entre la mini-puberté et la puberté, les niveaux d'inhibine B sont faibles chez les filles.

L'inhibine B exerce une rétroaction négative sur la sécrétion de FSH par l'hypophyse, ce qui contribuerait également à la différence observée dans la réponse de la LH et de la FSH à la stimulation par la GnRH. Ainsi, l'absence d'inhibine due à une insuffisance gonadique entraîne une augmentation plus importante de la FSH sérique que de la LH chez les sujets pubères et adultes.

L'activine, une sous-unité de l'inhibine, a un effet opposé à celui de l'inhibine B, en agissant pour stimuler la sécrétion de FSH par l'hypophyse (Howard.,2021)

I.7. Folliculo-stimulante (FSH)

L'hormone folliculo-stimulante, communément abrégée en FSH, appartient au groupe des hormones gonadotropes. Elle joue un rôle important dans les fonctions reproductives masculines et féminines, en agissant sur les cellules de la granulosa dans les ovaires féminins et sur les cellules de Sertoli dans les testicules masculins (Orlowski et *al.*,2018)

I.7.1. Structure de FSH

Structurellement, la FSH est une glycoprotéine dimérique de 35,5 kDa composée de deux unités polypeptidiques comprenant les sous-unités alpha et bêta (Fig.I.4). Sa structure est commune à d'autres hormones, notamment l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone thyroïdostimulante (TSH) et la gonadotrophine chorionique humaine (hCG). Les sous-unités alpha des glycoprotéines LH, FSH, TSH et hCG sont identiques et composées de 96 acides aminés, tandis que les sous-unités bêta varient et sont spécifiques à chaque hormone. Les deux sous-unités sont nécessaires à l'activité biologique. La sous-unité bêta de la FSH est composée de 111 acides aminés (FSH β), ce qui lui confère son action biologique spécifique, et est responsable de l'interaction avec le récepteur de l'hormone folliculo-stimulante (Bhartiya et Patel.,2021)

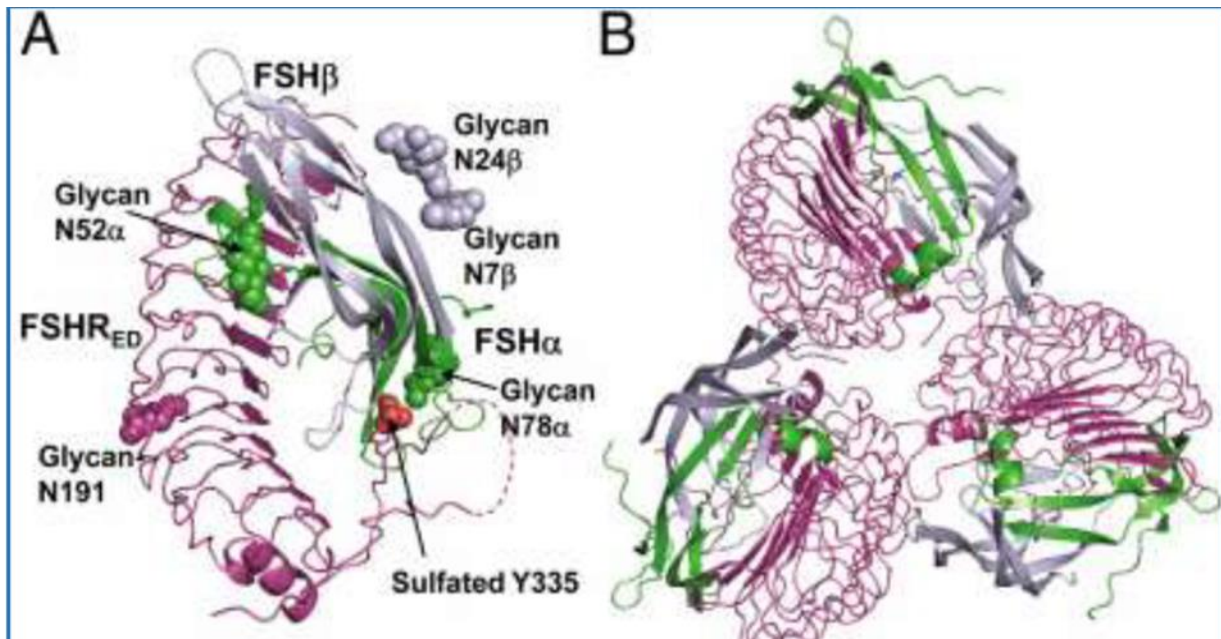


Figure I-4. Structure de la FSH humaine en complexe avec la FSHR humaine (Jiang et *al.*, 2012).

I.7.2. Régulation de la sécrétion du FSH

Les niveaux de FSH dans l'organisme sont régulés par une voie de signalisation endocrinienne bien documentée appelée axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique (HPG) (Orlowski et *al.*, 2018)

I.7.3. Le rôle de FSH

Chez la femme, la FSH agit directement sur les cellules de la granulosa dans les ovaires. Au début du cycle menstruel, le taux de FSH dans le sang augmente. Cela stimule la maturation d'un des follicules ovariens, qui contient un ovule. Le follicule commence alors à produire de l'œstradiol, dont le taux dans le sang augmente. Les taux de FSH diminuent momentanément à mesure que les taux d'œstradiol augmentent. Cependant, vers le 14^e jour, le pic d'œstradiol provoque une augmentation rapide des taux de FSH et de LH. Cela entraîne directement l'ovulation, c'est-à-dire la libération de l'ovule mûr de son follicule. Après l'ovulation, les taux de FSH chutent en réponse à une augmentation de la progestérone et restent bas jusqu'au début du cycle menstruel suivant (Orlowski et Sarao., 2018)

Chez l'homme, la FSH agit sur les cellules de Sertoli, situées dans les testicules. Ces cellules sont responsables de la production des spermatozoïdes (Oduwole et *al.*, 2018)

I.8. Hormone lutéinisante (LH)

L'hormone lutéinisante (LH) est une hormone glycoprotéique qui est cosécétrée avec l'hormone folliculostimulante par les cellules gonadotrophines de l'adénohypophyse (antéhypophyse). L'hormone lutéinisante fait partie d'une voie neurologique comprenant l'hypothalamus, l'hypophyse et les gonades. Dans cette voie, la libération de LH est stimulée par l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) et inhibée par les œstrogènes chez les femmes et la testostérone chez les hommes. La LH a plusieurs fonctions, qui diffèrent entre les femmes et les hommes. Chez les deux sexes, la LH contribue à la maturation des cellules germinales primordiales. Chez l'homme, la LH entraîne la production de testostérone par les cellules de Leydig des testicules. Chez la femme, la LH déclenche la création d'hormones stéroïdiennes par les ovaires (Ilahi et Ilahi.,2021), En outre, la LH contribue à réguler la durée et l'ordre du cycle menstruel chez les femmes en jouant un rôle dans l'ovulation et l'implantation d'un œuf dans l'utérus (Kumar et sait.,2011)

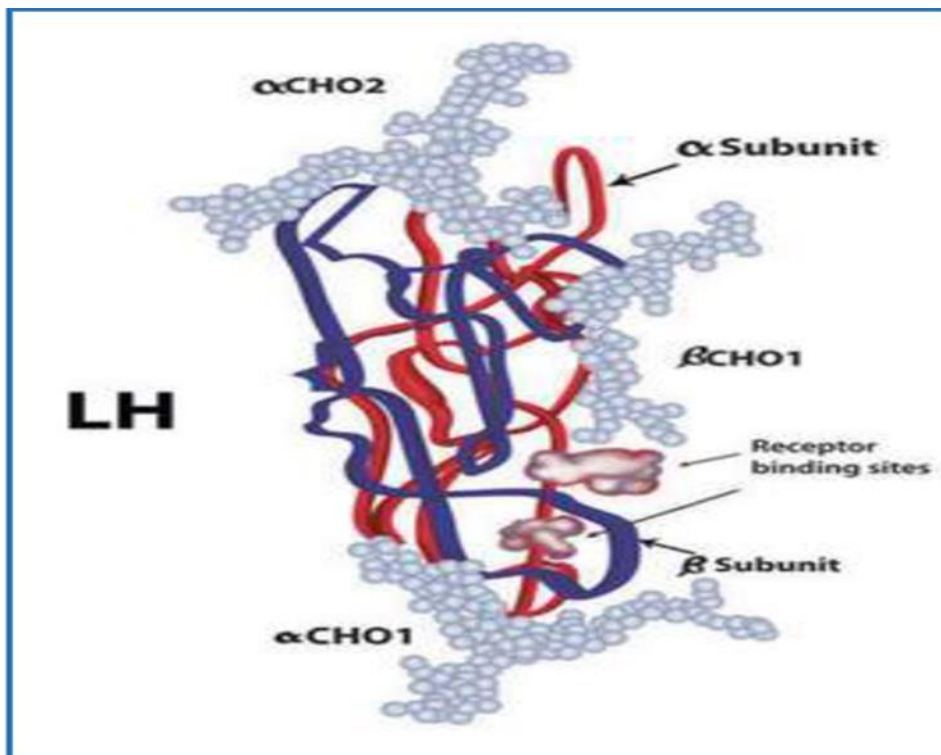


Figure I-5.Hormone lutéinisante LH (Esteves et Alviggi., 2015).

I.8.1. Sécrétion de LH

Les cellules gonadotrophes de l'hypophyse antérieure produisent l'hormone lutéinisante. Les cellules gonadotrophes ont de grands corps cellulaires ronds avec un appareil de Golgi et un

réticulum endoplasmique proéminents. Ces cellules sont réparties de manière diffuse et représentent environ 10 à 15 % de la masse cellulaire fonctionnelle de l'antéhypophyse. Ces cellules ne réagissent pas bien aux colorations acides ou basiques et apparaissent basophiles ou chromophobes au microscope (Larkin et Ansorge.,2017)

LH and FSH are made from similar genes and thus have similar properties. They are both glycoproteins made up of an alpha and beta subunit. The alpha subunit is the same between the two hormones, and the beta subunit of each is different and gives each hormone its biological specificity (Goodman.,2004) Plus précisément, la sous-unité alpha de la LH est composée de 92 acides aminés et la sous-unité bêta de 120 acides aminés. Ensemble, ces deux sous-unités ont une masse de 28 kDas (Ezcurra et Humaidan.,2014)

I.8.2. Fonction de (LH)

L'action cellulaire de la LH est le plus souvent modérée. Le récepteur de l'hormone lutéinisante/gonadotrophine chorionique (LHCGR) présente des caractéristiques typiques des récepteurs qui interagissent avec les protéines G, notamment un domaine cellulaire, sept domaines transmembranaires et un domaine de liaison aux hormones extracellulaires (Dufau et *al.*, 1995). La façon dont la LH interagit avec la LHR affecte diverses activités telles que la stéroïdogenèse, la croissance folliculaire, la maturation des ovocytes, l'ovulation et la formation du corps jaune qui sont essentielles à la fonction reproductrice féminine (Hyttel et *al.*, 1997). Par conséquent, dans des conditions physiologiques, la présence de LHR sur les cellules de la granulosa est essentielle pour la folliculogenèse depuis l'acquisition de la dominance folliculaire jusqu'à l'ovulation (Ginther et *al.*, 2001).

I.8.3. Changement du taux du LH

I.8.3.1. Développement du fœtus

L'hormone lutéinisante et la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) sont deux hormones essentielles au développement des deux sexes. Leurs taux fluctuent tout au long du développement. Chez les fœtus mâles, l'hCG commence à un niveau élevé dans le plasma et diminue rapidement entre les semaines 10 et 20 de la gestation, puis lentement par la suite. En revanche, la sécrétion de LH augmente à partir de la semaine 10 et atteint un pic avant la semaine 20, suivi d'une diminution progressive. En raison de l'augmentation des taux plasmatiques de HCG au début de la gestation, cette hormone contribue davantage à la production de testostérone par les cellules de Leydig que la LH au début du développement du fœtus. Cependant, à mesure que les taux de LH augmentent, la régulation de la formation de testostérone passe à la LH vers les semaines 15 à 20 de la gestation. Ce changement de

régulation peut être illustré par des fœtus mâles anencéphales déficients en LH. Chez ces fœtus, le développement normal de l'appareil reproducteur masculin se produit alors que les taux d'hCG sont initialement élevés. Cependant, en raison du manque de LH, le développement des organes génitaux externes est entravé lorsque les taux d'hCG diminuent aux alentours des semaines 15 à 20 de gestation (Choi et Smitz.,2014)

Chez les fœtus féminins, le pic de LH est plus élevé que chez les fœtus masculins ; on pense que cela est dû à la rétroaction négative des niveaux élevés de testostérone sur l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique chez les fœtus masculins. Les fœtus féminins ont un taux d'hormones gonadiques plus faible pendant la gestation, car le développement de l'appareil reproducteur féminin ne dépend pas des taux circulants de LH ou de hCG. L'ovaire en développement n'exprime même pas les récepteurs de l'hormone lutéinisante/choriogonadotrophine avant la 16^e semaine de gestation, ce qui explique pourquoi la stéroïdogénèse dans l'ovaire est minime jusqu'à la naissance du fœtus (Choi et Smitz.,2014).

I.8.3.2. Après l'accouchement

Après l'accouchement, quel que soit le sexe, une forte augmentation des niveaux de LH est observée en raison du retrait des œstrogènes de la mère. Après cette augmentation temporaire des niveaux de LH, ceux-ci commencent à diminuer et restent à des niveaux basaux jusqu'au début de la prépuberté chez les deux sexes (Choi et Smitz.,2014).

I.8.3.3. Puberté

Les années précédant la puberté chez les deux sexes, on observe une lente augmentation de la sécrétion nocturne de LH. Au fur et à mesure que la puberté progresse, la LH commence à être sécrétée moins souvent de manière nocturne, puis de manière pulsatile tout au long de la journée. Cette augmentation de la sécrétion de gonadotrophines contribue à stimuler la stéroïdogénèse gonadique, importante pour la maturation (Choi et Smitz.,2014).

I.9. Synthèse et sécrétion de FSH et LH

La FSH et la LH sont synthétisées dans les mêmes cellules hypophysaires, la gonadotrophine (Pierce et Parsons.,1981). La synthèse et la sécrétion des hormones gonadotropes impliquent La coordination de la transduction du signal, l'expression des gènes, la traduction des protéines, le repliement et la modification post-traductionnelle, et enfin la sécrétion (Bousfield et Dias.,2011). L'hormone folliculo-stimulante (FSH) est un régulateur essentiel de la fonction gonadique et de la fertilité. Les mutations de perte de fonction du gène FSH β /Fshb provoquent un hypogonadisme hypogonadotrope chez l'homme et la souris (Fortin et *al.*, 2014).

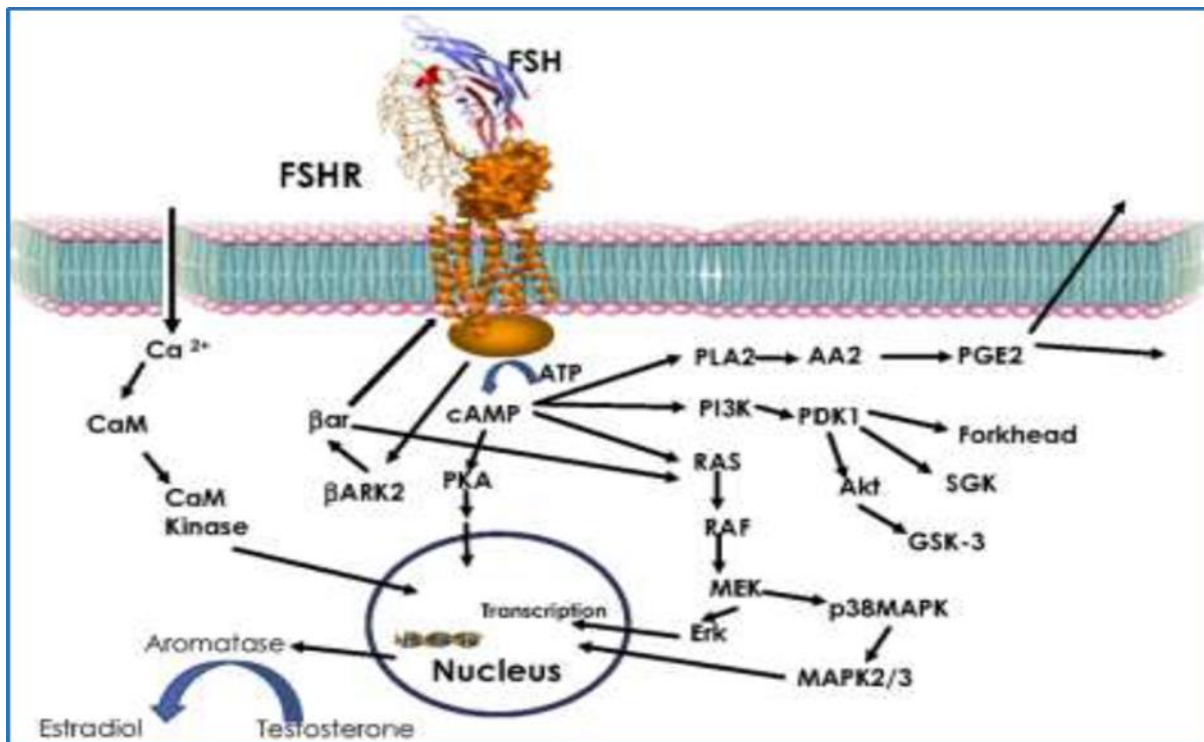


Figure I-6. Signalisation FSH (Nataraja et al., 2015)

I.10. Bilan hormonal féminin

Il permet l'observation de la fonction des ovaires ainsi que de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le dosage de l'E2 permet d'apprécier la qualité de la sécrétion ovarienne, en début de cycle elle est d'environ 40 pg/ml. Si E2 est élevé, cela indique une insuffisance ovarienne avérée, telle qu'une insuffisance ovarienne précoce ou une insuffisance hypothalamo-hypophysaire centrale.

– Le niveau de FSH est normalement inférieur à 10 UI/L. Lorsque le niveau de FSH dépasse cette valeur, cela signifie que la fonction des ovaires est altérée, on parle d'épuisement ovarien. À l'inverse, une faible FSH indique une insuffisance hypophysaire.

– Le taux de LH se situe normalement autour de 4 UI/L. Une LH élevée devrait déclencher le syndrome des ovaires polykystiques : le SOPK est un syndrome de dysfonctionnement ovarien dont la définition nécessite la présence de deux des trois signes phénotypiques suivants : oligo et/ou anovulation, hyperandrogénie clinique et/ou biologique, aspect échographique d'ovaires polykystiques. Une LH basse indique une insuffisance élevée : insuffisance gonadotrope hypothalamo-hypophysaire ou hypogonadisme hypogonadotrope (HH), qui se définit par une sécrétion insuffisante ou absente des gonadotrophines LH et FSH, altérant ou supprimant la fonction gonadotrope périphérique. Ce déficit en gonadotrophines peut être :

- d'origine hypophysaire primitive ou secondaire associée à des lésions de l'hypothalamus dues à des anomalies de la sécrétion de GnRH,
- causée par une lésion organique ou un trouble fonctionnel,
- isolé ou intégré dans le tableau plus large de l'insuffisance du lobe antérieur de l'hypophyse,
- congénital ou résultant d'une pathologie acquise,
- révélé avant ou après l'âge de la puberté.

I.11. Diagnostic

Le diagnostic biologique de l'hypogonadisme hypogonadotrope est basé sur des preuves de : faibles taux plasmatiques d'œstradiol, effondrement des concentrations plasmatiques ou phase folliculaire précoce des gonadotrophines LH et FSH, et prolactinémie normale.

Un test GnRH doit être effectué et peut être négatif ou positif. Ce test ne distingue pas le niveau hypothalamique ou hypophysaire de l'atteinte gonadotrope, mais évalue plutôt la profondeur du déficit. L'endocrinologue qui prendra en charge le patient posera des questions sur l'indication de cet examen et de l'IRM du cerveau.

Le dosage de la prolactine doit être réalisé sous certaines conditions : le matin vers 10h00, sans jeûne, au repos avant le prélèvement sanguin. Sinon, le niveau de prolactine peut être faussement élevé en raison du stress. En cas d'hyperprolactinémie modérée, le contrôle doit être répété quel que soit le jour du cycle. Si la dose est très élevée au-dessus de 100 ng/ml, cela indique un adénome. Dans ce cas, n'oubliez pas de rechercher à nouveau la prise éventuelle de médicaments comme les neuroleptiques, les antidépresseurs ou les antihypertenseurs. La prolactine peut être élevée dans l'hypothyroïdie et le SOPK. Face à une hyperprolactinémie, il est très utile de demander une mesure de la prolactine monomérique pour détecter une augmentation de la bigprolactine qui ne justifie pas un traitement. Cela évite le recours à l'IRM hypophysaire dans certains cas (Merviel et *al.*, 2011)

Le test des androgènes commence par un test de testostérone et, s'il est anormal, sera suivi d'un test d'androstènedione, de delta-4-androstènedione et de sulfate de déhydroandrostènedione. Le patient doit être référé à un endocrinologue Le dosage de la progestérone dans la deuxième phase du cycle autour de J22 reflète la fonction du corps jaune (Merviel et *al.*, 2011).

Le dosage de la TSH doit être systématique car les hormones thyroïdiennes ont plusieurs effets sur la fonction ovarienne. Chez l'animal, l'hypothyroïdie entraîne une diminution du poids des

ovaires associée à l'arrêt de la folliculogénèse chez la femelle, et la fréquence des ovulations diminue. Ces observations se produisent dans une variété d'espèces. Chez la femme, l'hyperthyroïdie est à l'origine d'oligoménorrhée avec dysovulation, voire d'aménorrhée. L'hypothyroïdie provoque une anovulation et une infertilité importante chez la femme, une galactorrhée associée à une augmentation de la prolactine est observée (Bettahar-Lebugle.,2011).

Le dosage de l'inhibine B est un bon marqueur de la réserve ovarienne pour certaines, car cette hormone est produite sous contrôle FSH par les cellules de la granulosa des petits follicules antraux et préantraux. Le taux d'inhibine B mesuré au jour 3 du cycle a une bonne valeur prédictive de réponse à la stimulation ovarienne s'il est supérieur à 45 pg/ml (Seifer et *al.*, 1997).

Le dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH) a récemment été suggéré comme marqueur de la réserve ovarienne (Franchin et *al.*, 2005) reflète le nombre de follicules préantraux. Comme pour les follicules antraux, la cohorte de follicules producteurs d'AMH et donc les niveaux d'AMH reflètent la taille de la cohorte de follicules primordiaux présents à un moment donné. Les niveaux d'AMH et les scores AFC sont donc corrélés chez le même individu, offrant tous deux un reflet indirect de la cohorte de follicules primordiaux résiduels (De Ziegler et *al.*, 2016). De plus, des sérologies sont recommandées pour l'évaluation de l'infertilité : VIH, hépatites B et C, syphilis, chlamydia, toxoplasmose et rubéole (Bettahar-Lebugle, 2011).

Chapitre II : la ménopause

chapitre II. La ménopause

II.1. Cycle menstruelle

La phase menstruelle, également appelée menstruation, dure les cinq premiers jours du cycle. Dans les ovaires, sous l'influence de la FSH, plusieurs follicules primordiaux se développent en follicules primaires puis en follicules secondaires. Dans l'utérus, le flux menstruel se compose de 50 à 150 ml de sang, de liquide tissulaire, de mucus et de cellules épithéliales de l'endomètre. La menstruation se produit en raison d'une diminution de la progestérone et des œstrogènes, ce qui stimule la libération de prostaglandines. La phase menstruelle est le moment où les hormones ovariennes sont à leur niveau le plus bas. Pendant ce temps, la sécrétion de gonadotrophines a commencé juste avant le début du cycle (Tortora et Derrickson.,2018)

II.2. Cycle folliculaire

Cycle folliculaire est caractérisée par l'accumulation de réserves hypophysaires de gonadotrophines. L'œstrogène, sécrétée par les ovaires au niveau des cellules granuleuses, stimule leur augmentation progressive et principalement en faveur de la réserve (Wang et al., 1976). Accumulation de réserves de gonadotrophines, sensibilité accrue à la LH-RH (facteur hypothalamique contrôlant la libération de LH et FSH « LH-releasing hormone ») sont des éléments qui s'additionnent en phase folliculaire pour déclencher le pic de LH de milieu de cycle (Wang et al., 1975).

L'augmentation des œstrogènes au cours de la phase folliculaire contribue également à favoriser l'hypergonadotropinémie. Lors de l'augmentation des gonadotrophines circulantes, il y a aussi une légère élévation de la progestérone sérique, qui joue un rôle important au niveau hypophysaire : induction du pic de FSH. Le pic de gonadotrophine peut durer de 24 à 72 heures ; représente la phase d'ovulation. La libération physique de l'ovule dans les trompes de Fallope varie avec le temps, mais se produit 7 à 24 heures après la poussée de LH (Wang et al., 1975).

II.3. Croissance folliculaire régulée

Les hormones gonadotropes (FSH et LH) sont nécessaires au développement des follicules antraux. Cependant, cette régulation endocrinienne n'exclut pas la participation de facteurs

intra- ovariens paracrines et autocrines (stéroïdes, peptides) qui modulent l'action des gonadotrophines. Le développement folliculaire se déroule en trois phases 20 jours avant l'ovulation (Di Zerega et Hodgen.,1980)

- Phase de recrutement : Le recrutement des dix follicules présents à la fin de la phase lutéale du cycle précédent est un fait exclusif de la FSH. En effet, la concentration plasmatique de FSH augmente environ 4 jours avant le début des règles, plus précisément 10 jours après le pic de LH plasmatique du cycle précédent. Cette augmentation progressive de la FSH plasmatique est une conséquence de l'apoptose du corps jaune sans grossesse(Merviel et *al.*,2011)

La diminution de la sécrétion d'œstradiol et d'inhibine A qui en résulte augmente la rétroaction négative agissant sur la FSH au niveau de l'hypophyse. De plus, la diminution de la sécrétion de progestérone entraîne une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des impulsions de GnRH. Cette augmentation progressive de la sécrétion hypophysaire de FSH ouvre une fenêtre pour le recrutement de petits follicules antraux (Merviel et *al.*,2011)

- Phase de sélection : Cette sélection est effectuée par le niveau FSH. Pendant cette période, le taux de FSH va diminuer de plus en plus, en raison de la rétroaction négative provoquée par les œstrogènes synthétisés par les follicules. Seuls les follicules les plus réceptifs, les plus riches en récepteurs FSH, pourront poursuivre leur maturation malgré la baisse du taux de FSH. Plus le follicule est gros, plus ses cellules de la granulosa sont riches, plus il y a de récepteurs à la FSH, plus son seuil de réponse à la FSH est bas : ce sont les plus gros follicules qui restent en compétition. Un seul follicule se sépare de la cohorte à la fin ; d'autres seront éliminés par atresie folliculaire A J10 ce follicule dominant acquiert des récepteurs LH sur les cellules de la granulosa (Barillier.,2007)

- Phase de dominance : Durant cette période, le follicule dominant lui-même sécrète presque tous les œstrogènes. La taille du follicule augmente : le follicule de De Graaf mesure 20 à 25 mm de diamètre juste avant l'ovulation (Barillier., 2007)

II.4. Ovulation

L'ouverture du follicule est associée à la rupture des différentes couches de la thèque par des enzymes protéolytiques (plasmine), secondaire à la sécrétion des prostaglandines E et F sous l'influence du pic de LH. Des phénomènes contractiles au niveau de la thèque externe sous le contrôle du système nerveux autonome (récepteurs b-adrénergiques et muscariniques sur ces

cellules) expliquent également la rupture du follicule. La méiose ovocytaire reprend, permettant à l'ovocyte I bloqué en prophase de la première division méiotique de se développer en ovocyte II bloqué en métaphase de la deuxième division méiotique (œuf fécondé) (Merviel et *al.*, 2011).

II.5. Corps jaune

Le corps jaune est formé à partir des fragments folliculaires restant après l'expulsion de l'ovocyte. Après invasion des cellules de la granulosa par les vaisseaux, il y a une perte de différenciation entre les cellules de la thèque et les cellules de la granulosa (cellules lutéales), qui produisent de la progestérone et de l'estradiol sous l'influence de la LH, qui interagit avec ses récepteurs dans les cellules lutéales (Devoto et *al.*, 2009). Le VEGF (Vascular endothelial growth factor), sécrété par le corps jaune, est impliqué dans la néovascularisation nécessaire au fonctionnement du corps jaune. Le corps jaune a une durée de vie limitée d'environ 14 à 16 jours ; c'est l'arrêt de son activité sécrétoire qui provoque la chute hormonale et l'apparition des menstruations (Merviel et *al.*, 2011).

II.6. La ménopause

La ménopause est un événement marquant dans la vie d'une femme qui marque la fin de la compétence reproductive. La perte des saignements vaginaux liée à l'âge chez les femmes a été décrite tout au long de l'histoire, ont documenté la diminution spectaculaire du nombre de follicules dans l'ovaire en fonction de l'âge (Block.,1952) démontrant que la perte à la fois des cellules germinales et des cellules productrices d'hormones qui les soutiennent est la clé de la perte de la fonction menstruelle chez les femmes (Takahashi et *al.*,2015).

II.6.1. Les étapes de ménopause

La ménopause est définie rétrospectivement par la dernière période menstruelle et survient à l'âge moyen de 51 ans (Takahashi et *al.*,2015). Cependant, le processus de vieillissement reproductif est graduel, commence bien avant la dernière période menstruelle et peut être conceptualisé comme englobant :

- 1) Une période initiale au cours de laquelle des changements compensatoires dans l'hypothalamus, l'hypophyse et l'ovaire aident à maintenir à la fois la compétence reproductive et la sécrétion d'hormones gonadiques

- 2)) une période caractérisée par une variabilité marquée du développement folliculaire, de la sécrétion ovarienne et de la symptomatologie qui en découle jusqu'à la dernière période menstruelle
- 3) Une sécrétion stable et faible d'hormones ovariennes. Ces trois phases du vieillissement reproductif seront examinées sur la base d'une discussion du fonctionnement normal du cycle reproductif et des changements qui se produisent à tous les niveaux de l'axe reproductif avec le vieillissement (Hall.,2015)

II.7. Menstruation irrégulière

La plupart des femmes connaissent une phase d'irrégularité menstruelle avant la ménopause, au cours de laquelle la fréquence des cycles ovulatoires diminue de manière significative.

En étudiant les mesures de prégnanediol urinaire chez 31 femmes pendant la transition ménopausique (Metcalf.,1988) on a constaté que seulement 54/0 des cycles étaient ovulatoires. La fréquence des cycles longs a également augmenté (40 % ont duré plus de 40 jours) et 80 % de ces cycles longs étaient anovulatoires. Cela implique une réduction importante de la fertilité - cependant, la grossesse peut encore être possible parce que quatre femmes dans cette étude ont ovulé dans leurs derniers cycles avant la ménopause (Kaufert et *al.*,1987).

A fourni des preuves à partir d'entretiens sur 3 ans avec des femmes périménopausées qu'il n'y a pas de progression régulière de la pré-ménopause à la post-ménopause ; les femmes peuvent osciller entre les étapes, rester bloquées dans la phase de péri-ménopause ou sembler revenir aux schémas de la pré-ménopause. De même, les niveaux d'hormones dans l'urine fluctuent de manière erratique. La seule conclusion que Metcalf a pu tirer avec assurance concernant la fonction hypophyso-varienne chez les femmes périménopausées était qu'il était "dangereux de généraliser" et que les paramètres biochimiques postménopausiques ne garantissaient pas l'état postménopausique (Metcalf et *al.*,1981).

II.8. Le vieillissement ovarien chez la femme

Chez la femme, le nombre fini de follicules au repos dans l'ovaire atteint son maximum au cours de la vie néonatale. Par la suite, l'atrésie entraîne une diminution constante du nombre de follicules, de sorte qu'il n'en reste plus qu'un million à la naissance, puis 250 000 à la puberté (Gougeon.,1996). Pendant et après la puberté, les follicules quitteront le pool de

follicules au repos par l'activation d'une nouvelle croissance ou par la dégénérescence (Durlinger et *al.*,2001)

L'augmentation des niveaux de FSH fournit un stimulus critique pour le recrutement des follicules au repos dans le pool de follicules en croissance, tandis que l'hormone antimüllérienne (AMH), produite dans les cellules de la granulosa des petits follicules en croissance, limite cet effet de la FSH dans l'ovaire (Durlinger et *al.*,2001)

Tout au long du début de la vie reproductive, le nombre de follicules en croissance est fortement corrélé à la taille du pool de repos. Cependant, entre 30 et 35 ans, le pourcentage de follicules en croissance augmente (Bentzen et *al.*,2013) et la trajectoire de la perte de follicules s'accélère jusqu'à ce que le pool de follicules au repos soit réduit à un nombre compris entre 100 et 1000 lors de l'arrêt des cycles de reproduction (Gosden et *al.*,1994).

II.8.1. Physiopathologie de l'insuffisance ovarienne prématurée (POI)

Les femmes naissent avec 700 000 à 1 million d'ovocytes dans les follicules primordiaux. La durée de survie de ce pool détermine la durée de vie reproductive, qui s'étend généralement sur 400 cycles d'ovulation. La POI est due à la perte de ces follicules, ce qui entraîne l'infertilité et la perte des ovaires (Ford et *al.*,2020).

Avec l'infertilité qui s'ensuit et la perte de la production ovarienne d'œstrogènes. Les causes de la POI peuvent inclure une réduction du pool de follicules primordiaux par l'accélération de la production d'œstrogènes. De follicules primordiaux par atresie ou destruction folliculaire accélérée destruction folliculaire, ou des problèmes de soutien, de recrutement ou de maturation des follicules primordiaux ou en croissance (Ford et *al.*,2020).

Une combinaison de facteurs tels que la génétique, l'usage récréatif de drogues, les maladies auto-immunes, la chirurgie pelvienne ou l'exposition à des produits chimiques peut en fin de compte précipiter le trouble (Ford et *al.*,2020) Le "syndrome de l'ovaire résistant" est une maladie rare caractérisée par des taux élevés d'hormone folliculo-stimulante (FSH) et d'hormone lutéinisante (LH). Malgré des taux normaux d'hormone anti-müllérienne (AMH) et de follicule antral (AFC). Les ovaires ne répondent pas à la FSH endogène et exogène en raison d'une inactivation génétique ou immunologique de la FSH (Huhtaniemi et Alevizaki.,2006)

II.8.2. Facteurs génétiques

Jusqu'à 30 % des femmes atteintes de POI idiopathique ont des antécédents familiaux de ménopause précoce ou de POI, ce qui suggère une étiologie génétique (Van Kasteren et *al.*,1999) En cas d'aménorrhée primaire, 21 % des personnes présentent une anomalie caryotypique, contre 11 % en cas d'aménorrhée secondaire. Anomalie caryotypique, secondaire (Jiao et *al.*,2012) D'autres mutations génétiques ont été récemment découvertes grâce au séquençage du génome entier (Heddar et *al.*,2019) Responsable qui ont été identifiés affectent principalement le chromosome X ou, plus rarement, des variations génétiques autosomiques. Ces gènes peuvent avoir un impact sur le développement et la fonction des gonades via la réplication et la réparation de l'ADN, la méiose, les voies hormonales, immunitaires ou métaboliques (Tucker et *al.*,2016)

II.8.3. Présentation et diagnostic de l'insuffisance ovarienne prématurée

II.8.3.1. Antécédents - caractéristiques principales

Il est important d'examiner attentivement les antécédents personnels et familiaux. Une récente prise de position (Mishra et *al.*,2019) a conclu que les éléments suivants étaient des facteurs prédictifs de la POI (en particulier ceux en italique) :

- *Anomalies génétiques.*
- *Antécédents familiaux de ménopause précoce ou prématurée.*
- Grossesse multiple.
- Ménarche précoce.
- Nulité/faible parité.
- Tabagisme (effet dose-réponse).
- Insuffisance pondérale.

II.8.4. Symptômes et biomarqueurs

La POI se présente généralement sous la forme d'une aménorrhée ou d'une oligoménorrhée secondaire, d'une subfertilité et de symptômes de carence en œstrogènes. D'œstrogènes. Cependant, le phénotype spontané de la POI peut être extrêmement variable, certaines femmes présentant peu ou pas de ou aucun symptôme en dehors de degrés variables d'aménorrhée. De multiples facteurs influencent les symptômes, notamment la cause de la POI ; les symptômes peuvent être plus graves et différer qualitativement (par exemple, sur le plan psychosocial/psychosexuel dans le cas de la POI IATROGÈNE) (Howard-Anderson et

al.,2012) Les symptômes peuvent également être plus graves dans la POI que dans la ménopause à l'âge naturel (Panay et *al.*,2020).

Bien que ces symptômes puissent être variables en raison de la production intermittente d'hormones ovariennes, une caractéristique constante est la constatation d'une faible réserve ovarienne associée à une aménorrhée ou une oligoménorrhée. La plupart des lignes directrices à ce jour recommandent que cette constatation soit confirmée par deux tests de FSH élevés, à 4-6 semaines d'intervalle (Webber et *al.*,2016), et les lignes directrices de la Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie suggèrent un seuil plus bas de >25 UI/l (Webber et *al.*,2016). S'il y a encore des menstruations, ces tests doivent être effectués les jours 2 et 3 du cycle. Il est toutefois important de ne pas surdiagnostiquer la POI chez les femmes qui ont des cycles réguliers et qui n'ont pas d'antécédents de troubles menstruels pertinents (Panay et *al.*,2020).

II.9. Les causes liées aux ménopauses

II.9.1. Âge de la ménopause naturelle

La ménopause naturelle correspond à l'arrêt du cycle menstruel sans intervention chirurgicale telle que l'ovariectomie ou l'insuffisance ovarienne résultant d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie (Davis et *al.*,2016). Une ménopause prématurée est atteinte avant l'âge de 40 ans, une ménopause précoce entre 40 et 45 ans et une ménopause tardive après l'âge de 55 ans (Okekeet *al.*,2013). L'épuisement de la réserve ovarienne et sa réactivité aux gonadotrophines hypophysaires régissent la durée de vie de l'ovaire et influencent donc le début et le moment de la ménopause naturelle (Sherman.,2005). Les facteurs alimentaires et les troubles liés à l'alimentation peuvent améliorer la durée de vie des ovaires en retardant l'atrésie folliculaire ou en maintenant les niveaux d'hormones sexuelles impliqués dans les mécanismes de rétroaction du cycle menstruel. Toutefois, les mécanismes exacts doivent encore être élucidés. L'association de l'âge de la ménopause naturelle avec les maladies chroniques, le vieillissement et la santé générale en fait un sujet important d'intérêt clinique et public (Gold.,2011).

II.9.2. Hormone anti-müllérienne (AMH)

L'hormone anti-müllérienne (AMH) appartient à la même famille de facteurs de croissance transformants- β que l'inhibine B. Chez les hommes, elle est produite par les cellules de Sertoli testiculaires depuis la différenciation testiculaire jusqu'à la puberté, et chez les femmes, elle est sécrétée par les cellules de la granulosa ovarienne depuis la naissance jusqu'à la

ménopause(Aksglæde et *al.*,2010) Chez les hommes en bonne santé, l'AMH est élevée chez le fœtus et le nouveau-né, atteint son maximum à la mini-puberté vers l'âge de 2 mois et diminue ensuite vers l'âge d'un an (Johannsen et *al.*,2020) Les patients présentant une dysgénésie des gonades ont une AMH sérique faible tandis que les valeurs sont élevées dans les tumeurs des cellules de Sertoli ou de la granulosa(Johannsen et *al.*,2020).

Une AMH et une inhibine B indétectables sont caractéristiques de l'anorchie congénitale mais peuvent également être observées chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrope sévère. Une tendance similaire dans les concentrations d'AMH au cours des premiers mois de la vie a également été rapportée chez les bébés filles, mais les concentrations chez les filles sont significativement plus faibles (Johannsen et *al.*,2020).

L'AMH atteint un plateau au cours de la puberté, signe de l'action des androgènes. Chez les filles, les concentrations sont un marqueur de la fonction des cellules de la granulosa ovarienne et sont considérées comme un nouveau marqueur de la réserve folliculaire. En effet, l'AMH est produite principalement par les follicules en croissance, d'un diamètre de 5 à 8 mm, tandis que les follicules plus grands sélectionnés pour la dominance présentent une réduction marquée de leur sécrétion d'AMH (Jeppesen et *al.*,2013) Ceci est important, par exemple, dans le cas du syndrome de Turner, pour l'évaluation de la capacité de reproduction potentielle. (Hagen et *al.*,2010)

II.9.3. La chimiothérapie, les radiations et le tabagisme

Sont tous des facteurs qui accélèrent la perte des follicules en endommageant l'ovocyte et/ou les cellules de la granulosa en division (Soleimani et *al.*,2011).Cependant, l'un des prédicteurs les plus puissants de l'âge de la ménopause est l'histoire familiale, les études sur les jumeaux estimant qu'une part remarquable de 44 à 85 % de la variance de l'âge de la ménopause naturelle est héréditaire(Sniedere et *al.*,1998) Au moins 17 gènes fonctionnant dans diverses voies, notamment la régulation hormonale, la réparation de l'ADN et la fonction immunitaire, ont été associés à l'âge de la ménopause naturelle dans le cadre d'études d'association à l'échelle du génome (GWAS)(He et *al.*,2009).

II.10. Prédiction de l'âge de la ménopause

La majorité des efforts de recherche consacrés à la prédiction de la ménopause découle du désir de prédire la durée de la vie reproductive. Le raisonnement est généralement que cela permet à une femme d'obtenir des informations sur le temps qu'il lui reste pour tomber enceinte.

Un autre objectif pourrait être de fonder une stratégie de traitement, telle que la chirurgie ovarienne, sur la prédiction des années restantes jusqu'à l'apparition de la ménopause chez une femme périménopausée présentant des symptômes débilissants tels que des saignements menstruels abondants ou des bouffées de chaleur (De Kat et *al.*,2021)

Quel que soit l'objectif, les études sur la prédiction de la ménopause nécessitent l'évaluation des prédicteurs souhaités (tels que l'âge et l'AMH) à un point de départ et une période de suivi longitudinal au cours de laquelle l'événement d'intérêt (la ménopause) est enregistré. Naturellement, la question de l'étude dicte la durée du suivi nécessaire. L'analyse statistique de la prédiction de la ménopause se fait par le développement de modèles pronostiques et d'une analyse temps-événement avec un résultat binaire (ménopause ou pas de ménopause pendant le suivi), ou la prédiction de l'âge ménopausique en tant que résultat continu (De Kat et *al.*,2021)

Les deux approches statistiques ont déjà été utilisées dans des études de prédiction de la ménopause. Dans toutes les études réalisées à ce jour, l'AMH s'est avérée être un facteur prédictif significatif du délai avant la ménopause ou de l'âge de la ménopause (Ramezani Tehrani et *al.*,2020).

La mesure de l'effet de l'AMH a été présentée de différentes manières ; par exemple, une baisse d'une unité du logAMH a été associée à une ménopause plus précoce de 1,75 an (Sowers et *al.*,2007), chaque augmentation d'une unité de l'AMH a été associée à une diminution du risque de devenir ménopausée au cours du suivi, illustrée par un rapport de risque (HR) de 0,092 [IC à 95 % 0,025-0,340] (Broer et *al.*,2011) ;

Les femmes du quartile le plus bas de l'AMH avaient un risque 8,39 fois plus élevé de devenir ménopausées au cours du suivi que les femmes du quartile le plus élevé (Freeman et *al.*,2012).

II.11. Traitement

Compte tenu des diverses approches pour expliquer la nature des symptômes ressentis pendant la ménopause, il n'est pas surprenant qu'une vive controverse entoure cette période de la vie des femmes. Cette controverse est particulièrement évidente dans le choix du traitement pour soulager les femmes et contrer les effets à long terme d'un faible taux d'œstrogènes. L'approche biomédicale, qui considère la ménopause comme une maladie de carence, une endocrinopathie, propose principalement un traitement par hormones de substitution (Hemminki et *al.*, 1993). Approches psychosociales, tout en reconnaissant l'efficacité de

l'hormonothérapie dans le traitement des bouffées de chaleur et des problèmes associés à l'atrophie vaginale.

Recommander des voies différentes pour d'autres symptômes qui apparaissent dans cette phase : groupes de soutien, psychothérapie, développement des habiletés sociales ou d'adaptation, réduction du stress, changement d'attitude... (Ballinger.,1985)

De plus, la controverse entourant la ménopause est alimentée par des opinions divergentes au sein de la communauté médicale elle-même.

Malgré un certain consensus concernant l'efficacité de l'hormonothérapie pour les symptômes directement liés à la baisse des œstrogènes et le bénéfice de ce traitement dans la prévention de l'ostéoporose, les experts ont des opinions divergentes sur ce traitement. Ces différences portent sur les symptômes pouvant être soulagés, la clientèle cible, la posologie, la durée du traitement et le rôle préventif que peut jouer l'hormonothérapie substitutive dans certaines maladies (Hemminki et *al.*,1993). Brenner (1982) a même qualifié le traitement de la ménopause de dilemme médical du XXe siècle (Montero et *al.*,1993)

Malgré ces différences, il existe actuellement de fortes pressions sociales pour traiter médicalement la ménopause (Montero et *al.*,1993). Ainsi, cette période de la vie des femmes est de plus en plus médicalisée, suggérant qu'elle est devenue pathologique et pratiquement impossible à vivre sans intervention médicale (Bell.,1987)

Chapitre III : la relation entre la ménopause et les hormones, les maladies

chapitre III. La relation entre la ménopause et les hormones, les maladies

III.1. La transition ménopausique

La transition ménopausique est le passage de la vie reproductive normale à la dernière période menstruelle et peut durer jusqu'à 10-15 ans (Morrisonet *al.*,2006). Selon le Staging of Reproductive Aging Workshop (Harlow et *al.*,2012), elle se divise en deux stades : précoce et tardif.

La transition ménopausique précoce est marquée par des changements dans la durée du cycle menstruel et se caractérise par une augmentation du taux d'hormone folliculo-stimulante (FSH), une diminution des taux d'AMH et d'inhibine B, tandis que le taux d'œstrogènes reste stable (Burge et *al.*,2008)

La transition tardive est marquée par l'oligoménorrhée (règles peu fréquentes) et peut durer en moyenne de 1 à 3ans.Ce stade s'accompagne d'une augmentation des cycles anovulatoires et de fluctuations importantes des taux hormonaux. Le taux de FSH reste élevé, tandis que les taux d'AMH et d'inhibine, ainsi que le taux d'œstrogènes, diminuent (Burge et *al.*,2008).

Après la dernière période menstruelle, le vieillissement ovarien est marqué par une diminution du nombre de follicules antraux et par l'arrêt de l'ovulation et des menstruations. En outre, les taux d'AMH, d'inhibine et d'œstradiol diminuent encore (Burge et *al.*,2008). Le vieillissement ovarien s'accompagne également d'une perte de réactivité à la FSH et à l'hormone lutéinisante, ce qui entraîne une perturbation du mécanisme de rétroaction négative en raison du niveau presque négligeable d'inhibine et de la baisse du niveau d'œstrogène. Par conséquent, la production d'hormone de libération des gonadotrophines est régulée à la hausse, ce qui stimule la libération de FSH et d'hormone lutéinisante.

Ainsi, au cours des premières années suivant la ménopause, le taux de FSH atteint son maximum et diminue progressivement au cours de la dernière phase de la post-ménopause (Davis et *al.*,2016)

III.2. Changements du système nerveux central dans la transition ménopausique

Les œstrogènes exercent une rétroaction sur les gonadotrophines hypophysaires FSH et LH par l'intermédiaire des récepteurs des œstrogènes dans l'hypothalamus, qui modulent la libération

de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH). Pendant la transition ménopausique, l'axe hypothalamo-hypophysaire semble perdre sa sensibilité aux rétroactions positives et négatives des œstrogènes, ce qui se traduit par des cycles menstruels anovulatoires (Weisset *al.*,2004). On a observé que la structure hypothalamique des femmes ménopausées différait sensiblement de celle des femmes préménopausées, en particulier au niveau du noyau infundibulaire.

Le retrait des œstrogènes et le vieillissement entraînent une hypertrophie d'une sous-population de neurones dans le noyau infundibulaire exprimant le récepteur des œstrogènes, la kisspeptine et la neurokinine B (NKB), accompagnée d'une augmentation de l'expression des gènes de la kisspeptine et de la NKB (Rance et *al.*,2013).

Les femmes ménopausées présentent également une hypertrophie des neurones du noyau infundibulaire exprimant la dynorphine, avec une réduction de l'expression du gène de la dynorphine, par rapport aux femmes préménopausées (Rometoet *al.*,2008). Les neurones coexprimant la kisspeptine, la neurokinine B et la dynorphine (neurones KNDy) sont supposés moduler les neurones hypothalamiques à hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH), exerçant des effets sur la sécrétion de LH et de FSH (Rance et *al.*,2013)

III.3. La relation de FSH avec la ménopause

Malgré la variabilité du schéma menstruel au cours de la transition ménopausique, un trait caractéristique est l'apparition de concentrations élevées de FSH (Sherman et *al.*,1976) a trouvé une FSH urinaire élevée chez un tiers des femmes au début de la transition ménopausique. Il n'existe pas de données équivalentes pour la FSH sérique mesurée immédiatement après la première interruption de la cyclicité régulière, mais parmi les femmes âgées de 45 à 55 ans ayant des cycles irréguliers, 800/0 ont une FSH en phase folliculaire supérieure à 15 U/L contre seulement 40-500/0 avec des concentrations élevées parmi celles ayant des cycles réguliers. La mesure de la FSH dans le sérum semble plus sensible que la mesure dans les urines matinales (Ushiroyama et *al.*,1989).

La fréquence d'une excrétion élevée de FSH augmente avec le temps, se produisant dans 78% des cas un an après le début de la menstruation irrégulière (Metcalf.,1988) Cependant, il a été rapporté que cette augmentation de FSH n'était pas invariable car des cycles ovulatoires se sont produits à tous les stades de la transition ménopausique lorsque les taux d'excrétion de FSH sont revenus à la normale. Les taux de FSH post-ménopausiques n'excluent pas la possibilité de cycles ovulatoires (Sherman et *al.*,1976)

D'autres ont documenté le retour à la normale de concentrations sériques de FSH clairement élevées (> 30 U/L) après une excrétion urinaire élevée et prolongée d'œstrogènes (Van look et *al.*,1977).

Les concentrations élevées d'œstrogènes ont été expliquées par la diminution de la sensibilité de l'axe hypothalamo-hypophysaire à la rétroaction positive des œstrogènes. Il en résulterait l'absence d'un pic normal de LH en milieu de cycle, l'anovulation et la sécrétion continue d'œstrogènes, éventuellement à partir de follicules multiples (Van look et *al.*,1977).

III.4. La relation de LH avec la ménopause

La littérature ne s'accorde pas sur les changements de la sécrétion de LH au cours de la transition ménopausique. Des études sur le sérum suggèrent que l'augmentation est moins constante que pour la FSH (Sherman et *al.*,1976) et peut se produire quelques années après l'augmentation de la FSH et plus près de la ménopause (Lenton et *al.*,1988).

Cependant, en utilisant des échantillons d'urine une fois par semaine, on a trouvé qu'une augmentation persistante (2-8 semaines) de l'excrétion urinaire de LH avec des concentrations normales de FSH était un événement plus courant qu'une augmentation de la FSH sans augmentation correspondante de la LH (Yen et *al.*,1970)

Environ 50070 des épisodes avec une forte excrétion de LH seule étaient associés à un faible taux d'œstradiol et ne pouvaient pas être expliqués comme une prolongation de la poussée normale de LH en milieu de cycle (Yen et *al.*,1970).

La FSH a une demi-vie plasmatique plus longue que la LH (Yen et *al.*,1970), mais il n'est pas certain que les résultats élevés de LH dans l'urine puissent s'expliquer par une clairance rénale plus importante de la LH que de la FSH. D'autres (Ushiroyarna et *al.*,1989) ont rapporté que les concentrations de LH dans l'urine et le sérum sont plus fréquemment élevées que celles de FSH chez les femmes ayant des cycles irréguliers, mais l'influence d'un échantillonnage proche du milieu du cycle ne peut être écartée. La conclusion reste que la mesure de la FSH dans le sérum permet de distinguer plus clairement les femmes ayant des menstruations régulières de celles ayant des menstruations irrégulières (Ushiroyarna et *al.*,1989).

III.5. La relation entre FSH et LH et les autres hormones

Les niveaux de FSH et de LH augmentent progressivement et stimulent les follicules ovariens à sécréter des œstrogènes. La LH stimule les cellules de la thèque du follicule en développement pour produire des androgènes. Sous l'influence de la FSH, les androgènes sont captés par les

cellules de la granulosa du follicule et seront transformés en œstrogènes (Tortora et Derrickson.,2018)

III.6. La relation entre Œstradiol et progestérone et la ménopause

Vers la fin de la transition ménopausique, les cycles ovulatoires deviennent moins fréquents, moins de follicules sont lutinés, la production de progestérone est limitée à une minorité de cycles (Sherman et *al.*,1976) 5 et peut être sécrétée en quantités subnormales.' ! Le consensus est moins large en ce qui concerne les modifications de l'œstradiol, probablement en raison des fluctuations importantes à cette période, qui se superposent au schéma cyclique normal de la production d'œstradiol. Certaines études suggèrent une baisse significative des concentrations sériques d'œstradiol même relativement tôt dans la transition ménopausique (Sherman et *al.*,1976) alors que d'autres rapportent des concentrations normales en phase folliculaire (Ushiroyama et *al.*,1989)

ont observé des épisodes de production normale, faible et élevée d'œstrogènes chez des individus suivis tout au long de la transition ménopausique et ceux-ci étaient accompagnés de taux d'excrétion de gonadotrophines pré ou post-ménopausiques (il existe une bonne corrélation entre l'excrétion totale d'œstrogènes dans l'urine et les concentrations sériques d'œstradiol à la péri-ménopause, les oscillations entre l'hypo et l'hyper œstrogénie sont une caractéristique de la transition et pourraient expliquer l'apparition de saignements utérins dysfonctionnels(Van look et *al.*.,1977).

L'étude longitudinale de (Metcalf et *al.*,1981) a permis d'examiner la relation dynamique entre les œstrogènes et la sécrétion de gonadotrophine. Elle a observé que les concentrations de gonadotrophines augmentaient chaque fois que la production d'œstrogènes restait faible. La suppression de la LH et de la FSH en réponse à l'augmentation de la production d'œstrogènes était lente par rapport à la réactivité observée dans les cycles ovulatoires normaux. L'apparition transitoire d'une production élevée d'œstrogènes avec des concentrations post-ménopausiques de FSH semble unique à la péri-ménopause. Le mécanisme responsable peut impliquer une réduction de la rétroaction négative par l'inhibine (MacNaughton et *al.*,1992)

et/ou une diminution de la sensibilité hypothalamo-hypophysaire aux effets de rétroaction de l'œstrogène (Van look et *al.*,1977).

En résumé, une grande variété de profils hormonaux de LH, de FSH et d'œstradiol peut être observée dans le sérum pendant la péri-ménopause, l'élévation de la FSH étant sans doute la caractéristique la plus cohérente (Van look et *al.*,1977).

III.7. Post-ménopause

III.7.1. LH, FSH et œstradiol

Des études transversales des taux d'hormones dans le plasma de femmes chez lesquelles le diagnostic de ménopause a été établi rétrospectivement suggèrent que 20 à 40070 des femmes ont des concentrations d'œstrogènes indiquant une fonction folliculaire pendant les 6 à 12 premiers mois après l'arrêt définitif des menstruations (Rannevik et *al.*,1986).

Au bout de 12 à 24 mois, les concentrations d'œstrogènes sont tombées dans la fourchette postménopausique chez presque tous les sujets. Des follicules primordiaux peuvent encore être trouvés dans certains ovaires postménopausiques, mais ils sont rarement observés trois ans après la ménopause (Richardson et Nelson.,1990).

a mis en évidence le fait que les concentrations hormonales fluctuantes de la transition ménopausique ne s'arrêtent pas à la ménopause, une excrétion élevée d'œstrogènes a été observée chez cinq femmes sur huit au cours des six premiers mois de la postménopause. L'excrétion urinaire de LH et de FSH n'était pas différente dans les 5 premières semaines après la ménopause par rapport à avant, bien qu'après 15-20 semaines, les concentrations de gonadotrophine étaient légèrement plus élevées. La ménopause n'a été associée qu'à un seul changement hormonal clair - une excrétion de prégnandiol toujours faible dans les 6 mois qui ont suivi, ce qui implique l'arrêt de l'ovulation. Etant donné qu'il s'agit d'une continuation du schéma observé chez de nombreuses femmes anovulatoires en péri-ménopause, il est clair que la période postménopausique précoce ne peut pas être distinguée cliniquement ou biochimiquement du schéma irrégulier qui est courant avant la ménopause (Metcalf et *al.*,1982).

a étudié les concentrations d'hormones plasmatiques chez un échantillon de 60 femmes ménopausées depuis 1 à 30 ans. La FSH et la LH ont atteint leur maximum 2 à 3 ans après la ménopause et l'augmentation par rapport aux concentrations folliculaires normales était plus importante pour la FSH (Chakravarti et *al.*,1976).

Par la suite, il y a eu une diminution progressive des gonadotrophines, de sorte qu'environ 15 % des femmes 20 à 30 ans après la ménopause avaient des concentrations telles qu'elles étaient observées pendant la vie reproductive. Les concentrations d'œstradiol étaient faibles partout, bien que six patientes ménopausées depuis plus de 20 ans aient présenté des concentrations d'œstradiol se situant dans la partie inférieure de la fourchette reproductive normale. Il convient de noter que les concentrations de FSH et de LH peuvent être supprimées transitoirement chez les femmes ménopausées souffrant d'une maladie grave, par exemple un

accident vasculaire cérébral, une hémorragie sous-arachnoïdienne ou un traumatisme crânien (Woolf *et al.*,1985).

Chez plus de 50 % des femmes ménopausées admises dans des unités de soins intensifs (médicaux, cardiaques, chirurgicaux et neurologiques), des concentrations de LH et de FSH antérieures à la ménopause ont été trouvées en association avec l'hypothyroïdisme (Quint et Kaiser.,1985).

III.8. La ménopause et ses séquelles

Le moment de la ménopause pourrait déterminer la durée de la présence du syndrome de von Willebrand, qui se manifeste principalement pendant les années pérимénopausiques en raison de la baisse des niveaux d'œstrogènes. Les essais contrôlés randomisés précédents se sont principalement concentrés sur l'étude des extraits de phyto-œstrogènes et leur influence sur la présence du syndrome de von Willebrand (O'Neill et Eden.,2017)

La baisse des niveaux d'œstrogènes pendant la transition ménopausique est considérée comme l'une des causes de la présence du syndrome de von Willebrand. Un faible taux d'œstrogènes a été associé à un rétrécissement de la zone thermoneutre entre les températures corporelles centrales, ce qui entraîne un abaissement du seuil de transpiration et donc une probabilité accrue de bouffées de chaleur et de sueurs nocturnes. Cependant, le fait qu'environ 20 % des femmes préménopausées signalent également des bouffées de chaleur suggère que la baisse des niveaux d'œstrogènes n'est pas le seul changement endocrinien à l'origine du syndrome de von Willebrand (O'Neill et Eden.,2017) (Dhanoya *et al.*,2016) ont démontré que l'AMH et la FSH étaient associées à la présence de bouffées de chaleur, alors que le taux d'œstradiol n'était pas lié aux bouffées de chaleur. L'exposition prolongée aux œstrogènes, conséquence d'une ménopause retardée, augmente le risque de cancers hormono-dépendants tels que le cancer de l'ovaire, de l'endomètre et du sein, comme l'ont démontré plusieurs études épidémiologiques (Xu *et al.*,2004).

D'autres hormones, comme la progestérone, peuvent également jouer un rôle important. Ces hypothèses ont été étudiées dans des revues publiées précédemment (Mungenast et Thalhammer.,2014). D'autres facteurs tels que l'alimentation, un facteur de risque modifiable, peuvent également expliquer la variation des taux d'œstrogènes et d'autres hormones sexuelles (Zhang *et al.*,2009).

Les pathologies liées à l'alimentation peuvent également favoriser la tumorigénèse, tandis que certains composants de l'alimentation peuvent protéger contre ces cancers. Par conséquent, les

sections suivantes explorent les preuves de l'hypothèse selon laquelle le régime alimentaire est un déterminant majeur de la présence du syndrome de von Willebrand et du risque de cancers liés aux hormones.

III.9. Cancer de l'endomètre

Les cellules de l'endomètre subissent des changements cellulaires cycliques au cours du cycle menstruel. Les hormones telles que les œstrogènes ont un effet mitogène sur les cellules de l'endomètre (Kaaks et *al.*,2002).

Une exposition excessive aux œstrogènes, exogènes ou endogènes, liée à un régime alimentaire riche en graisses, peut entraîner une prolifération accrue des cellules de l'endomètre. Les cellules qui prolifèrent à un rythme plus rapide sont plus sujettes aux erreurs lors de la réplication de l'ADN et les cellules mutées peuvent ensuite subir une transformation maligne, le plus souvent sous forme d'adénocarcinome. Le cancer de l'endomètre est un cancer hormonal, environ 80 % des cancers de l'endomètre pouvant être dus à un excès d'œstrogènes ou à un manque de progestérone (Xu et *al.*,2005)

Dans l'endomètre normal, les effets prolifératifs des œstrogènes sont normalement contrôlés par la progestérone, mais l'absence de progestérone permet aux œstrogènes d'induire l'oncogénèse, un effet qui est amplifié dans les situations d'excès d'œstrogènes (Xu et *al.*,2005)

III.9.1. Effet de l'obésité sur l'endomètre

L'une des principales causes émergentes du déséquilibre œstrogène/progestérone est l'obésité, dont on sait qu'elle influence l'équilibre hormonal et le niveau des facteurs de croissance (Xu et *al.*,2005). Il est prouvé qu'il existe un lien positif entre l'augmentation de la consommation de graisses alimentaires et l'obésité, associant ainsi la consommation de graisses à un risque accru de cancer de l'endomètre (Goodman et *al.*,1997).

L'obésité centrale, caractérisée par une forte adiposité abdominale, est couramment observée chez les femmes pendant les années de ménopause et est responsable de l'augmentation des AGNE circulants et favorise par conséquent une augmentation de la résistance à l'insuline (Food.,2007). En outre, la consommation à long terme d'un régime à indice glycémique élevé est un autre facteur de risque d'obésité et de résistance à l'insuline, et l'on suppose qu'elle est également impliquée dans la pathogenèse du cancer de l'endomètre (Mulhollandet *al.*,2008).

L'hyperinsulinisme augmente le risque de cancer de l'endomètre principalement par la liaison de l'insuline aux récepteurs de l'insuline sur les cellules endométriales pour stimuler la croissance des cellules stromales de l'endomètre ainsi que par d'autres voies (Kaaks et *al.*,2002)

III.10. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est un trouble endocrinien de la reproduction très répandu, caractérisé par un degré variable d'hyperandrogénie, d'ovaires polykystiques et d'anovulation, qui présente des caractéristiques remarquables en ce qui concerne le vieillissement reproductif (Elting et *al.*,2000)

En règle générale, les femmes ayant déjà souffert d'anovulation deviennent presque toutes ovulatoires à l'âge de 40 ans (Elting et *al.*,2000). Il semble que le SOPK soit associé à un retard substantiel de la ménopause de plus de 4 ans par rapport aux femmes qui ovulent régulièrement. La prédiction de l'âge de la ménopause (Van den Berg et *al.*,2018) à l'aide de l'AMH chez les femmes atteintes de SOPK correspondrait à une prolongation moyenne de la durée de vie reproductive de deux ans (Minooe et *al.*,2018).

Si l'on part du principe que des taux d'AMH plus élevés sont liés à une ménopause plus tardive, il n'est pas déraisonnable d'interpréter les taux sériques d'AMH nettement plus élevés chez les femmes atteintes de SOPK comme un prélude à un âge plus tardif de la ménopause. Cela confirme l'idée que ces taux d'AMH plus élevés sont liés à un plus grand nombre de follicules préexistants qui s'épuisent plus tard dans la vie, en dehors des mécanismes biochimiques qui favorisent la sécrétion d'AMH. Actuellement, il n'existe pas d'études de suivi à long terme de grande envergure établissant un lien entre l'AMH mesurée précédemment à un âge plus jeune et l'âge réel de la ménopause quelques années plus tard chez les femmes atteintes de SOPK (De Kat et *al.*,2021).

III.11. La dépression et ses effets sur les hormones

De nombreux rapports établissent l'influence des hormones reproductives sur la dépression (Smeeth et *al.*,2019) Inversement, la dépression joue également un rôle dans la régulation des hormones reproductives. L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA) est activé en cas de stress, ce qui entraîne la sécrétion de CRH par l'hypothalamus (Gomez.,2017)

La CRH agit sur l'hypophyse, facilitant la libération de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), qui interagit avec le cortex surrénalien et stimule la libération de cortisol.

Dans la dépression majeure, le stress chronique entraîne un dérèglement de l'axe HPA (Gomez.,2017). Il est évident que les glucocorticoïdes induits par le stress inhibent l'action des neurones de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH), des gonadotrophes (Joseph et Whirledge.,2017). En outre, les niveaux excessifs de CRH dans la dépression conduisent à l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (HPG) (Claes.,2004).

La littérature existante décrit un impact variable de la dépression sur les hormones gonadotropes. La dépression a un effet variable discret sur les niveaux d'hormone folliculo-stimulante (FSH), les niveaux moyens d'hormone lutéinisante (LH), la pulsativité de la LH et les niveaux d'œstrogènes. Une étude réalisée en 1997 a montré que les femmes déprimées présentaient des amplitudes de LH plus élevées. Cependant, il n'y avait pas de différence significative dans le nombre d'impulsions de LH sur une période de huit heures (Meller et *al.*,1997).

En 2000, Young et al. ont mené une étude similaire sur des femmes en âge de procréer souffrant de troubles dépressifs majeurs. Ils n'ont constaté aucune différence dans les taux de FSH, la fréquence des impulsions de LH et l'amplitude de la LH par rapport aux témoins (Young et *al.*,2000). En outre, la réanalyse des études en 2003 a résolu la divergence en confirmant que la pulsativité de la LH était réduite dans la phase folliculaire du cycle menstruel chez les femmes déprimées en âge de procréer (Grambsch et *al.*,2004).

Une diminution de la pulsativité de la LH chez les femmes déprimées peut entraîner des irrégularités menstruelles et peut également affecter la fertilité (Tsutsumi et *al.*,2009). En conséquence, une étude portant sur des femmes ménopausées souffrant de troubles affectifs primaires a fait état d'une diminution des taux de LH pendant la phase dépressive. En outre, une diminution des taux de LH a également été observée pendant la phase normothymique de la maladie, ce qui suggère que les résultats sont indépendants des symptômes (Brambilla et *al.*,1990).

Les taux moyens d'œstradiol sont plus faibles pendant la phase folliculaire du cycle menstruel chez les femmes souffrant de dépression (Young et Korszun.,2002). En outre, une étude a démontré l'effet du 17 β -œstradiol sur le circuit du stress dans le cerveau, y compris l'amygdale, l'hippocampe et l'hypothalamus ; il a été constaté que pendant la phase de faible taux d'œstradiol du cycle menstruel (phase folliculaire précoce), il y avait une forte activité dans le circuit du stress par rapport à la phase de fort taux d'œstradiol (phase folliculaire tardive/milieu de cycle) chez les personnes en bonne santé. Cependant, cette différence n'a pas été observée chez les patients déprimés, ce qui indique que chez ces derniers, la capacité de l'œstradiol à provoquer une réponse neuronale était absente (Jacobs et *al.*,2015). Comme indiqué plus haut, on suppose

également que les taux d'œstradiol plus faibles peuvent être dus à un dysfonctionnement gonadique ou à une diminution de l'impulsion de la LH dans la dépression (Young et *al.*,2000).

III.12. L'effet du diabète sur la fertilité

Les troubles métaboliques tels que le diabète pourraient accélérer le vieillissement reproductif en provoquant une insuffisance ovarienne prématurée par le biais de plusieurs mécanismes. C'est ce qu'a démontré une étude (Monterrosa-Castroet *al.*,2013) portant sur des femmes de onze pays d'Amérique latine. L'auteur a rapporté que les femmes diabétiques avaient une ménopause plus précoce que les femmes non diabétiques. De même, une étude récente menée dans le sud de l'Inde a démontré qu'une ménopause précoce était plus susceptible d'être signalée par les femmes diabétiques (Sekhar et *al.*,2015).

Cette constatation est corroborée par une étude britannique qui a examiné l'association entre divers groupes d'aliments et le moment de l'apparition de la ménopause naturelle chez 914 femmes participant à l'étude Women's Cohort Study. Il s'est avéré qu'une consommation élevée de pâtes et de riz raffinés, qui sont des aliments à indice glycémique élevé, était associée à une apparition plus précoce de la ménopause naturelle (Dunneramet *al.*,2018).

En outre, les résultats de l'étude prospective Nurses Health Study II ont montré qu'un apport élevé en vitamine D était associé à un risque moindre d'apparition précoce de la ménopause (Purdue-Smitheet *al.*,2017), ce qui pourrait être dû au fait qu'une concentration sérique élevée en 25-dihydroxyvitamine D pourrait réduire le risque de diabète ainsi que le syndrome métabolique (Parker et *al.*,2010). Ces résultats indiquent donc que la présence d'un diabète de type II, une maladie liée à l'alimentation, pourrait conduire à une ménopause précoce.

Discussion

Discussion

Des études sur la durée du cycle menstruel dans de grandes populations ont démontré qu'il y a une augmentation frappante de la variabilité des intervalles inter menstruels juste avant la ménopause. Les changements dans les concentrations sériques d'hormone lutéinisante (LH), d'hormone folliculo-stimulante (FSH), d'estradiol (E2) et de progestérone (P) au cours des cycles menstruels dans un groupe de femmes en péri-ménopause ont été comparés aux résultats chez de jeunes femmes normales (Sherman *et al.*, 1976).

Chez 8 femmes âgées de 46 à 56 ans ayant des cycles réguliers, la durée du cycle était plus courte et la concentration moyenne d'E2 était plus faible que chez les femmes plus jeunes. Il y a eu une augmentation frappante de la concentration de FSH tout au long du cycle tandis que la LH est restée dans la plage normale. Chez 2 femmes, 14 cycles de durée variable ont été étudiés pendant 2 ans de transition ménopausique. Dans certains cas, des changements hormonaux associés à la maturation folliculaire et à la fonction du corps jaune se sont produits en présence de taux élevés de LH et de FSH à la ménopause avec une sécrétion diminuée d'E2 et de P. Dans d'autres cas, des saignements vaginaux se sont produits lors d'une chute de l'E2 sérique sans monter en P (Sherman *et al.*, 1976).

Des cycles de longueur variable au cours de la transition ménopausique peuvent être dus soit à une maturation irrégulière des follicules résiduels avec une réponse diminuée à la stimulation des gonadotrophines, soit à des saignements vaginaux anovulatoires qui peuvent suivre le retrait des œstrogènes sans preuve de la fonction du corps jaune (Sherman *et al.*, 1976).

L'observation de concentrations élevées de FSH et de niveaux normaux de LH chez les femmes en péri-ménopause souligne la complexité du système de régulation hypothalamo-hypophyso-ovarien et suggère que la LH et la FSH sont modulées indépendamment au niveau de l'hypophyse (Sherman *et al.*, 1976).

Conclusion

Conclusion

Se concentrer sur le mouvement des hormones reproductives chez les femmes, en ce qui concerne l'âge de la puberté à la ménopause, nous pouvons laisser un certain nombre de conclusions qui sont :

La FSH augmente avec l'âge et atteint des concentrations maximales à la ménopause, cependant, des différences sont également observées entre des tranches d'âge relativement éloignées de la phase ménopausique. Ainsi, des différences sont notées entre les tranches d'âge 25-30 et 30-35 ans.

La LH a un profil de développement similaire à la FSH, ces deux hormones sont produites par les mêmes cellules hypophysaires et sous l'influence du même agoniste, la GnRH

La concentration de stéroïdes sexuels, en particulier d'œstrogènes, diminue avec l'âge, jusqu'à atteindre des valeurs réduites à la ménopause, c'est le signe d'une dynamique moins dynamique des follicules avec un arrêt complet de la sécrétion à la ménopause

La cinétique de variation de la prolactine montre une augmentation avec l'âge pour atteindre des valeurs maximales chez les femmes de plus de 40 ans.

Référence bibliographique

Référence bibliographique

Aksglæde, L., Sørensen, K., Boas, M., Mouritsen, A., Hagen, C. P., Jensen, R. B., ... & Juul, A. (2010). Changes in anti-Müllerian hormone (AMH) throughout the life span: a population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(12), 5357-5364.

Andersson, A. M., Juul, A., Petersen, J. H., Müller, J., Groome, N. P., & Skakkebaek, N. E. (1997). Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys: relation to age, stage of puberty, and follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone, and estradiol levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(12), 3976-3981.

Andersson, A. M., Toppari, J., Haavisto, A. M., Petersen, J. H., Simell, T., Simell, O., & Skakkebaek, N. E. (1998). Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(2), 675-681.

Ballinger, S. E. (1985). Psychosocial stress and symptoms of menopause: a comparative study of menopause clinic patients and non-patients. *Maturitas*, 7(4), 315-327.

Barillier, H. (2007). *La stérilité féminine Prise en charge actuelle en France* (Doctoral dissertation, Université de CAEN).

Barros, C. M., Ereno, R. L., Simões, R. A., Fernandes, P., Buratini, J., & Nogueira, M. F. (2009). Use of knowledge regarding LH receptors to improve superstimulatory treatments in cattle. *Reproduction, Fertility and Development*, 22(1), 132-137.

Bell, S. E. (1987). Changing ideas: The medicalization of menopause. *Social science & medicine*, 24(6), 535-542.

Bentzen, J. G., Forman, J. L., Johannsen, T. H., Pinborg, A., Larsen, E. C., & Andersen, A. N. (2013). Ovarian antral follicle subclasses and anti-Müllerian hormone during normal reproductive aging. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 98(4), 1602-1611.

Berga, S., & Naftolin, F. (2012). Neuroendocrine control of ovulation. *Gynecological Endocrinology*, 28(sup1), 9-13.

Bergada, I., Rojas, G., Ropelato, G., Ayuso, S., Bergadá, C., & Campo, S. (1999). Sexual dimorphism in circulating monomeric and dimeric inhibins in normal boys and girls from birth to puberty. *Clinical endocrinology*, 51(4), 455-460.

- Bettahar-Lebugle, K. (2011). Bilan initial d'un couple hypofécond. In *Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain* (pp. 153-161). Springer, Paris
- Bhartiya, D., & Patel, H. (2021). An overview of FSH-FSHR biology and explaining the existing conundrums. *Journal of Ovarian Research*, 14(1), 1-14.
- Billat, V. (2017). *Physiologie et méthodologie de l'entraînement*. De Boeck Supérieur.
- Block, E. (1952). Quantitative morphological investigations of the follicular system in women. *Cells Tissues Organs*, 14(1-2), 108-123.
- Bosch, E., Alviggi, C., Lispi, M., Conforti, A., Hanyaloglu, A. C., Chuderland, D., ... & Humaidan, P. (2021). Reduced FSH and LH action: implications for medically assisted reproduction. *Human Reproduction*, 36(6), 1469-1480.
- Bousfield, G. R., & Dias, J. A. (2011). Synthesis and secretion of gonadotropins including structure-function correlates. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 12(4), 289-302.
- Brambilla, F., Maggioni, M., Ferrari, E., Scarone, S., & Catalano, M. (1990). Tonic and dynamic gonadotropin secretion in depressive and normothymic phases of affective disorders. *Psychiatry research*, 32(3), 229-239.
- Brenner, P. F. (1982). The menopause. *Western Journal of Medicine*, 136(3), 211.
- Broer, S. L., Eijkemans, M. J. C., Scheffer, G. J., Van Rooij, I. A. J., de Vet, A., Themmen, A. P. N., ... & Broekmans, F. J. M. (2011). Anti-Müllerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(8), 2532-2539.
- Burger, H. G., Hale, G. E., Dennerstein, L., & Robertson, D. M. (2008). Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause*, 15(4), 603-612.
- Butts, S. F., Sammel, M. D., Greer, C., Rebbeck, T. R., Boorman, D. W., & Freeman, E. W. (2014). Cigarettes, genetic background, and menopausal timing: the presence of single nucleotide polymorphisms in cytochrome P450 genes is associated with increased risk of natural menopause in European-American smokers. *Menopause (New York, NY)*, 21(7), 694.
- Carlson, L. J., & Shaw, N. D. (2019). Development of ovulatory menstrual cycles in adolescent girls. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 32(3), 249-253.

- Carlson, M. J., Thiel, K. W., Yang, S., & Leslie, K. K. (2012). Catch it before it kills: progesterone, obesity, and the prevention of endometrial cancer. *Discovery medicine*, 14(76), 215-222.
- Carpini, S., Carvalho, A. B., de Lemos-Marini, S. H. V., Guerra-Junior, G., & Maciel-Guerra, A. T. (2018). FSH may be a useful tool to allow early diagnosis of Turner syndrome. *BMC endocrine disorders*, 18, 1-7.
- Chakravarti, S., Collins, W. P., Forecast, J. D., Newton, J. R., Oram, D. H., & Studd, J. W. (1976). Hormonal profiles after the menopause. *Br Med J*, 2(6039), 784-787.
- Chakravarti, S., Collins, W. P., Thom, M. H., & Studd, J. W. (1979). Relation between plasma hormone profiles, symptoms, and response to oestrogen treatment in women approaching the menopause. *Br Med J*, 1(6169), 983-985.
- Chang, H. M., Klausen, C., & Leung, P. C. (2013). Antimüllerian hormone inhibits follicle-stimulating hormone-induced adenylyl cyclase activation, aromatase expression, and estradiol production in human granulosa-lutein cells. *Fertility and sterility*, 100(2), 585-592.
- Choi, J., & Smitz, J. (2014). Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: distinguishing unique physiologic roles. *Gynecological Endocrinology*, 30(3), 174-181.
- Chrousos, G. P. (1995). The hypothalamic–pituitary–adrenal axis and immune-mediated inflammation. *New England Journal of Medicine*, 332(20), 1351-1363
- Claes, S. (2004). Corticotropin-releasing hormone (CRH) in psychiatry: from stress to psychopathology. *Annals of medicine*, 36(1), 50-61.
- Cocco, C., Brancia, C., Corda, G., & Ferri, G. L. (2017). The Hypothalamic–Pituitary Axis and Autoantibody Related Disorders. *International journal of molecular sciences*, 18(11), 2322.
- Dahmam, M., & Taib, I. (2020). Synthèse bibliographique sur les kisspeptines dans la fonction de reproduction: aspects physiologiques et physiopathologiques (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M et al. (2015) Menopause. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15004.
- De Bruin, J. P., Nikkels, P. G. J., Bruinse, H. W., Van Haaften, M., Looman, C. W. N., & Te Velde, E. R. (2001). Morphometry of human ovaries in normal and growth-restricted fetuses. *Early human development*, 60(3), 179-192.

De Kat, A. C., Broekmans, F. J., & Lambalk, C. B. (2021). Role of AMH in Prediction of Menopause. *Frontiers in Endocrinology*, 1078.

De Ziegler, D., Pirtea, P., Galliano, D., Cicinelli, E., & Meldrum, D. (2016). Optimal uterine anatomy and physiology necessary for normal implantation and placentation. *Fertility and sterility*, 105(4), 844-854.

Devoto, L., Fuentes, A., Kohen, P., Céspedes, P., Palomino, A., Pommer, R., ... & Strauss III, J. F. (2009). The human corpus luteum: life cycle and function in natural cycles. *Fertility and sterility*, 92(3), 1067-1079.

Dhanoya, T., Sievert, L. L., Muttukrishna, S., Begum, K., Sharmeen, T., Kasim, A., ... & Bentley, G. R. (2016). Hot flushes and reproductive hormone levels during the menopausal transition. *Maturitas*, 89, 43-51.

DiZerega, G. S., & Hodgen, G. D. (1981). Folliculogenesis in the primate ovarian cycle. *Endocrine reviews*, 2(1), 27-49.

Dolleman, M., Depmann, M., Eijkemans, M. J. C., Heimensem, J., Broer, S. L., Van Der Stroom, E. M., ... & Broekmans, F. J. M. (2014). Anti-Müllerian hormone is a more accurate predictor of individual time to menopause than mother's age at menopause. *Human reproduction*, 29(3), 584-591.

Dubois, S. L., Acosta-Martínez, M., DeJoseph, M. R., Wolfe, A., Radovick, S., Boehm, U., ... & Levine, J. E. (2015). Positive, but not negative feedback actions of estradiol in adult female mice require estrogen receptor α in kisspeptin neurons. *Endocrinology*, 156(3), 1111-1120.

Dufau, M. L. (1995). Tsai-Morris CH, Hu ZZ, Buczko E. Structure and regulation of the luteinizing hormone receptor gene. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 53, 283-291.

Dunkel, L., Siimes, M. A., & Bremner, W. J. (1993). Reduced inhibin and elevated gonadotropin levels in early pubertal boys with testicular defects. *Pediatric research*, 33(5), 514-518.

Dunneram, Y., Greenwood, D. C., Burley, V. J., & Cade, J. E. (2018). Dietary intake and age at natural menopause: results from the UK Women's Cohort Study. *J Epidemiol Community Health*, 72(8), 733-740.

Elting, M. W., Korsen, T. J., Rekers-Mombarg, L. T., & Schoemaker, J. (2000). Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Human Reproduction*, 15(1), 24-28.

- Ezcurra, D., & Humaidan, P. (2014). A review of luteinising hormone and human chorionic gonadotropin when used in assisted reproductive technology. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 12(1), 1-12.
- Faubion, S. S., Kuhle, C. L., Shuster, L. T., & Rocca, W. A. (2015). Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric*, 18(4), 483-491.
- Food, N. (2007). *Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington, DC.
- Ford, E. A., Beckett, E. L., Roman, S. D., McLaughlin, E. A., & Sutherland, J. M. (2020). Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. *Reproduction*, 159(1), R15-R29.
- Fortin, J., Boehm, U., Deng, C. X., Treier, M., & Bernard, D. J. (2014). Follicle-stimulating hormone synthesis and fertility depend on SMAD4 and FOXL2. *The FASEB Journal*, 28(8), 3396.
- Fouquet, A., Catteau-Jonard, S., Peigné, M., Pigny, P., & Dewailly, D. (2014, November). Usefulness and indications of AMH assay in women. In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 72, No. 6, pp. 681-688).
- Franks, S., Mason, H., White, D., & Willis, D. (1998). Etiology of anovulation in polycystic ovary syndrome. *Steroids*, 63(5-6), 306-307.
- Freeman, E. W., Sammel, M. D., Lin, H., & Gracia, C. R. (2012). Anti-mullerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women. *The Journal of Clinical Endocrinology*, 97(5), 1673-1680.
- Frey, K. (1982). Middle-aged women's experience and perceptions of menopause. *Women & health*, 6(1-2), 25-36.
- Gardner, J. (1983). Adolescent menstrual characteristics as predictors of gynaecological health. *Annals of Human Biology*, 10(1), 31-40.
- Garrel, G., Racine, C., L'Hôte, D., Denoyelle, C., Guigon, C. J., di Clemente, N., & Cohen-Tannoudji, J. (2016). Anti-Müllerian hormone: a new actor of sexual dimorphism in pituitary gonadotrope activity before puberty. *Scientific Reports*, 6(1), 1-11.

- Ginther, O. J., Bergfelt, D. R., Beg, M. A., & Kot, K. (2001). Follicle selection in cattle: role of luteinizing hormone. *Biology of reproduction*, 64(1), 197-205.
- Giudice, L. (1999). Growth factor action on ovarian function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 28(2), 325-339.
- Gold, E. B. (2011). The timing of the age at which natural menopause occurs. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, 38(3), 425-440.
- Gold, E. B., Bromberger, J., Crawford, S., Samuels, S., Greendale, G. A., Harlow, S. D., & Skurnick, J. (2001). Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *American journal of epidemiology*, 153(9), 865-874.
- Gold, E. B., Lasley, B., Crawford, S. L., McConnell, D., Joffe, H., & Greendale, G. A. (2007). Relation of daily urinary hormone patterns to vasomotor symptoms in a racially/ethnically diverse sample of midlife women: study of women's health across the nation. *Reproductive sciences*, 14(8), 786-797.
- Gomez, R. (2017). WGKJ et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry*, 22, 527-536.
- Goodman, H. M. (2004). Discovery of the luteinizing hormone of the anterior pituitary gland. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 287(5), E818-E819.
- Goodman, M. T., Wilkens, L. R., Hankin, J. H., Lyu, L. C., Wu, A. H., & Kolonel, L. N. (1997). Association of soy and fiber consumption with the risk of endometrial cancer. *American journal of epidemiology*, 146(4), 294-306.
- Gosden, R. G., & Faddy, M. J. (1994). Ovarian aging, follicular depletion, and steroidogenesis. *Experimental gerontology*, 29(3-4), 265-274.
- Gougeon, A. (1996). Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocrine reviews*, 17(2), 121-155.
- Gougeon, A. (1998). Ovarian follicular growth in humans: ovarian ageing and population of growing follicles. *Maturitas*, 30(2), 137-142.
- Grambsch, P., Young, E. A., & Meller, W. H. (2004). Pulsatile luteinizing hormone disruption in depression. *Psychoneuroendocrinology*, 29(7), 825-829.
- Greer, G., & Baudoin, A. (1992). *Le passage: l'expérience de la ménopause*. Plon.

- Gupta, P., Agarwal, A., Gupta, V., Singh, P. K., Pantola, C., & Amit, S. (2012). Expression and clinicopathological significance of estrogen and progesterone receptors in gallbladder cancer. *Gastrointestinal cancer research: GCR*, 5(2), 41.
- Hagen, C. P., Aksglaede, L., Sørensen, K., Main, K. M., Boas, M., Cleemann, L., ... & Juul, A. (2010). Serum levels of anti-Mullerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(11), 5003-5010.
- Hall J. E. (2015). Endocrinology of the Menopause. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 44(3), 485–496.
- Haring, R., Xanthakis, V., Coviello, A., Sullivan, L., Bhasin, S., Wallaschofski, H., ... & Vasan, R. S. (2012). Clinical correlates of sex steroids and gonadotropins in men over the late adulthood: the Framingham Heart Study. *International journal of andrology*, 35(6), 775-782.
- Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., ... & STRAW+ 10 Collaborative Group. (2012). Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+ 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*, 15(2), 105-114.
- He, C., Kraft, P., Chen, C., Buring, J. E., Paré, G., Hankinson, S. E., ... & Chasman, D. I. (2009). Genome-wide association studies identify loci associated with age at menarche and age at natural menopause. *Nature genetics*, 41(6), 724-728.
- Heddar, A., Dessen, P., Flatters, D., & Misrahi, M. (2019). Novel STAG3 mutations in a Caucasian family with primary ovarian insufficiency. *Molecular Genetics and Genomics*, 294, 1527-1534.
- Hemminki, E., Topo, P., Malin, M., & Kangas, I. (1993). Physicians' views on hormone therapy around and after menopause. *Maturitas*, 16(3), 163-173.
- Herbison, A. E. (2018). The gonadotropin-releasing hormone pulse generator. *Endocrinology*, 159(11), 3723-3736.
- Herbison, A. E., Porteous, R., Pape, J. R., Mora, J. M., & Hurst, P. R. (2008). Gonadotropin-releasing hormone neuron requirements for puberty, ovulation, and fertility. *Endocrinology*, 149(2), 597-604.

- Howard, S. R. (2021). Interpretation of reproductive hormones before, during and after the pubertal transition—Identifying health and disordered puberty. *Clinical Endocrinology*, 95(5), 702-715.
- Howard-Anderson, J., Ganz, P. A., Bower, J. E., & Stanton, A. L. (2012). Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(5), 386-405.
- Hrabovszky, E., Takács, S., Göcz, B., & Skrapits, K. (2019). New perspectives for anatomical and molecular studies of kisspeptin neurons in the aging human brain. *Neuroendocrinology*, 109(3), 230-241.
- Huhtaniemi, I., & Alevizaki, M. (2006). Gonadotrophin resistance. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 20(4), 561-576.
- Hyttel, P. F. T. C. H., Fair, T., Callesen, H., & Greve, T. (1997). Oocyte growth, capacitation and final maturation in cattle. *Theriogenology*, 47(1), 23-32.
- Ilahi, S., & Ilahi, T. B. (2021). Anatomy, Adenohypophysis (Pars Anterior, Anterior Pituitary). In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- Jacobs, E. G., Holsen, L. M., Lancaster, K., Makris, N., Whitfield-Gabrieli, S., Remington, A., ... & Goldstein, J. M. (2015). 17 β -estradiol differentially regulates stress circuitry activity in healthy and depressed women. *Neuropsychopharmacology*, 40(3), 566-576.
- Jeppesen, J. V., Anderson, R. A., Kelsey, T. W., Christiansen, S. L., Kristensen, S. G., Jayaprakasan, K., ... & Yding Andersen, C. (2013). Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *MHR: Basic science of reproductive medicine*, 19(8), 519-527.
- Jiao, X., Qin, C., Li, J., Qin, Y., Gao, X., Zhang, B., ... & Chen, Z. J. (2012). Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Human Reproduction*, 27(7), 2201-2207.
- Johannsen, T. H., Andersson, A. M., Ahmed, S. F., de Rijke, Y. B., Greaves, R. F., Hartmann, M. F., ... & Juul, A. (2020). Peptide hormone analysis in diagnosis and treatment of differences of sex development: joint position paper of EU COST Action ‘DSDnet’ and European Reference Network on Rare Endocrine Conditions. *European Journal of Endocrinology*, 182(6), P1-P15.

- Joseph, D. N., & Whirledge, S. (2017). Stress and the HPA axis: balancing homeostasis and fertility. *International journal of molecular sciences*, 18(10), 2224.
- Kaaks, R., Lukanova, A., & Kurzer, M. S. (2002). Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 11(12), 1531-1543.
- Karelis, A. D., Fex, A., Filion, M. E., Adlercreutz, H., & Aubertin-Leheudre, M. (2010). Comparison of sex hormonal and metabolic profiles between omnivores and vegetarians in pre- and post-menopausal women. *British journal of nutrition*, 104(2), 222-226.
- Kaufert, P. A., & Gilbert, P. (1986). Women, menopause, and medicalization. *Culture, Medicine, and Psychiatry: An International Journal of Cross-Cultural Health Research*.
- Kaufert, P. A., Gilbert, P., & Tate, R. (1987). Defining menopausal status: the impact of longitudinal data. *Maturitas*, 9(3), 217-226.
- Kierszenbaum, A. L. (2006). *Histologie et biologie cellulaire : Une introduction à l'anatomie pathologique*. De Boeck Supérieur.
- Krajewski, S. J., Burke, M. C., Anderson, M. J., McMullen, N. T., & Rance, N. E. (2010). Forebrain projections of arcuate neurokinin B neurons demonstrated by anterograde tract-tracing and monosodium glutamate lesions in the rat. *Neuroscience*, 166(2), 680-697.
- Kumar, P., & Sait, S. F. (2011). Luteinizing hormone and its dilemma in ovulation induction. *Journal of human reproductive sciences*, 4(1), 2.
- Larkin, S., & Ansorge, O. (2017). Development and microscopic anatomy of the pituitary gland.
- Lenton, E. A., Sexton, L., Lee, S., & Cooke, I. D. (1988). Progressive changes in LH and FSH and LH: FSH ratio in women throughout reproductive life. *Maturitas*, 10(1), 35-43.
- Leonart, L. P., Ferreira, V. L., Tonin, F. S., Fernandez-Llimos, F., & Pontarolo, R. (2018). Medical treatments for acromegaly: a systematic review and network meta-analysis. *Value in Health*, 21(7), 874-880.
- Logothetis, M. L., Levine-Silverman, S., Jacobson, S. F., & Smith, E. D. (1991). Women's decisions about estrogen replacement therapy. *Western Journal of Nursing Research*, 13(4), 458-474.

- Losordo, D. W., & Isner, J. M. (2001). Estrogen and angiogenesis: a review. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 21(1), 6-12.
- MacNaughton, J., Banah, M., McCloud, P., Hee, J., & Burger, H. (1992). Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clinical endocrinology*, 36(4), 339-345.
- MacNaughton, J., Banah, M., McCloud, P., Hee, J., & Burger, H. (1992). Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clinical endocrinology*, 36(4), 339-345.
- Marazuela, M., Ramos-Leví, A. M., Borges de Souza, P., & Zatelli, M. C. (2018). Is receptor profiling useful for predicting pituitary therapy? *European Journal of Endocrinology*, 179(5), D15-D25.
- Marieb, E., & Hoehn, K. (2014). *Anatomie et physiologie humain*, édition Pearson. P. In, 738.
- Marshall, J. C., Dalkin, A. C., Haisenleder, D. J., Paul, S. J., Ortolano, G. A., & Kelch, R. P. (1991, January). Gonadotropin-releasing hormone pulses: regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. In *Proceedings of the 1990 Laurentian Hormone Conference* (pp. 155-189). Academic Press.
- Marshall, J. C., Eagleson, C. A., & McCartney, C. R. (2001). Hypothalamic dysfunction. *Molecular and cellular endocrinology*, 183(1-2), 29-32.
- Marut, E. L., Williams, R. F., Cowan, B. D., Lynch, A., Lerner, S. P., & Hodgen, G. D. (1981). Pulsatile pituitary gonadotropin secretion during maturation of the dominant follicle in monkeys: estrogen positive feedback enhances the biological activity of LH. *Endocrinology*, 109(6), 2270-2272.
- Meller, W. H., Zander, K. M., Crosby, R. D., & Tagatz, G. E. (1997). Luteinizing hormone pulse characteristics in depressed women. *American Journal of Psychiatry*, 154(10), 1454-1455.
- Merviel, P., Cabry, R., Brzakowski, M., Dupond, S., Boulard, V., Lourdel, E., & Sevestre, H. (2011). *Cycle menstruel*. EMC.
- Metcalf, M. G. (1988). The approach of menopause: a New Zealand study. *The New Zealand Medical Journal*, 101(841), 103-106.
- Metcalf, M. G., Donald, R. A., & Livesey, J. H. (1981). Pituitary-ovarian function in normal women during the menopausal transition. *Clinical endocrinology*, 14(3), 245-255.

Metcalf, M. G., Donald, R. A., & Livesey, J. H. (1982). Pituitary-ovarian function before, during and after the menopause: a longitudinal study. *Clinical endocrinology*, 17(5), 489-494.

Minooe, S., Ramezani Tehrani, F., Rahmati, M., Mansournia, M. A., & Azizi, F. (2018). Prediction of age at menopause in women with polycystic ovary syndrome. *Climacteric*, 21(1), 29-34.

Mishra, G. D., Chung, H. F., Cano, A., Chedraui, P., Goulis, D. G., Lopes, P., ... & Lambrinoudaki, I. (2019). EMAS position statement: predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas*, 123, 82-88.

Misrahi, M., Beau, I., Atger, M., Loosfelt, H., Ghinea, N., & Hai, M. V. (1999). Les récepteurs des gonadotrophines: Endocrinologie de la reproduction: l'ovaire dans tous ses états. *MS. Médecine sciences*, 15(2), 175-182.

Moenter, S. M., Brand, R. C., & Karsch, F. J. (1992). Dynamics of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion during the GnRH surge: insights into the mechanism of GnRH surge induction. *Endocrinology*, 130(5), 2978-2984.

Montero, I., Ruiz, I., & Hernandez, I. (1993). Social functioning as a significant factor in women's help-seeking behaviour during the climacteric period. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 28, 178-183.

Monterrosa-Castro, A., Blümel, J. E., Portela-Buelvas, K., Mezones-Holguín, E., Barón, G., Bencosme, A., ... & Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). (2013). Type II diabetes mellitus and menopause: a multinational study. *Climacteric*, 16(6), 663-672.

Morrison, J. H., Brinton, R. D., Schmidt, P. J., & Gore, A. C. (2006). Estrogen, menopause, and the aging brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. *Journal of Neuroscience*, 26(41), 10332-10348.

Morshed, M. S., Banu, H., Akhtar, N., Sultana, T., Begum, A., Zamilla, M., ... & Hasanat, M. A. (2021). Luteinizing hormone to follicle-stimulating hormone ratio significantly correlates with androgen level and manifestations are more frequent with hyperandrogenemia in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, 11(1), 14-21.

Mulholland, H. G., Murray, L. J., Cardwell, C. R., & Cantwell, M. M. (2008). Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *British journal of cancer*, 99(3), 434-441.

- Mungenast, F., & Thalhammer, T. (2014). Estrogen biosynthesis and action in ovarian cancer. *Frontiers in endocrinology*, 5, 192.
- Nataraja, S. G., Yu, H. N., & Palmer, S. S. (2015). Discovery and development of small molecule allosteric modulators of glycoprotein hormone receptors. *Frontiers in Endocrinology*, 6, 142.
- Nedjma, B., & Ferial, T. (2018). La physiologie et la physiopathologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire."
- Oduwole, O. O., Peltoketo, H., & Huhtaniemi, I. T. (2018). Role of follicle-stimulating hormone in spermatogenesis. *Frontiers in endocrinology*, 9, 763.
- Ojeda, S. R., Lomniczi, A., Mastronardi, C., Heger, S., Roth, C., Parent, A. S., ... & Mungenast, A. E. (2006). Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology*, 147(3), 1166-1174.
- Okeke, T. C., Anyaehie, U. B., & Ezenyeaku, C. C. (2013). Premature menopause. *Annals of medical and health sciences research*, 3(1), 90-95.
- O'Neill, S., & Eden, J. (2017). The pathophysiology of menopausal symptoms. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 27(10), 303-310.
- Orlowski, M., & Sarao, M. S. (2018). Physiology, follicle stimulating hormone. *Follicle Stimulating Horm*, 6.
- Padilla, S. L., Johnson, C. W., Barker, F. D., Patterson, M. A., & Palmiter, R. D. (2018). A neural circuit underlying the generation of hot flushes. *Cell reports*, 24(2), 271-277.
- Panay, N., Anderson, R. A., Nappi, R. E., Vincent, A. J., Vujovic, S., Webber, L., & Wolfman, W. (2020). Premature ovarian insufficiency: an international menopause society white paper. *Climacteric*, 23(5), 426-446.
- Parker, J., Hashmi, O., Dutton, D., Mavrodaris, A., Stranges, S., Kandala, N. B., ... & Franco, O. H. (2010). Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 65(3), 225-236.
- Pau, K. Y., Berria, M. A. T. T. H. E. W., Hess, D. L., & Spies, H. G. (1993). Preovulatory gonadotropin-releasing hormone surge in ovarian-intact rhesus macaques. *Endocrinology*, 133(4), 1650-1656.

Peña, A. S., Witchel, S. F., Hoeger, K. M., Oberfield, S. E., Vogiatzi, M. G., Misso, M., ... & Teede, H. (2020). Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC medicine*, 18(1), 1-16.

Pierce, J. G., & Parsons, T. F. (1981). Glycoprotein hormones: structure and function. *Annual review of biochemistry*, 50(1), 465-495.

Pirahanchi, Y., Tariq, M. A., & Jialal, I. (2022). Physiology, thyroid. *StatPearls* [Internet].

Plant, T. M. (2015). Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Frontiers in neuroendocrinology*, 38, 73-88.

Pritchard, T. C., & Alloway, K. D. (2002). *Neurosciences médicales : les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques*. De Boeck Supérieur.

Purdue-Smithe, A. C., Whitcomb, B. W., Szegda, K. L., Boutot, M. E., Manson, J. E., Hankinson, S. E., ... & Bertone-Johnson, E. R. (2017). Vitamin D and calcium intake and risk of early menopause. *The American journal of clinical nutrition*, 105(6), 1493-1501.

Quint, A. R., & Kaiser, F. E. (1985). Gonadotropin Determinations and Thyrotropin-Releasing Hormone and Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Testing in Critically 111 Postmenopausal Women with Hypothyroxinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 60(3), 464-471

Rachmiel, M., Kives, S., Atenafu, E., & Hamilton, J. (2008). Primary amenorrhea as a manifestation of polycystic ovarian syndrome in adolescents: a unique subgroup?. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 162(6), 521-525.

Raftogianni, A., Roth, L. C., García-González, D., Bus, T., Kühne, C., Monyer, H., ... & Grinevich, V. (2018). Deciphering the contributions of CRH receptors in the brain and pituitary to stress-induced inhibition of the reproductive axis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11, 305.

Ramezani Tehrani, F., Bidhendi Yarandi, R., Solaymani-Dodaran, M., Tohidi, M., Firouzi, F., & Azizi, F. (2020). Improving prediction of age at menopause using multiple anti-Müllerian hormone measurements: the Tehran Lipid-Glucose Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(5), 1589-1598.

Randolph Jr, J. F., Sowers, M., Bondarenko, I., Gold, E. B., Greendale, G. A., Bromberger, J. T., ... & Matthews, K. A. (2005). The relationship of longitudinal change in reproductive hormones

and vasomotor symptoms during the menopausal transition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(11), 6106-6112.

Rannevik, G., Carlström, K., Jeppsson, S., Bjerre, B., & Svanberg, L. (1986). A prospective long-term study in women from pre-menopause to post-menopause: changing profiles of gonadotrophins, oestrogens and androgens. *Maturitas*, 8(4), 297-307.

Richardson, S. J., & Nelson, J. F. (1990). Follicular depletion during the menopausal transition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 592, 13-20.

Romero, A. M., & Rance, N. E. (2008). Changes in prodynorphin gene expression and neuronal morphology in the hypothalamus of postmenopausal women. *Journal of neuroendocrinology*, 20(12), 1376-1381.

Saadia Z. (2020). Follicle Stimulating Hormone (LH: FSH) Ratio in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) - Obese vs. Non- Obese Women. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 74(4), 289–293.

Saper, C. B., & Lowell, B. B. (2014). The hypothalamus. *Current Biology*, 24(23), R1111-R1116.

Sekhar, T. S., Medarametla, S., Rahman, A., & Adapa, S. S. (2015). Early menopause in type 2 diabetes—a study from a south Indian tertiary care centre. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9(10), OC08.

Shahid, Z., Asuka, E., & Singh, G. (2018). *Physiology, hypothalamus*.

Sherman, B. M., & Korenman, S. G. (1975). Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *The Journal of clinical investigation*, 55(4), 699-706.

Sherman, B. M., West, J. H., & Korenman, S. G. (1976). The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 42(4), 629-636.

Singer, D., Mann, E., Hunter, M. S., Pitkin, J., & Panay, N. (2011). The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric*, 14(4), 428-437.

Smeeth, D. M., Dima, D., Jones, L., Jones, I., Craddock, N., Owen, M. J., ... & Powell, T. R. (2019). Polygenic risk for circulating reproductive hormone levels and their influence on hippocampal volume and depression susceptibility. *Psychoneuroendocrinology*, 106, 284-292.

Snieder, H., MacGregor, A. J., & Spector, T. D. (1998). Genes control the cessation of a woman's reproductive life: a twin study of hysterectomy and age at menopause. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(6), 1875-1880.

Soares, C. N., & Zitek, B. (2008). Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability?. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 33(4), 331-343.

Soleimani, R., Heytens, E., Darzynkiewicz, Z., & Oktay, K. (2011). Mechanisms of chemotherapy-induced human ovarian aging: double strand DNA breaks and microvascular compromise. *Aging-Us*, 3(8), 782-793.

Southam, A. L., & Richart, R. M. (1966). The prognosis for adolescents with menstrual abnormalities. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 94(5), 637-645.

Sowers, M. R., McConnell, D., Yosef, M., Jannausch, M. L., Harlow, S. D., & Randolph, Jr, J. F. (2010). Relating smoking, obesity, insulin resistance, and ovarian biomarker changes to the final menstrual period. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1204(1), 95-103.

Sowers, M., Zheng, H., Tomey, K., Karvonen-Gutierrez, C., Jannausch, M., Li, X., ... & Symons, J. (2007). Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(3), 895-901.

Su, H. I., & Freeman, E. W. (2009). Hormone changes associated with the menopausal transition. *Minerva ginecologica*, 61(6), 483.

Takahashi, T. A., & Johnson, K. M. *Menopause Med Clin North Am*, 99 (2015). View PDF View article View in Scopus, 521-534.

Tehrani, F. R., Solaymani-Dodaran, M., Tohidi, M., Gohari, M. R., & Azizi, F. (2013). Modeling age at menopause using serum concentration of anti-mullerian hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(2), 729-735.

Tena-Sempere, M. (2010). Kisspeptin signaling in the brain: recent developments and future challenges. *Molecular and cellular endocrinology*, 314(2), 164-169.

Titus, S. A., Southall, N., Marugan, J., Austin, C. P., & Zheng, W. (2012). High-throughput multiplexed quantitation of protein aggregation and cytotoxicity in a Huntington's disease model. *Current Chemical Genomics*, 6, 79.

- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2017). Manuel d'anatomie et de physiologie humaines. De Boeck supérieur.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. H. (2018). Principles of anatomy and physiology. John Wiley & Sons.
- Travis, R. C., & Key, T. J. (2003). Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Research*, 5, 1-9.
- Treloar, A. E. (1967). Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil*, 12, 77-126.
- Trevoux, R., De Brux, J., Castanier, M., Nahoul, K., Soule, J. P., & Scholler, R. (1986). Endometrium and plasma hormone profile in the peri-menopause and post-menopause. *Maturitas*, 8(4), 309-326.
- Trevoux, R., De Brux, J., Castanier, M., Nahoul, K., Soule, J. P., & Scholler, R. (1986). Endometrium and plasma hormone profile in the peri-menopause and post-menopause. *Maturitas*, 8(4), 309-326.
- Tsutsumi, R., & Webster, N. J. (2009). GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction. *Endocrine journal*, 56(6), 729-737.
- Tucker, E. J., Grover, S. R., Bachelot, A., Touraine, P., & Sinclair, A. H. (2016). Premature ovarian insufficiency: new perspectives on genetic cause and phenotypic spectrum. *Endocrine reviews*, 37(6), 609-635.
- Tyler, S. L., & Woodall, G. M. (1982). Female health and gynecology: Across the lifespan. In *Female health and gynecology: across the lifespan* (pp. xii-370).
- Ushiroyama, T., Yoshikawa, M., Saeki, M., Okuda, K., & Sugimoto, O. (1989). Hypergonadotropinemia with estradiol secretion in peri-and postmenopausal period. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 68(2), 139-143.
- Van den Berg, M. H., Overbeek, A., Lambalk, C. B., Kaspers, G. J. L., Bresters, D., Van Den Heuvel-Eibrink, M. M., ... & DCOG LATER-VEVO study group. (2018). Long-term effects of childhood cancer treatment on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve. *Human Reproduction*, 33(8), 1474-1488.

Van Kasteren, Y. M., Hundscheid, R. D. L., Smits, A. P. T., Cremers, F. P. M., Van Zonneveld, P., & Braat, D. D. M. (1999). Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease?. *Human Reproduction*, 14(10), 2455-2459.

Van Look, P. F., Lothian, H., Hunter, W. M., Michie, E. A., & Baird, D. T. (1977). Hypothalamic-pituitary-ovarian function in perimenopausal women. *Clinical endocrinology*, 7(1), 13-31.

Varghese, F. P., & Brown, E. S. (2001). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in major depressive disorder: a brief primer for primary care physicians. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 3(4), 151.

Vujovic, S., Brincat, M., Erel, T., Gambacciani, M., Lambrinoudaki, I., Moen, M. H., ... & Rees, M. (2010). EMAS position statement: managing women with premature ovarian failure. *Maturitas*, 67(1), 91-93.

Wallace, R. B., Sherman, B. M., Bean, J. A., Treloar, A. E., & Schlabaugh, L. (1979). Probability of menopause with increasing duration of amenorrhea in middle-aged women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 135(8), 1021-1024.

Wang, C. F., & Yen, S. S. (1975). Direct evidence of estrogen modulation of pituitary sensitivity to luteinizing hormone-releasing factor during the menstrual cycle. *The Journal of Clinical Investigation*, 55(1), 201-204.

Wang, C. F., Lasley, B. L., Lein, A., & Yen, S. S. C. (1976). The functional changes of the pituitary gonadotrophs during the menstrual cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 42(4), 718-728.

Webber, L. J., Stubbs, S., Stark, J., Trew, G. H., Margara, R., Hardy, K., & Franks, S. (2003). Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *The Lancet*, 362(9389), 1017-1021.

Webber, L., Davies, M., Anderson, R., Bartlett, J., Braat, D., Cartwright, B., ... & Vermeulen, N. (2016). European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*, 31(5), 926-937.

Weiss, G., Skurnick, J. H., Goldsmith, L. T., Santoro, N. F., & Park, S. J. (2004). Menopause and hypothalamic-pituitary sensitivity to estrogen. *Jama*, 292(24), 2991-2996.

Woolf, P. D., Hamill, R. W., McDonald, J. V., Lee, L. A., & Kelly, M. (1985). Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 60(3), 444-450.

Wu, A. H., Pike, M. C., & Stram, D. O. (1999). Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(6), 529-534.

Xu, W. H., Matthews, C. E., Xiang, Y. B., Zheng, W., Ruan, Z. X., Cheng, J. R., ... & Shu, X. O. (2005). Effect of adiposity and fat distribution on endometrial cancer risk in Shanghai women. *American journal of epidemiology*, 161(10), 939-947.

Xu, W. H., Xiang, Y. B., Ruan, Z. X., Zheng, W., Cheng, J. R., Dai, Q., ... & Shu, X. O. (2004). Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *International journal of cancer*, 108(4), 613-619.

Yen, S. S. C., Llerena, L. A., Pearson, O. H., & Littell, A. S. (1970). Disappearance rates of endogenous follicle-stimulating hormone in serum following surgical hypophysectomy in man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 30(3), 325-329.

Young, E. A., & Korszun, A. (2002). The hypothalamic–pituitary–gonadal axis in mood disorders. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 31(1), 63-78.

Young, E. A., Midgley, A. R., Carlson, N. E., & Brown, M. B. (2000). Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Archives of general psychiatry*, 57(12), 1157-1162.

Zhang, C., Mumford, S. L., & Gaskins, A. J. (2009). Effect of daily fiber intake on reproductive function: the BioCycle Study.