



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية عاوم الطبيعة و الحياة

Département : **Biologie Animale.** قسم : **بيولوجيا الحيوان**

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie*

Intitulé :

La physiologie et la physiopathologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Présenté et soutenu par :

Bounaas Nedjma

Le : 27 /06/2018

Talbi Ferial

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mr K.LALAOUI.

Prof. Université Mentouri-Constantine

Rapporteur : Mme N. BOUBEKRI.

MC. Université Mentouri-Constantine

Examineurs : Y. ZOUAGHI

MC. Université Mentouri-Constantine

N. DEHILI

MAT. Université Mentouri-Constantine

Année universitaire
2017- 2018

Remerciements

*Avant tout, nous remercions "Allah" le tout puissant de nous avoir
donné
la santé, la force, le courage, la patience, la persistance et nous a
permis
d'exploiter les moyens disponibles à fin d'accomplir ce modeste travail.*

*Merci de
nous avoir éclairé le chemin de la réussite.
Nous adressons nos plus sincères remerciements à notre encadreur «
Madame Boubekri Nassima»
qui nous dirigées ce travail avec une grande
rigueur scientifique, sa patience, ses conseils, sa grande disponibilité
tout au
long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour le temps qu'il a bien
voulu nous
consacrer et sans lui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.*

*Nous exprimons nos profonds remerciements aux membres de jury qui
vont juger notre recherche :*

***Mr LAALAOUI** professeur à l'université de Constantine qui nous
fait l'honneur de présider ce jury.*

*Monsieur ZOUAGHI Youcef maitre de conférences et Madame DEHILI
Nedjwa maitre assistante à l'université de Constantine qui ont bien
voulu
examiner ce travail.*

*Nous souhaiterons également remercier nos professeurs de la faculté
des
sciences de la nature et de la vie pendant les cinq années du notre
parcours.*

Dédicace

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tous simplement que : Je dédie ce mémoire à :

A Ma tendre Mère Hayat : Tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

A Mon très cher Père Yacine : Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.

A mes chers frères : Med Housseem, Billel, Aymen, Mourad Vous avez toujours été présents pour les bons conseils. Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie professionnelle et personnelle. Veuillez trouver dans ce modeste travail ma reconnaissance pour tous vos efforts.

A mes chers beaux-parents.

A mes chère tantes : Souad et Nora Merci pour ton encouragement et ton aide

A mes très chère amies : Hafssa, Houda, Asma Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous Exprimer mon affection, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter.

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.

NEDJMA

Dédicace

*A la lumière de mes yeux et le bonheur de mon existence les plus chères et
les plus idéaux hommes et femmes dans ma vie
« Mon père **Kamel** et ma Mère **Hayet** » pour l'amour qu'ils m'ont porté et
pour leur soutien et conseils, m'ont donné confiance, courage et sécurité.
de ma grande affection et amour.*

*A mes chers sœurs : **Racha** et **Nada***

*Je souhaite pour faracha quel atteigne ce qu'elle souhaite, réalise ses rêves
au baccalauréat, et petit sœur à la maison Nadoucha Leur succès et
atteindre le sommet*

*A mon frère : **Aymene***

Que Dieu vous bénisse dans votre carrière médicale

*A ma grande mère **Djamila** mon grand-père **Aboud** Pour leur soutien à moi
dans mon école de carrière*

*A toute ma famille **Talbi** et **Yousfi** : sans exception: oncles,
Tantes, cousins et cousines.*

*A toute personne qui a participé de près ou de loin dans la réalisation de
ce travail et dont je n'ai pas mentionné les noms à traverses lignes ; je vous
dis tous*

A tous un grand Merci

Ferial

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... 1

Chapitre 1 :

1. L'hypothalamus..... 3

1.2. Définition..... 3

1.3. Anatomie de l'hypothalamus..... 5

1.4. Anatomie microscopique..... 6

1.5. Rôle de l'hypothalamus..... 7

2.2. Anatomie de l'hypophyse..... 8

2.3. Post hypophyse ou neurohypophyse..... 9

2.3.1. Hormones de la neurohypophyse..... 10

2.3.1.1. ADH (Anti-diuretichormon)..... 10

2.3.1.2. Ocytocine..... 13

2.4. Hypophyse antérieure..... 15

2.4.1. Hormones de l'hypophyse antérieure ou adénohypophys..... 16

2.4.1.1. L'hormone corticotrope (ACTH)..... 16

2.4.1.2. Prolactine..... 18

2.4.1.3. Hormone lutéinisante LH..... 20

2.4.1.4. Hormone de stimulation de follicule FSH..... 22

2.4.1.5. Hormone thyroïdienne TSH (thyrotrophic-releasing hormone)..... 24

2.4.1.6. Hormone de croissance GH ou somatotropine..... 25

Chapitre : 2

1. La glande thyroïde..... 27

1.2. Les hormones thyroïdiennes.....	29
1.2.1. Structure des hormones thyroïdiennes.....	29
1.2.2. La synthèse des hormones thyroïdiennes.....	30
1.2.3. Le transport plasmatique des hormones thyroïdiennes.....	31
1.2.4. Le catabolisme et l'élimination des hormones thyroïdiennes.....	32
1.3. Régulation de la fonction thyroïdienne.....	32
1.4. Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes.....	33
1.4.1. Sites d'actions nucléaires.....	34
1.4.2. Sites d'actions extra nucléaires.....	34
1.5. Les pathologies.....	36
1.5.1. Les hyperthyroïdies.....	37
1.5.2. L'hypothyroïdie.....	39
Chapitre 3 :	
1. Les glandes surrénales.....	40
1.2. Aspect, forme et dimension.....	40
1.3. Fonction des glandes surrénales.....	40
1.4. Physiologie des glucocorticoïdes.....	41
1.4.1. Biosynthèse.....	42
1.4.2. Transport.....	43
1.4.3. La Mode d'action.....	44
1.4.4. Régulation.....	44
1.4.5. Effets du cortisol.....	45
1.5. Physiopathologie des glandes surrénales	46
1.5.1. La maladie de cushing.....	46
1.5.2. La maladie d'Addison.....	49

Chapitre : 4

1. Les testicules.....	51
1.2. Structure interne.....	52
1.3. Types de cellules primaires.....	52
1.3.1. Au sein des tubules séminifères.....	52
1.3.2. Entre les tubules (cellules interstitielles).....	52
1.4. Spermatogenèse.....	52
1.5. L'axe hormonal de système reproducteur male.....	54
1.6. Pathologies.....	55
1.6.1. L'hypogonadisme hypogonadotrope masculin (Hypogonadisme secondaire).....	55
2. Les ovaires.....	57
2.1. Développement des follicules ovariens.....	58
2.2. Cytophysiologie.....	59
2.3. Pathologie.....	59
2.3.1. Kyste ovarien.....	59
2.4. Traitement.....	61
Conclusion.....	62
Résumé.....	63
Références.....	66

Liste des figures

Figure 1 : Localisation de l'hypothalamus dans le cerveau humain.....	4
Figure 2 : schéma de l'hypothalamus et de l'hypophyse dans le plan sagittal.....	5
Figure 3 : les noyaux hypothalamiques.....	6
Figure 4 : anatomie de l'hypophyse.....	8
Figure 5 : L'axe hypothalamo-neurohypophyse.....	9
Figure 6 : Structure chimique de l'ADH.....	10
Figure 7 : Mécanisme d'action de l'ADH.....	11
Figure 8 : Structure chimique de l'ocytocine.....	13
Figure 9 : Schéma récapitulatif des effets analgésiques prolongés de l'ocytocine sur les circuits nociceptifs de la moelle épinière.....	13
Figure 10 : L'axe hypothalamo-adénohypophyse.....	15
Figure 11 : La protéine POMC et ses divers produits de clivage peptidique.....	16
Figure 12 : Principales voies de signalisation mises en jeu par l'action de l'ACTH sur les cellules corticosurrénaliennes.....	17
Figure 13 : structure de la prolactine.....	18
Figure 14 : La cascade de messages intra-cellulaire impliquée lors de l'activation du récepteur de la prolactine.....	19
Figure 15 : Hormone lutéinisante LH.....	20
Figure 16 : Structure de FSH humaine dans le complexe avec FSHR humain.....	21
Figure 17 : Signalisation de FSH.....	22
Figure 18 : Voie de régulation de la synthèse d'hormone thyroïdienne.....	23
Figure 19 : Représentation schématique de l'axe somatotrope et de ses principales régulations.....	25
Figure 20 : La signalisation de l'hormone de croissance (GH) et les gènes cibles dans le foie.....	26
Figure 21 : La glande thyroïde.....	27
Figure 22 : Histologie de la glande thyroïde.....	27
Figure 23 : La structure des hormones thyroïdiennes et leurs précurseurs.....	29
Figure 24 : Les étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes.....	30

Figure 25: Axe Hypothalamo-Hypophyso-Thyroïdien de régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.....	32
Figure 26: L'action nucléaire de l'hormone thyroïdienne.....	33
Figure 27 : Symptômes cliniques de la maladie de Basedow.....	37
Figure 28 : Myxœdème du visage.....	39
Figure 29 : les glandes surrénales localisation des différentes zones.....	41
Figure 30 : La stéroïdogénèse.....	42
Figure 31 : principales étapes de la synthèse des corticostéroïdes.....	42
Figure 32 : La régulation de l'axe corticotrope.....	44
Figure 33 : Etiologies de l'hypercorticisme.....	47
Figure 34 : Signes et symptômes du syndrome de Cushing.....	48
Figure 35 : L'absence de rétrocontrôle négatif de la sécrétion d'ACTH.....	49
Figure 36 : anatomie de testicule humain.....	51
Figure 37 : la spermatogénèse.....	53
Figure 38 : diagramme de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.....	55
Figure 39 : Les causes de l'hypogonadisme secondaire.....	56
Figure 40 : Le système reproducteur féminin.....	57
Figure 41 : un ovaire normal et un ovaire polykystique.....	60

Liste des tableaux

Tableaux 1 : fonctions spécifique aux régions ou aux noyaux de l'hypothalamus.....7

Liste des abréviations

AC1/3 : Adenylyl Cyclase1/3

AC5/6 : Adenylyl Cyclase5/6

ACTH : Adrénocorticotrophine

ADH : Anti-Diurétique hormon

ADNc : Acide désoxyribonucléique Complémentaire

ALS : Acid-Labile Subunit

AMPC : Adénosine Monophosphate Cyclique

AQP-2 : Aquaporine 2

AVP : La Vasopressine

AVPB : Arginine Vasopressine

CBG : Cortisol Binding Globulin

CG : Cellules Germinales

CGP : Cellules germinales primordiales

CREBP: Centre for Research in Evidence-Based Practice

CREM: Responsive Élément Modulator

CRF: Corticotropin-Releasing Factor

CRH: Corticotropin-Releasing Hormone

CYP11: Cytochrome P450 Family 11 Subfamily A Polypeptide

D'IGFBP-3: Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 3

d'IGF-I hépatique: Insulin-Like Growth Factor-1

DHEA : Déhydroépiandrostérone

DIT : Di-Iodo-Tyrosine

Erk: Extracellular signal-regulated kinases

ERK1/2: Extra Cellular Signal-Regulated kinases

FSH: Hormone Folliculo-Stimulante

GABA: Gamma-Amino-Butyrique

GH: Growth Hormone

GMPc: Guanosine Monophosphate Cyclique

Gn GR : Grande Randonnée, Gymnastique Rythmique

GnRH : Hormone de Libération des Gonadotrophines Hypophysaires

GPCR : G Protein–Coupled receptor ou Récepteur Couplé aux Protéines G

HCG : L'hormone Chorionique Gonadotrope

HPO : Axe Hypothalamo-Hypophyso-Ovarien

ISL : Installation Progressive et Insidieuse

JAK2: Janus kinase 2

Kpb: Communist Party of Belarus

hGH-N: Human Growth Hormone Normal Gene

hGH-V: Human growth Hormone Variant

LH : Hormone Lutéinisante

LHCGR : Luteinizing Hormone/Choriogonadotropin Receptor

LHR : Lutéinisante hormon Récepteur

MAP kinases : Mitogen-Activated Protein Kinases

MAP kinases: Mitogen-Activated Protein Kinases

MC2R: Melanocortin 2 Receptor

MIT: Mono-Iodo-Tyrosine

MSH: Hormone Mélanotrope

NIS: The National Inpatient Sample

OXT: L'ocytocine

P38 MAPK: P38 Mitogen-Activated Protein Kinases

PDE2: Phosphodiesterase 2

PI3 Kinase: Phosphoinositide 3-Kinase

PIF: Prolactin Inhibiting Fatcor

PKA: Protéine Kinase A

PLA: Polylactic Acid

POMC : Pro-Opiomélanocortine

PRL : Prolactine

Récepteurs GABA : Récepteur Gamma-Amino Butyric Acid.

SC : Syndrome de Cushing

SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques

T3 : Triiodothyronine

T4 : Tétraiodothyronine ou Thyroxine

TBG : Thyroxine Binding Globulin

Tétrac : Tétraiodoacétique

Tg : La Thyroglobuline

TPL: a Thyroperoxydase

TRH: Thyrotropin Releasing Hormone

Triac : Acide Tri-Iodoacétique

Trp : Tryptophane

TR α : Thyroid Hormone Receptor Alpha

TR β : Thyroid Hormone Receptor Beta

TSH: Thyroid-Stimulating Hormone

TSPO: Translocator Protein

TTR : Transthyrétine

VO₂: Volume d'Oxygène

Liste des abréviations

AC1/3 : Adenylyl Cyclase1/3

AC5/6 : Adenylyl Cyclase5/6

ACTH : Adrénocorticotrophine

ADH : Anti-Diurétique hormon

ADNc : Acide désoxyribonucléique Complémentaire

ALS : Acid-Labile Subunit

AMPC : Adénosine Monophosphate Cyclique

AQP-2 : Aquaporine 2

AVP : La Vasopressine

AVPB : Arginine Vasopressine

CBG : Cortisol Binding Globulin

CG : Cellules Germinales

CGP : Cellules germinales primordiales

CREBP: Centre for Research in Evidence-Based Practice

CREM: Responsive Élément Modulator

CRF: Corticotropin-Releasing Factor

CRH: Corticotropin-Releasing Hormone

CYP11: Cytochrome P450 Family 11 Subfamily A Polypeptide

D'IGFBP-3: Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 3

d'IGF-I hépatique: Insulin-Like Growth Factor-1

DHEA : Déhydroépiandrostéone

DIT : Di-Iodo-Tyrosine

Erk: Extracellular signal-regulated kinases

ERK1/2: Extra Cellular Signal-Regulated kinases

FSH: Hormone Folliculo-Stimulante

GABA: Gamma-Amino-Butyrique

GH: Growth Hormone

GMPc: Guanosine Monophosphate Cyclique

Gn GR : Grande Randonnée, Gymnastique Rythmique

GnRH : Hormone de Libération des Gonadotrophines Hypophysaires

GPCR : G Protein–Coupled receptor ou Récepteur Couplé aux Protéines G

HCG : L'hormone Chorionique Gonadotrope

HPO : Axe Hypothalamo-Hypophyso-Ovarien

ISL : Installation Progressive et Insidieuse

JAK2: Janus kinase 2

Kpb: Communist Party of Belarus

hGH-N: Human Growth Hormone Normal Gene

hGH-V: Human growth Hormone Variant

LH : Hormone Lutéinisante

LHCGR : Luteinizing Hormone/Choriogonadotropin Receptor

LHR : Lutéinisante hormon Récepteur

MAP kinases : Mitogen-Activated Protein Kinases

MAP kinases: Mitogen-Activated Protein Kinases

MC2R: Melanocortin 2 Receptor

MIT: Mono-Iodo-Tyrosine

MSH: Hormone Mélanotrope

NIS: The National Inpatient Sample

OXT: L'ocytocine

P38 MAPK: P38 Mitogen-Activated Protein Kinases

PDE2: Phosphodiesterase 2

PI3 Kinase: Phosphoinositide 3-Kinase

PIF: Prolactin Inhibiting Fatcor

PKA: Protéine Kinase A

PLA: Polylactic Acid

POMC : Pro-Opiomélanocortine

PRL : Prolactine

Récepteurs GABA : Récepteur Gamma-Amino Butyric Acid.

SC : Syndrome de Cushing

SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques

T3 : Triiodothyronine

T4 : Tétraiodothyronine ou Thyroxine

TBG : Thyroxine Binding Globulin

Tétrac : Tétraiodoacétique

Tg : La Thyroglobuline

TPL: a Thyroperoxydase

TRH: Thyrotropin Releasing Hormone

Triac : Acide Tri-Iodoacétique

Trp : Tryptophane

TR α : Thyroid Hormone Receptor Alpha

TR β : Thyroid Hormone Receptor Beta

TSH: Thyroid-Stimulating Hormone

TSPO: Translocator Protein

TTR : Transthyrétine

VO₂ : Volume d'Oxygène

1. L'hypothalamus

L'hypothalamus est un groupe très important de neurones situés sous le thalamus à la base du cerveau formant la partie la plus ventrale du diencephale. Il est divisé en trois niveaux latéraux (médial, intermédiaire et latéral) et cinq niveaux caudo-rostral (mamillaire, postérieur, intermédiaire, antérieur et préoptique). Son rôle inclut les régulations neuroendocriniennes (noyaux arqués, paraventriculaires et supraoptiques), les régulations autonomes (cardio-respiratoire, thermorégulation, métabolique, digestive) et le traitement des comportements motivationnels comme le sexe, l'alimentation, la boisson, l'état de veille, l'agressivité. Il est également impliqué dans la modulation du nociception (Schmidt et al., 2007).

1.2. Définition

Une région du cerveau située sous le cortex et le cerveau qui régule de nombreuses fonctions importantes du corps et fabrique des hormones qui agissent sur la fonction hypophysaire (Schwab, 2009).

L'hypothalamus est une région du cerveau composée de nombreux petits noyaux aux fonctions diverses. Situé au-dessus du mésencéphale et au-dessous du thalamus. L'hypothalamus de la taille d'une amande et se trouve juste au-dessus du tronc cérébral. Tous les cerveaux de vertébrés ont un hypothalamus. Sa fonction principale est de maintenir l'homéostasie (stabilité de l'environnement interne) dans le corps (Courtney, 2015 ; Malone, 2017).

L'hypothalamus constitue le diencephale ventral. Le diencephale est une région embryonnaire du tube neural des vertébrés qui donne naissance à des structures postérieures du cerveau antérieur. En synthétisant et sécrétant des neurohormones, les noyaux de l'hypothalamus agissent comme un conduit entre les systèmes nerveux et endocrinien via l'hypophyse, régulant les fonctions homéostatiques telles que la faim, la soif, la température corporelle et les rythmes circadiens (figure 1) (Malone, 2017).

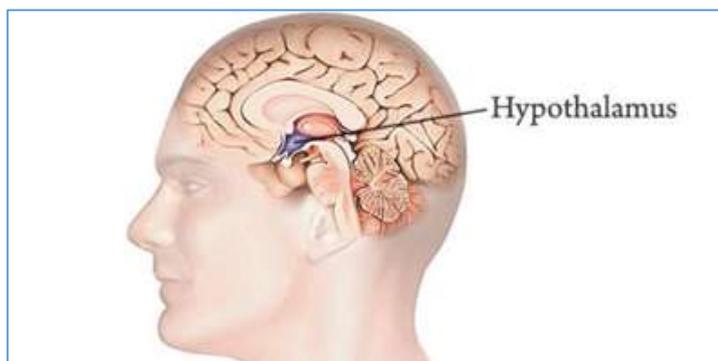


Figure 1 : Localisation de l'hypothalamus dans le cerveau humain (Coon et al., 2016).

1.3. Anatomie de l'hypothalamus

Hypothalamus, région du cerveau située sous le thalamus et constituant le plancher du troisième ventricule cérébral. Elle fait partie intégrante du cerveau. C'est une petite structure en forme de cône qui se projette vers le bas à partir du cerveau, se terminant par la tige pituitaire (infundibulaire), une connexion tubulaire à la glande pituitaire (Utiger, 2018). L'hypothalamus est généralement divisé de rostral à caudal en tiers. La partie rostrale, zone préoptique, se situe au-dessus du chiasma optique et comprend les noyaux préoptiques médian et ventrolatéral, les zones préoptique médiale et latérale et le noyau suprachiasmatique. La partie centrale est l'hypothalamus tuberculeux, et la tige pituitaire (infundibulum) émerge de la surface ventrale de cette région centrale. L'hypothalamus tuberculeux comprend les zones hypothalamiques antérieures et latérales et les noyaux dorsomédian, ventromédian, paraventriculaire, supraoptique et arqué. La partie postérieure de l'hypothalamus comprend les corps mamillaires et les zones au-dessus d'eux, tels que les noyaux tubéro-mammillaires, supra-mammillaires et hypothalamiques postérieurs (Clifford and Bradford, 2014).

La partie postérieure de l'hypothalamus, appelée l'éminence médiane, contient les terminaisons nerveuses de nombreuses cellules neurosécrétoires qui descendent par la tige infundibulaire dans la glande pituitaire. Les structures importantes adjacentes à l'éminence médiane de l'hypothalamus comprennent les corps mamillaires, le troisième ventricule et le chiasma optique (une partie du système visuel), au-dessus de l'hypothalamus est le thalamus (figure 2) (Utiger, 2018).

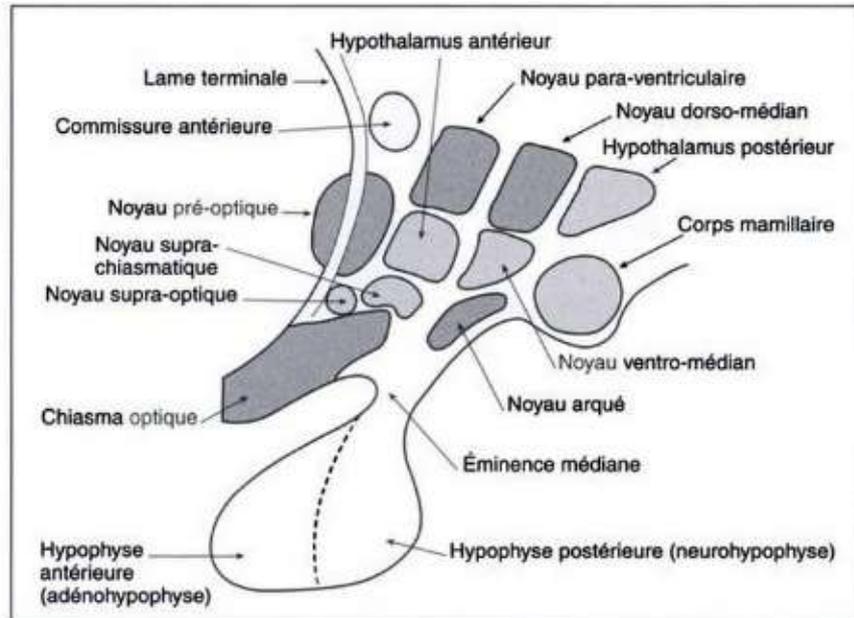


Figure 2 : schéma de l'hypothalamus et de l'hypophyse dans le plan sagittal (Pritchard et al., 2002).

1.4. Anatomie microscopique

Les noyaux de l'hypothalamus sont organisés en trois subdivisions suivantes :

- Région antérieure (ou chiasmatique), qui s'étend entre la lame terminale et le bord caudal du chiasma optique ;
- Région médiane (ou tubéreuse), qui passe à la colonne antérieure du fornix ;
- Région postérieure (ou mamillaire), qui s'étend aux corps mamilaires caudaux (Pritchard et al., 2002).

Hypothalamus antérieure est le premier centre de régulation de la température interne (figure 3) (Billat, 2017).

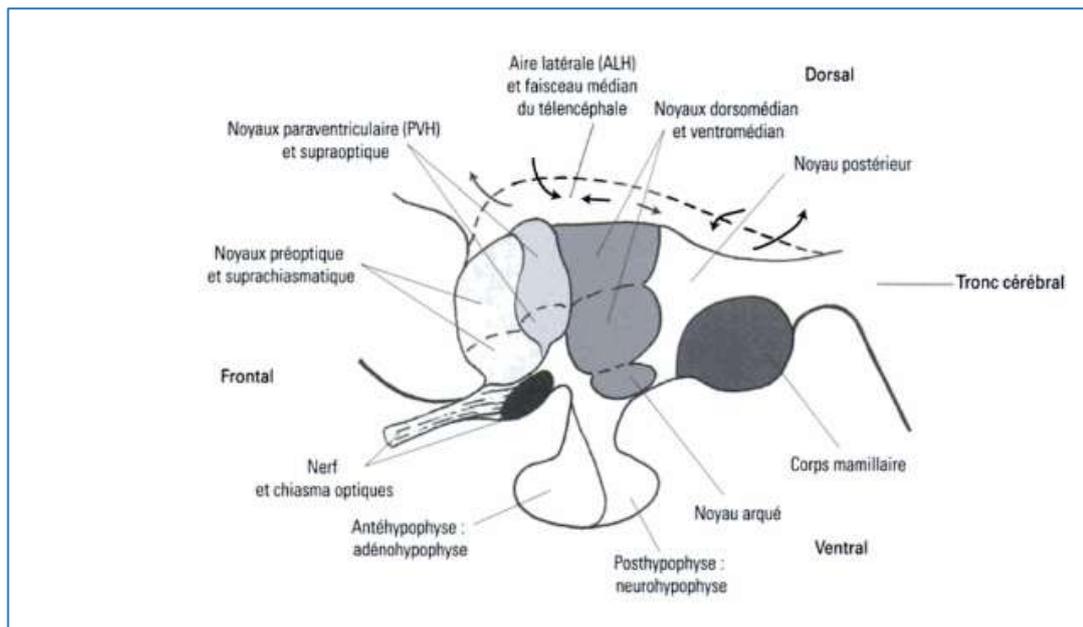


Figure 3 : les noyaux hypothalamiques (Orsini and Pellet, 2005).

1.5. Rôle de l'hypothalamus

L'hypothalamus contrôle le fonctionnement de l'hypophyse : il est celui qui donne les ordres. Les messagers entre l'hypothalamus et l'hypophyse sont des hormones qui stimulent ou inhibent l'activité de l'hypophyse.

L'hypothalamus sécrète deux types d'hormones :

- ✚ les hormones qui vont transiter dans la posthypophyse, ce sont l'ADH et l'ocytocine ;
- ✚ les hormones qui contrôlent la sécrétion de toutes les hormones antéhypophyse ; Ce rôle de contrôle est un rôle majeur de l'hypothalamus.

L'hypothalamus est le centre de coordination du système nerveux végétatif. Certaines fonctions sont spécifiques aux régions ou aux noyaux de l'hypothalamus. Le tableau ci-dessous donne un résumé (tableaux 1) (Nguyen, 1999 ; Mader, 2010 ; Schulte et al., 2016).

Tableaux 1 : fonctions spécifique aux régions ou aux noyaux de l'hypothalamus (Schulte et al., 2016).

Région ou noyau	Fonction
Région pré-optique antérieure	Maintien constant de la température (lésion : hypothermie centrale)
Région postérieure	Réactions aux changements de température (par exemple : transpiration ; lésion : hypothermie)
Région antérieure moyenne et postérieure	Stimulation : excitation du sympathique
Région para-ventriculaire et antérieure	Stimulation : excitation du parasympathique
Noyaux supra-optique et para-ventriculaire	Régulation de la concentration en eau (lésion : diabète insipide ; mais aussi perte de la notion de soif pour conséquence une hyponatrémie)
Noyaux antérieure	Régulation de la digestion
*partie médiale	*lésion : obésité
*partie latérale	*lésion : anorexie et amaigrissement

2. Hypophyse

2.1. Définition

L'hypophyse est une petite glande de la taille d'un raisin, suspendu par une tige à la partie inférieure de l'hypothalamus, ou elle nichée dans la selle turcique de l'os sphénoïde, elle est constituée de deux lobes :

- un lobe antérieure formé de tissu glandulaire l'adénohypophyse où l'antéhypophyse ;
- un lobe postérieure formé de tissu nerveux la neurohypophyse où posthypophyse (Marieb, 2008 ; Nguyen, 1999).

L'hypophyse sécrète au totale neuf hormones dont deux sont sécrété par la posthypophyse, les deux lobes hypophysaire n'ont pas la même origine embryologique et l'origine de leurs hormones respectives.

L'hypophyse appendue à la base de l'encéphale sous le plancher de troisième ventricule par une tige étroite (figure 4) (Lacolombe, 2015).

2.2. Anatomie de l'hypophyse

L'hypophyse appendue à la base de l'encéphale sous le plancher de troisième ventricule par une tige étroite (Lacolombe, 2015).

Est une glande ovoïde de 5 mm de haut, 10 mm d'avant arrière et 15 mm de large. Poids est de 0.60g environ, elle sépare des autres éléments de l'encéphale par une expansion de la dure-mère, la tente de l'hypophyse (Baulard, 1981).

Système porte hypothalamo-hypophysaire dans lequel le sang circule entre deux réseaux capillaires sans passer par le cœur. Ici, les artères hypophysaires supérieures donnent naissance au plexus primaire, un réseau de capillaires à la base de l'hypothalamus à partir duquel le sang passe dans les veines portes hypophysaires qui longent la face extrême de l'infundibulum. Dans adénohypophyse, les veines portes hypophysaires se subdivisent de nouveau pour former le plexus secondaire, un autre réseau de capillaires qui va se déverser dans les veines hypophysaires antérieures qui irriguent les tissus cibles de l'organisme. L'irrigation sanguine au niveau de la neurohypophyse est assurée par les artères hypophysaires inférieures qui se jettent dans le réseau capillaire du lobe postérieur ou en ressortent les veines hypophysaires postérieures se dirigeant dans les tissus cibles (Tortora and Grabowski, 2001).

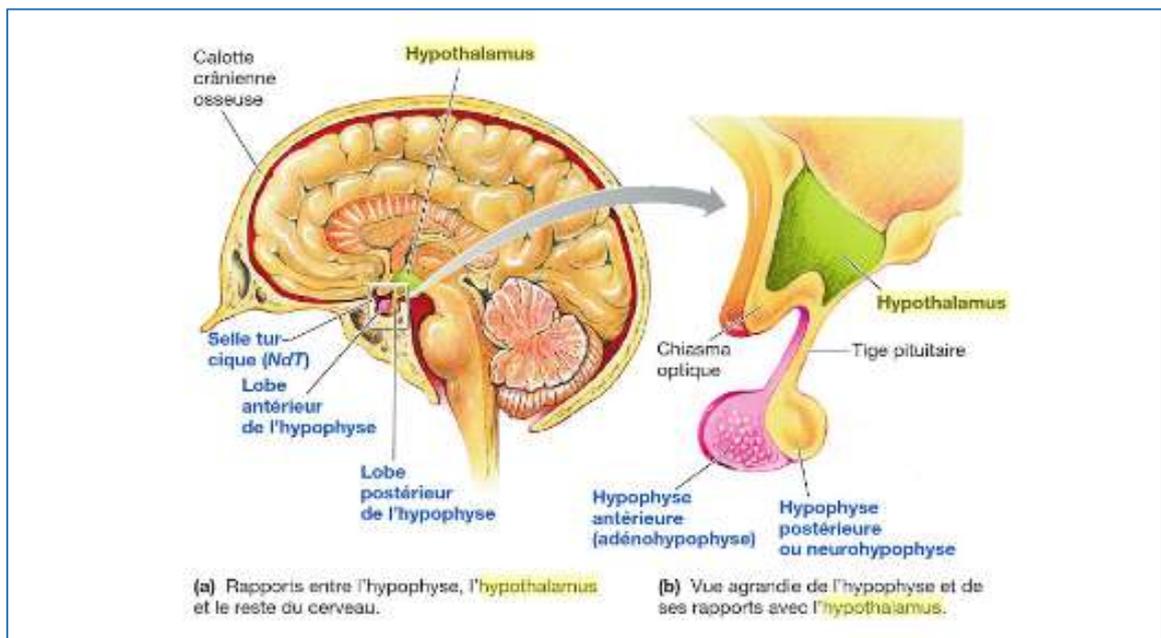


Figure 4 : anatomie de l'hypophyse (Sherwood, 2015).

2.3. Post hypophyse ou neurohypophyse

L'hypophyse postérieure plus petite, gris jaunâtre, arrondi, se prolonge en arrière par la tige pituitaire, longue 5mm, elle passe sous le chiasma optique et se continue avec la paroi du troisième ventricule. L'hypophyse antérieure appelé aussi la neurohypophyse constitue des axones dont les corps cellulaire sont situés dans les noyaux supraoptiques et para ventriculaire de l'hypothalamus et de cellules gliales de soutien appelées pituicytes. La neurohypophyse est composée de deux parties, le lobe neuronal et l'infundibulum et l'éminence médiane (figure 5) (Baulard, 1981 ; Kierszenbaum, 2006 ; Stevens and Lowe, 2006).

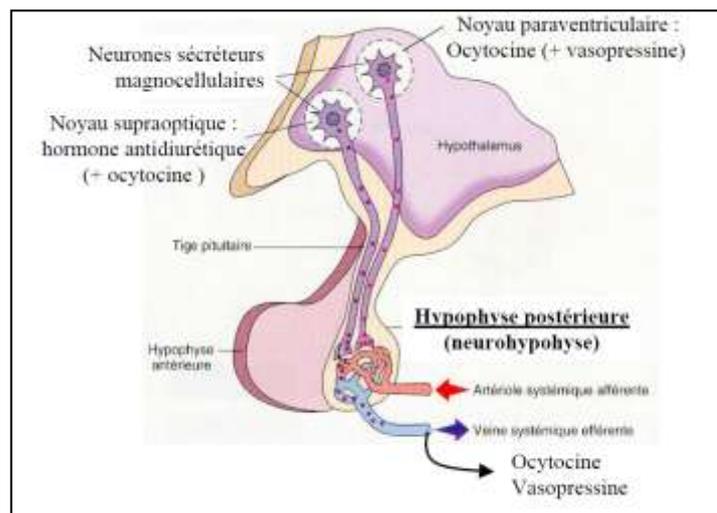


Figure 5 : L'axe hypothalamo-neurohypophyse (Nicolet-Barousse et al., 2001).

2.3.1. Hormones de la neurohypophyse

La neurohypophyse, constitué de prolongements de neurones et de gliocytes, n'est pas une glande endocrine, car elle ne fabrique pas les hormones peptidique qu'elle libère ; elle sert à stocker les hormones élaborés par les cellules neurosécrétoire de l'hypothalamus (Marieb, 2008).

La neurohypophyse sécrète deux hormones ; l'hormone antidiurétique(ADH), appelé vasopressine, et l'ocytocine ; ces deux hormones agissent directement sur des tissus non endocrinien (Young et al., 2006).

2.3.1.1. ADH (Anti-diuretic hormon)

L'hormone anti-diurétique (ADH), ou La vasopressine (AVP), est une hormone peptidique de 9 acides aminés très proche de l'ocytocine (Peter et al., 2017), synthétisée par les noyaux supra-optiques et para-ventriculaires de l'hypothalamus, de transport appelée neurophysine et libérée par l'hypophyse postérieure. Elle a principalement un rôle anti-diurétique au niveau du rein, où elle provoque une réabsorption d'eau via une action sur le segment distal du néphron lors d'une déshydratation corporelle. Son gène est AVP situé sur le chromosome 20 humain (figure 6) (Nicolet-Barousse et al., 2001; Mitra et al., 2011).

La libération de vasopressine par la neurohypophyse dans le sang est sous le contrôle de deux stimuli principaux :

- 1- Le stimulus le plus important est une augmentation de l'osmolalité plasmatique. Cette régulation s'exerce par des osmorécepteurs localisés dans l'hypothalamus.
- 2- La sécrétion de vasopressine est aussi stimulée par une réduction de la volémie et de la pression artérielle. Ces variations sont détectées par des volorécepteurs situés au niveau des oreillettes et des barorécepteurs carotidiens. L'hypovolémie, responsable d'une hypotension, provoque une sécrétion de vasopressine, tandis qu'une hypervolémie entraîne une baisse de sécrétion.

A la fin des années 70, il a été établi que les deux effets principaux de l'hormone – la vasoconstriction et l'antidiurèse - étaient médiés par des voies de signalisation cellulaire différentes : celle du calcium pour l'effet vasoconstricteur, et celle de l'AMPc pour l'effet antidiurétique. C'est en se basant sur ces critères que Michell proposa en 1979 de distinguer deux types de récepteurs de la vasopressine :

- les récepteurs de type 1, ou V1, impliqués dans la vasoconstriction,
- les récepteurs de type 2, ou V2, responsables de l'antidiurèse (Jublanc, 2004).

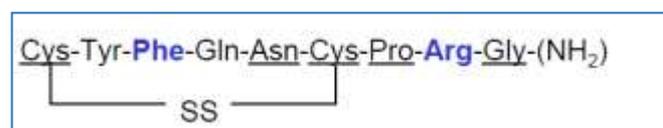


Figure 6 : Structure chimique de l'ADH (Hennen, 2001).

➤ Action rénale de l'ADH

La vasopressine, en se liant à son récepteur V2 basolatéral sur les cellules principales du canal collecteur, provoque l'insertion de canaux hydriques (aquaporine 2 ou AQP-2) dans la membrane luminale. La perméabilité à l'eau ainsi acquise, permet une réabsorption d'eau à la faveur du gradient osmotique créé par le segment tubulaire d'amont : le segment de dilution. Ce dernier en réabsorbant du NaCl sans eau, accumule des osmoles dans l'interstitium rénal et dilue le fluide tubulaire, délivré hypotonique au plasma au canal collecteur (figure 7) (Nicolet-Barousse et al., 2001).

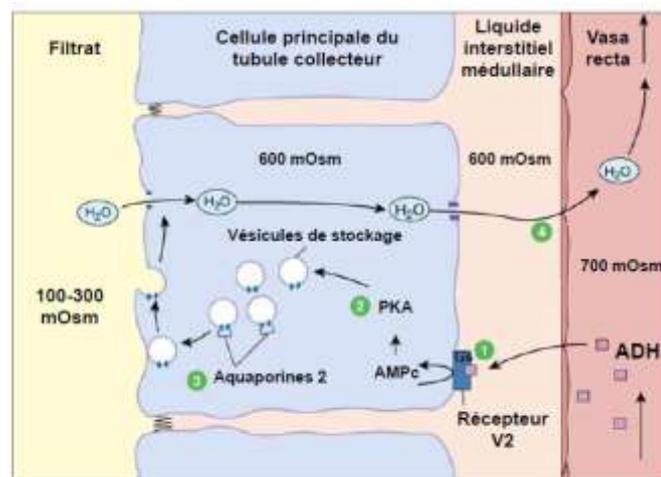


Figure 7 : Mécanisme d'action de l'ADH (Nicolet-Barousse et al., 2001).

➤ Pathologies de la vasopressine

Un déficit ou une inefficacité de la vasopressine aboutit à :

- 1- un diabète insipide (origine centrale ou néphrogénique) ;
- 2- une déshydratation ;
- 3- une sécrétion inappropriée de vasopressine entraîne une hyperhydratation (Martin et al., 2017).

✓ Diabète insipide d'origine centrale

Le diabète insipide central est caractérisé par une diminution de la libération d'hormone antidiurétique aboutissant à une polyurie de sévérité variable. Ce déficit en ADH peut être induit par les maladies atteignant l'un des sites concernés par la sécrétion d'ADH, les osmorécepteurs hypothalamiques, les noyaux supraoptiques ou paraventriculaires ou la portion supérieure du tractus optico-hypophysaire (Ballan et al., 2012).

Cliniquement les patients se présentent avec un syndrome polyuro-polydipsique. Certains éléments cliniques permettent de suggérer l'origine centrale à ce diabète insipide. Les patients avec un diabète insipide central ont un besoin constant d'eau alors que l'apport hydrique et le débit urinaire varient considérablement chez les buveurs d'eau compulsifs. La nycturie est fréquente au cours du diabète insipide central et au contraire rare chez les polydipsiques primitifs (Dequiedt, 2011).

✓ **Diabète insipide néphrogénique**

Le diabète insipide néphrogénique se caractérise par une diminution de la capacité de concentration urinaire résultant d'une résistance rénale à l'action de l'hormone antidiurétique. Cette anomalie peut refléter soit une résistance au niveau du site d'action de l'ADH dans le tube collecteur, soit une interférence avec le mécanisme de contre-courant lié par exemple à des lésions médullaires ou à une diminution de la réabsorption du chlorure de sodium dans les portions médullaires de la branche ascendante large de l'anse de Henlé (Morin et al., 2005).

2.3.1.2. Ocytocine

L'ocytocine (OXT) est une hormone neurohypophysaire qui est synthétisée dans les noyaux paraventriculaires et supraoptiques de l'hypothalamus. OXT attire actuellement beaucoup d'attention car il a été découvert qu'il régule diverses fonctions de comportement en particulier dans le contexte des interactions sociales. OXT est un élément clé dans la formation osseuse, la glycémie, la sexualité masculine, la différenciation cardiaque et la grossesse et il est donc important d'explorer davantage (Kontoangelos et al., 2013).

L'ocytocine est produite principalement dans l'hypothalamus, où elle est libérée dans le sang par l'hypophyse ou dans d'autres parties du cerveau et de la moelle épinière, où elle se lie aux récepteurs de l'ocytocine pour influencer le comportement et la physiologie (Tori De Angelis, 2008). L'ocytocine est une hormone connue depuis longtemps, principalement utilisée dans le domaine de la gynécologie. En dehors de ces effets bien définis, le rôle de l'ocytocine dans le contrôle de la réponse au stress ou du comportement et la régulation du métabolisme glucose / lipide semble être très intéressant, surtout chez les patients obèses (Altirriba Gutierrez et al., 2015).

L'ocytocine est un stimulant des contractions utérines (et un peu des fibres musculaires lisses vasculaires) et de la sécrétion lactée. C'est un peptide de 9 acides aminés (figure 8) (Cedric Viero et al., 2010), produit par les neurones du noyau para ventriculaire. Dans l'utérus, le

nombre de récepteurs à l'ocytocine augmente en fin de grossesse, rendant toute stimulation de plus en plus efficace. Les mouvements fœtaux et la pression sur le col utérin provoquent un stimulus nerveux vers l'hypothalamus qui synthétise et libère l'ocytocine, elle-même responsable de l'augmentation des contractions utérines. L'ocytocine provoque l'éjection du lait sécrété sous l'action de la prolactine, là aussi par rétro-activation, la succion déclenchant et activant le processus. L'ocytocine est Inhibée par l'absence des stimuli nerveux appropriés.

Les études de ces dernières années ont donc mis en évidence qu'en modifiant l'activité électrique des neurones, l'ocytocine pourrait influencer le fonctionnement cérébral et par conséquent notre comportement social.

L'action centrale de l'ocytocine résulte du signal transmis via l'activation de son récepteur couplé à une protéine G (Lise-Saive and Guedeney, 2010).

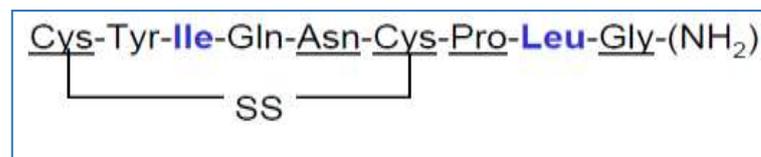


Figure 8 : Structure chimique de l'ocytocine (Hennen, 2001).

➤ Mode d'action d'ocytocine

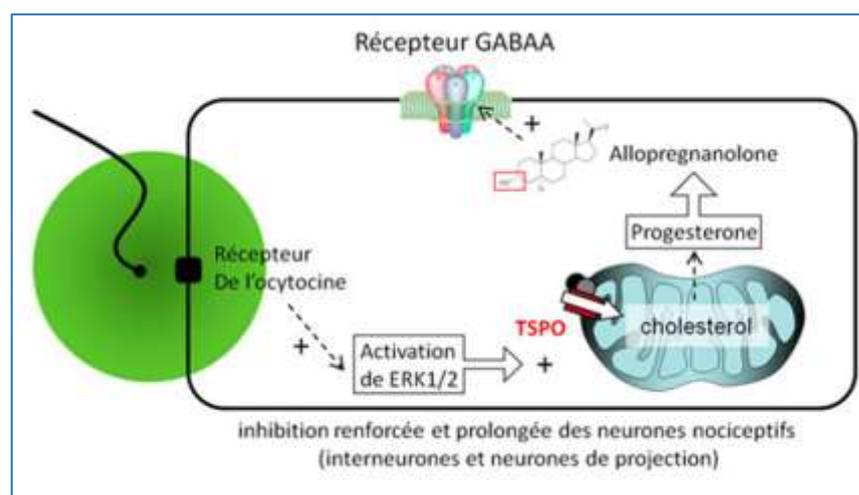


Figure 9 : Schéma récapitulatif des effets analgésiques prolongés de l'ocytocine sur les circuits nociceptifs de la moelle épinière (Juif et al., 2013).

L'activation tonique des récepteurs de l'ocytocine et de la voie des MAP kinases ERK1/2 dans les neurones des couches superficielles de la moelle épinière conduit à une production mitochondriale d'allopregnanolone qui augmente la fonction inhibitrice des récepteurs GABA de type A. Ce mécanisme implique l'incorporation de cholestérol par le complexe TSPO et d'une voie métabolique entraînant la production de neuroprogestérone et sa conversion en allopregnanolone. L'augmentation du contrôle inhibiteur GABA ergique sur les neurones relais de la moelle épinière réduit l'intensité des symptômes douloureux inflammatoire (figure 9) (Juif et al., 2013).

2.4. Hypophyse antérieure

L'hypophyse antérieure (L'adénohypophyse), d'origine épithéliale, comporte trois parties distinctes : Le lobe distal, le lobe intermédiaire et le lobe tubérale (Stevens and Lowe, 2006).

- Lobe antérieure plus volumineux, gris rose, concave en arrière (Baulard, 1981), appelé aussi pars distal représente la partie principale de la glande.
- Lobe tubérale ou pars tubérale qui remonte sur la face antérieure de la tige pituitaire (Baulard, 1981), enveloppe comme un manchon partiel ou totale, la tige infundibulaire un composant neuronal, ils constituent la tige pituitaire.
- Lobe intermédiaire ou pars intermédiaire et rudimentaire chez l'adulte, il s'agit d'une bande étroite séparent le lobe antérieure de la neurohypophyse (figure 10) (Kierszenbaum, 2006).

La vascularisation de l'hypophyse est caractérisée par un réseau porte, permettant à une veine issu d'un groupe de capillaires de se ramifier de nouveau pour redonner des capillaires, permettant ainsi une redistribution locale des neuromédiateurs (hormones de libération et d'inhibition) (Rochiccioli et al., 2001).

Les hormones sécrétées par l'antéhypophyse sont spécifiques de chaque axe sous l'influence de l'hypothalamus : TSH, ACTH, FSH, LH, Prolactine, MSH (Heffner, 2003).

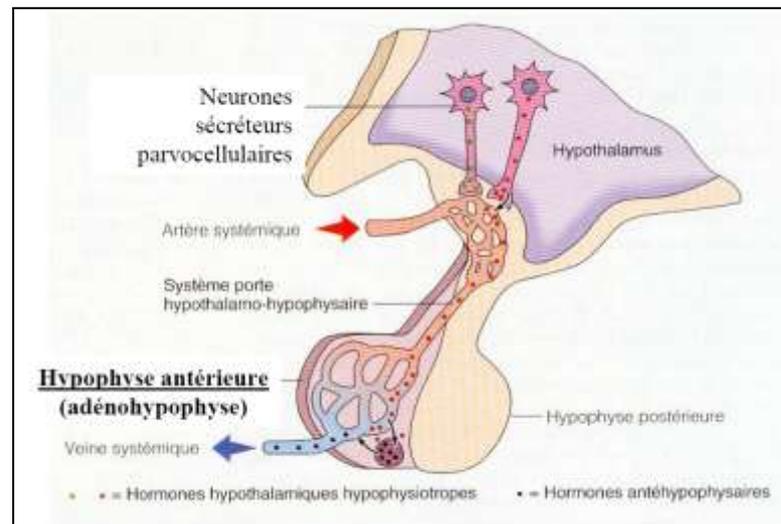


Figure 10 : L'axe hypothalamo-adénohypophysaire
(Nicolet-Barousse et al., 2001).

2.4.1. Hormones de l'hypophyse antérieure ou adénohypophyse

- **L'hormone corticotrope (ACTH) :** à un rôle essentiel est de stimuler la croissance et la synthèse d'hormones stéroïdes.
- **Hormone de croissance (GH) :** hormones qui stimule la croissance générale du corps et régiment certains aspects du métabolisme (Tortora and Drrickson, 2006). Elle est sécrétée de manière épisodique en réponse à des facteurs hypothalamiques et sa sécrétion est soumise à une rétro –inhibition une partie de la réservé circulante est liée à des protéines (Ganong et al., 2012).
- **Hormone thyroïdote TSH :** thyroïdote qui un rôle trophique pour la glande thyroïde et stimule la sécrétion d'hormone thyroïde (Sherwood, 2006).
- **Hormone folliculo- stimulante FSH :** hormone chez la femme stimule la maturation des follicules qu'ils se développent les follicules libèrent des œstrogènes et des ovules sont préparés par les testicules (Marieb, 2008).
- **Hormone lutéinisante LH :** est une gonadrophine (hormone qui agit sur les glandes sexuelles), de nature glycoprotéique, produite par l'antéhypophyse en réponse à la gonadotrophine releasing hormone (Gn GR) secrété par l'hypothalamus (Kubab et al., 2015).
- **Prolactine PRL :** est une hormone protéique, élaborée par les cellules prolactines son seul effet est la stimulation de lactation (Marieb and Hoehn, 2014).

2.4.1.1. L'hormone corticotrope (ACTH)

L'ACTH est une hormone peptidique, composée de 39 acides aminés, libérée par le lobe antérieur de l'hypophyse. Elle provient d'un grand peptide précurseur, la pro-opiomélanocortine (POMC) suite à des clivages protéolytiques (Monassier, 2006).

L'hormone corticotrope (ACTH) à un rôle essentiel est de stimuler la croissance et la synthèse d'hormones stéroïdes dans les zones fasciculée et réticulée du cortex surrénalien. La zone glomérulée est sous le contrôle de l'angiotensine 2, les effets de l'ACTH sur le cortex sont médiés par AMPc (Kierszenbaum, 2006).

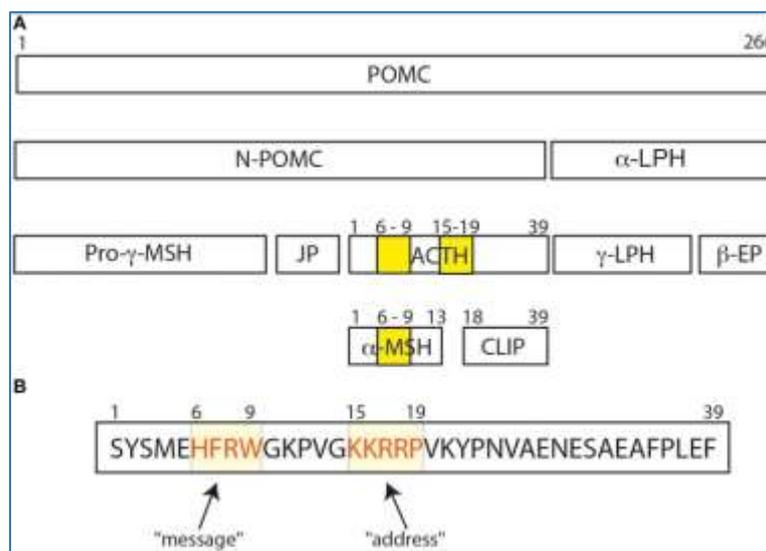


Figure 11 : (A) La protéine POMC et ses divers produits de clivage peptidique : les bandes jaunes correspondent aux séquences d'acides aminés His6Phe7Arg8Trp9 et Lys15Lys16Arg17Arg18Pro19. His6Phe7Arg8Trp9 est important pour la liaison et la transduction du signal de l' α -MSH. (B) La séquence His6Phe7Arg8Trp9 est importante pour la transduction du signal de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et pour la liaison de l'ACTH au récepteur de la mélanocortine 2 (MC2R), et a été appelée la séquence "message". Les acides aminés Lys15Lys16Arg17Arg18Pro19 ont été initialement définis comme la séquence "adresse" séquenallowing ACTH spécifique à MC2R (Ghaddhab et al., 2017).

✚ Mode d'action

L'ACTH induit une production d'AMPc via la protéine Gs et l'activation séquentielle de plusieurs adénylylcyclases, celles insensibles au Ca^{2+} (AC5/6), sensibles au Ca^{2+} (AC1/3) et celles activées par les sous-unités β g des protéines G. L'AMPc généré active la protéine kinase A qui phosphoryle les canaux calciques de type L et permet un influx de Ca^{2+} . Parallèlement, la production de GMPc entraîne une inhibition de l'activité de la phosphodiesterase PDE2. Ces actions combinées expliquent l'accumulation importante d'AMPc. D'autres voies sont mobilisées, comme les voies des phospholipases A2 et C (figure11) (Mlinar et al., 1993; Gallo Payet, 2003).

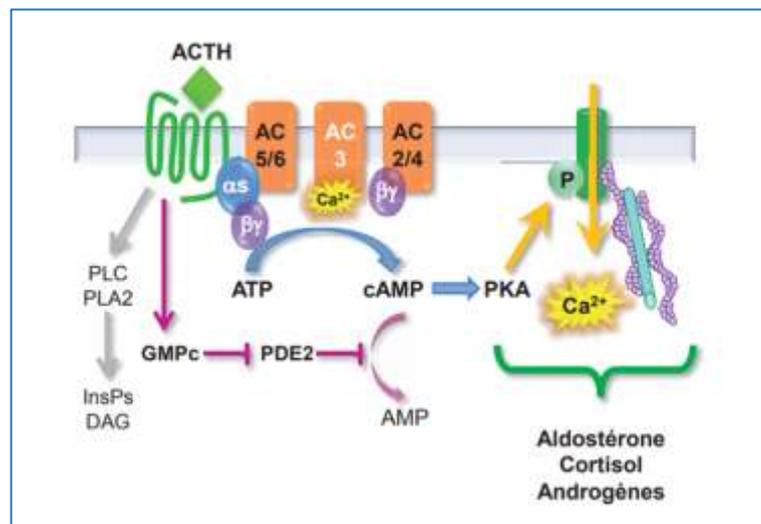


Figure 12 : Principales voies de signalisation mises en jeu par l'action de l'ACTH sur les cellules corticosurrénaliennes (Gallo Payet, 2003).

2.4.1.2. Prolactine

C'est une hormone polypeptidique, synthétisée majoritairement par l'hypophyse chez tous les vertébrés. Chez l'homme, la PRL se compose de 199 acides aminés pour une masse moléculaire de 23 kDa, et sa structure tridimensionnelle est constituée de 4 hélices alpha anti-parallèles. La forme biologiquement active est monomérique (figure 13) (Goffin et al., 2000).

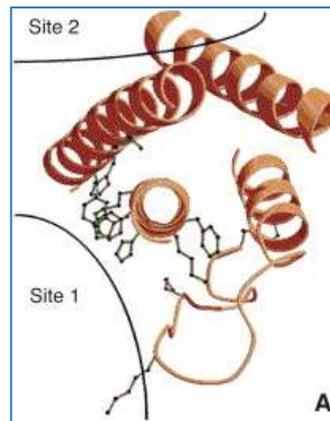


Figure 13 : structure de la prolactine (Touraine and Goffin, 2005).

✚ Fonction

La prolactine, hormone de la lactation par excellence. Elle est formée dans le lobe antérieur de l'hypophyse et stimule la croissance et la différenciation des glandes mammaires ainsi que la production de lait. Elle n'inhibe pas la sécrétion basale de gonadotrophines (LH et FSH), mais bloque leur sécrétion pulsatile. Par ailleurs, elle diminue la prise cellulaire de glucose et la réponse immunitaire.

La prolactine joue un rôle très important dans la production de lait. Son éjection lors de l'allaitement nécessite une autre hormone, l'ocytocine (Silbernagl and Lang, 2000 ; Touraine et Goffin, 2005 ; Calas et al., 2016).

Pour la prolactine, plus de 85 actions biologiques ont été décrites. Ces actions peuvent être classées en sept catégories :

- 1) actions associées à l'équilibre de l'eau et des électrolytes;
- 2) effets sur la croissance et le développement ;
- 3) action sur les fonctions de reproduction ;
- 4) effets métaboliques ;
- 5) effets sur le comportement ;
- 6) fonction d'immunorégulation ;
- 7) action sur l'ectoderme et la peau (Kelly et al., 1990).

✚ Sécrétion

La particularité de la prolactine par rapport aux autres hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire réside dans le fait qu'elle possède une sécrétion basale modulée par un contrôle hypothalamique majoritairement inhibiteur. Il est exercé par la dopamine. Celle-ci, libérée par les neuronestubéro-infundibulaires, se fixe sur les récepteurs D2 des cellules lactotropes et induit

une inhibition de la synthèse et de la sécrétion de la prolactine par l'intermédiaire d'une inhibition de la transcription du gène de la prolactine (Besnarda et al., 2013).

La sécrétion de prolactine est contrôlée par plusieurs hormones hypothalamique, la PIF ou (Prolactin Inhibiting Factor), identifié comme étant la dopamine, inhibe la sécrétion de prolactine de même que l'acide gamma-amino-butérique (GABA) (Calas et al., 2016).

✚ Mécanisme d'action de prolactine

La fixation de la prolactine sur le domaine extracellulaire de son récepteur s'appelle l'activation du récepteur. Cela entraîne une dimérisation de ce récepteur avec un autre récepteur à la prolactine formant ainsi un homodimère. Interviennent ensuite de nombreuses kinases en intracellulaire dont on peut citer les principales : La kinase JAK2 et les MAP kinases. Cette cascade de réaction conduit à l'activation de gènes cible à l'origine de nombreuses réactions biologiques (figure 14) (Lelièvre, 2014).

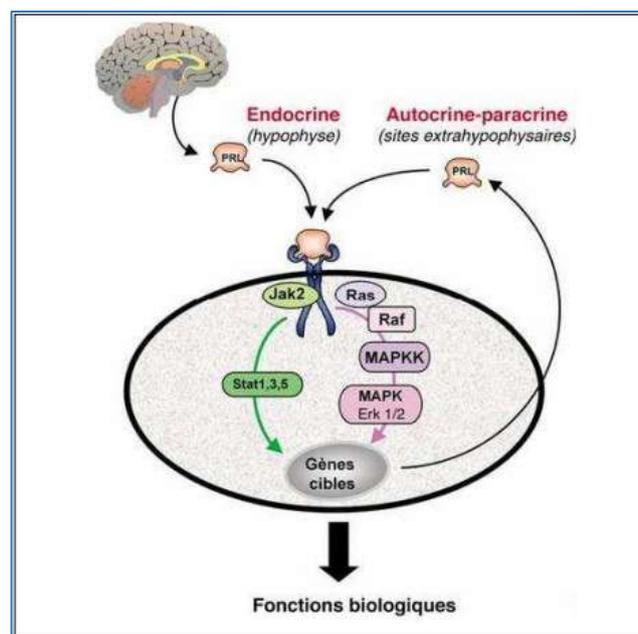


Figure 14 : La cascade de messages intracellulaire impliquée lors de l'activation du récepteur de la prolactine (Lelièvre, 2014).

2.4.1.3. Hormone lutéinisante LH

La LH intègre une famille d'hormones glycoprotéiques, caractérisées par une sous-unité alpha commune et une sous-unité bêta, spécifique de son action biologique. Elle active le récepteur LHCGR, qui est commun à la LH mais aussi à la hCG. Lorsque les deux sous unités alpha et bêta sont assemblées (Gonzalo Valdes-Socin t al 2017). la LH sont sécrétées par l'hypophyse, cette sécrétion, faible durant l'enfance, augmente à l'adolescence, période durant laquelle un accroît sèment de la fréquence des pics et de leur amplitude est noté (Pillon, 2012).

L'hormone lutéinisante (LH) est importante hormone qui régule la fonction gonadique chez les mammifères et régule à son tour changements physiologiques de statut pendant le cycle œstral. La fonction de LH est médiée par le récepteur de l'hormone lutéinisante (LHR) (figure 15) (Wang et al., 2012).

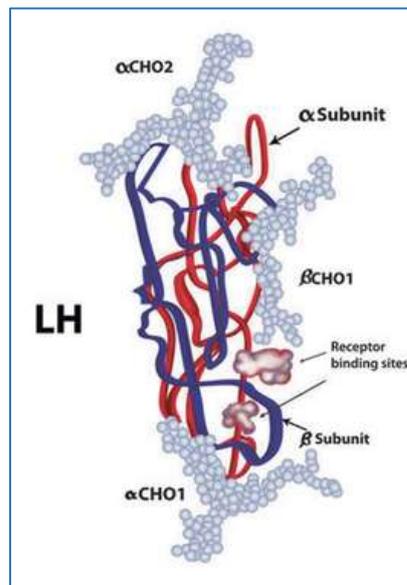


Figure 15 : Hormone lutéinisante LH (Esteves and Alviggi, 2015)

✚ Le récepteur de LH

Le récepteur de l'hormone lutéinisante (LH) est le premier d'une nouvelle famille d'utilisateurs à sept segments membranaires couplés aux protéines G dont l'ADNc a été cloné. Les gènes des récepteurs de la LH et de la FSH sont de très grande taille (> 70 kpb) et sont tous deux localisés au niveau du chromosome 2p21, ce qui évoque un mécanisme de duplication génique (Misrahi et al., 1999).

✚ Action

Les actions cellulaires de LH sont principalement des médias l'hormone lutéinisante / récepteur de la choriogonadotropine (LHCGR), possède des caractéristiques typiques des récepteurs qui interagissent avec les protéines G, y compris un domaine cellulaire, sept domaines transmembranaires, et une hormone extracellulaire-domaine de liaison (Dufau et al., 1995).

Comme LH interagit avec LHR, il influence diverses activités telles que la stéroïdogénèse, la croissance folliculaire, la maturation ovocytaire, l'ovulation et la formation du corps jaune, qui sont essentielles pour fonction reproductrice des femelles (Hyttel et al., 1997). Par conséquent, dans des conditions physiologiques, l'apparition de LHR sur les cellules de la granulosa est fondamental pour la folliculogénèse de l'acquisition de la dominance folliculaire jusqu'à l'ovulation (Ginther et al., 2001; Barros et al., 2010).

2.4.1.4. Hormone de stimulation de follicule FSH

✚ Origine

L'hormone folliculostimulante (FSH) est l'une des deux gonadotrophines hypophysaires impliquées dans la régulation de la fonction gonadique. Structuellement, cette gonadotrophine est un hétérodimère composé de deux sous-unités α et β associées contenant plusieurs résidus oligosaccharidiques hétérogènes (figure 16).

Le (FSH), l'un des signaux principaux produits par la glande pituitaire antérieure, est impliquée dans la régulation de plusieurs processus reproductifs essentiels se produisant au niveau gonadique. L'événement initial dans l'action des hormones glycoprotéiques est la liaison à des récepteurs hautement spécifiques situés dans la membrane de la cellule cible (Ji et al., 1995).

Le récepteur (FSHR) appartient à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) (Chappel et al., 1983 ; Simoni et al., 1997 ; Ulloa-Aguirre and Conn, 1998).

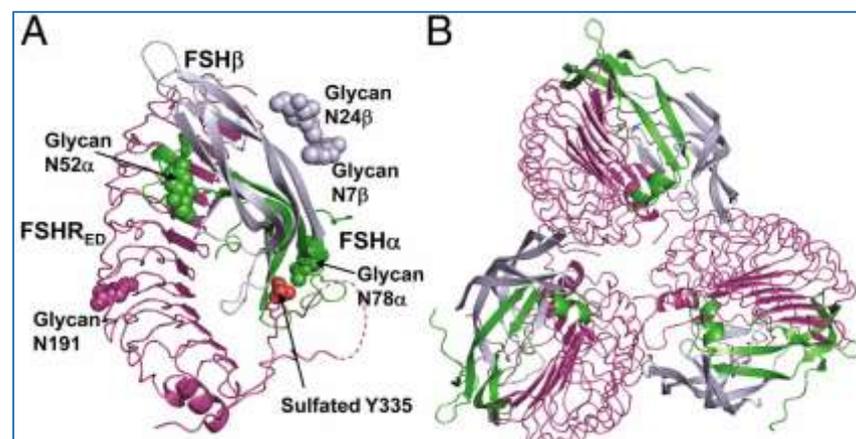


Figure 16 : Structure de FSH humaine dans le complexe avec FSHR humain (Jiang et al., 2012).

✚ Synthèse et sécrétion

La FSH et la LH sont synthétisées dans les mêmes cellules de l'hypophyse, la gonadotrophine (Pierce and Parsons, 1981 ; Bousfield et al., 1994).

La synthèse et la sécrétion des hormones gonadotropes implique la coordination de la transduction du signal, l'expression des gènes, la traduction des protéines, le repliement et la modification post-traductionnelle et finalement la sécrétion (Bousfield and Dias, 2011).

L'hormone folliculostimulante (FSH) est un régulateur essentiel de la fonction gonadique et de la fertilité. Les mutations de perte de fonction dans le FSH β / Fshb gène provoquer un hypogonadisme hypo gonadotrope chez l'homme et la souris (Fortin et al., 2014).

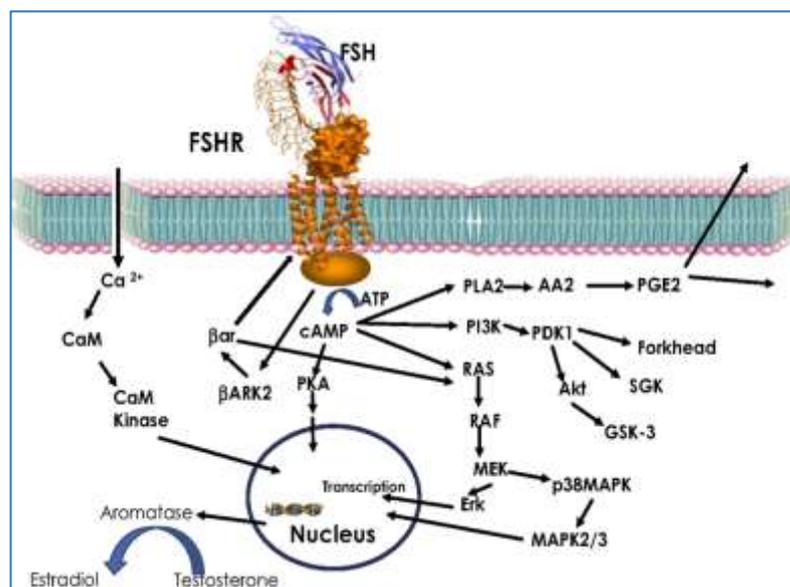


Figure 17 : Signalisation de FSH (Nataraja et al., 2015).

L'activation de FSHR par FSH conduit à une augmentation de l'AMPc intracellulaire à travers la Gs-adénylate cyclase. Augmentation de l'AMPc conduit à l'activation PKA, qui régule l'expression de plusieurs gènes par la phosphorylation de facteurs de transcription comme CREBP. La FSH provoque également une augmentation de Ca²⁺ par dépolarisation des canaux calciques. Augmentation Ca²⁺ peut réguler la calmoduline kinase, conduisant à la modulation des effecteurs en aval. En plus de l'AMPc, la FSH a également montré qu'elle modulait les voies PLA, Erk, p38 MAPK et PI3Kinase. FSHR activé est phosphorylé par BARK, qui à son tour recrute β -arrestine au récepteur et conduire à la régulation à la baisse de FSHR, en outre, β -arrestine indépendamment peut activer la voie (figure 17) (Nataraja et al., 2015).

2.4.1.5. Hormone thyroïdienne TSH (thyrotrophic- stimulating hormone)

L'hormone thyroïdienne ou TSH (thyroid-stimulating hormone) est une glycoprotéine contenant 211 acide aminé elle est formée de 2 sous-unités appelées α et β , d'origine hypophysaire qui contrôle la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes (Beck –peccozand L-Persani, 2005).

✚ Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes

La synthèse de l'hormone thyroïdienne est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire. La synthèse de T₄ dans la thyroïde est activée par l'hormone hypophysaire TSH (Shupnik et al., 1985). La production de TSH est elle-même stimulée par la TRH (Thyrotropine Releasing Hormone) d'origine hypothalamique (figure 18) (Koller et al., 1987).

- T₄ (4 atomes d'iode) : C'est une pro-hormone, elle a une durée de vie d'environ une semaine.
- T₃ (3 atomes d'iode) : elle est biologiquement active, il existe également la rT₃ (reverseT₃) qui est une hormone inactive de durée de vie beaucoup plus courte (24h) (Gaborit, 2014).

La synthèse de la T₄ par la thyroïde est régulée par un axe hypothalamo-hypophysaire, la T₄ est ensuite clivée en T₃ notamment par les déiodases du foie (Kress, 2007).

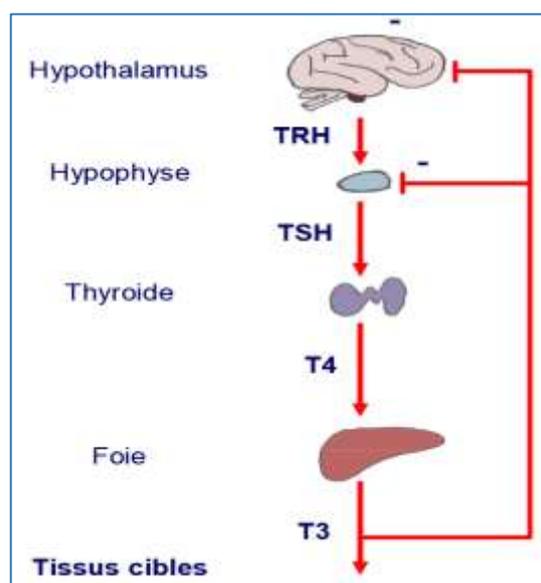


Figure 18 : Voie de régulation de la synthèse d'hormone thyroïdienne (Kress, 2007).

2.4.1.6. Hormone de croissance GH ou somatotropine

L'hormone de croissance humaine (GH) ou somatotropine est un polypeptide dont le gène *hGH-N* (N : normal) est situé sur le chromosome 17, de même que le gène *hGH-V* (V : variant) exprimé dans le placenta. Les transcrits du gène *hGH-N* donnent naissance à deux ARN ms qui codent pour deux protéines, l'une de 22 kDa, composée de 191 acides aminés, l'autre de 20 kDa à laquelle manquent les acides aminés 32 à 46. Produite par les cellules somatotropes du lobe antérieur de l'hypophyse (Lahlou and Roger, 2002).

Cette hormone est anabolisante elle produit des effets métaboliques et stimule la croissance, est une des hormones essentielles du complexe galactopoiétique hypophysaire permettant de maintenir une lactation établie chez le ruminant.

La forme hypophysaire GH prédominante est un peptide pur à chaîne unique de 191 acides aminés avec deux ponts disulfure intramoléculaires (Bittar and Bittar, 1997 ; Marieb and Hoehn, 2015).

Biosynthèse

La GH est synthétisée, stockée et libérée par les cellules somatotropes du lobe antérieur de l'hypophyse. La GH est synthétisée par les cellules somatotropes sous la forme d'une pré-hormone contenant un peptide signal hydrophobe de 26 acides aminés l'extrémité N-terminale qui est supprimé lors de la sécrétion (Seeburg, 1982).

Mode d'action

La première étape de l'action d'une hormone polypeptidique comme l'hormone de croissance (GH) est la liaison à des récepteurs spécifiques localisés dans la membrane des cellules cibles ; c'est le début d'une série d'événements qui permettent à l'hormone d'agir sur le métabolisme cellulaire (Postel-Vinay et al., 1987). La distribution cellulaire de ces récepteurs est très vaste, mais leur nombre est faible dans la plupart des tissus, le foie contenant la majorité.

La sécrétion de l'hGH est spontanément discontinue, de type pulsatile, avec des pics principalement nocturnes liés aux différents stades de sommeil, mais aussi des pics diurnes dont certains sont liés aux repas, à l'effort musculaire et au stress (Bayle et al., 2004). hGH est sécrété de manière épisodique selon un rythme ultradien en réponse aux neuropeptides de l'hypothalamus GHRH (somatolibérine) et SRIH (somatostatine), elle agit principalement sur la synthèse et la libération d'IGF-I hépatique, d'IGFBP-3 (IGF bindingprotein-3) et d'ALS (acid-labile subunit) qui augmentent la demi-vie de l'IGF-I circulante (figure 19) (Kappeler et al., 2006).

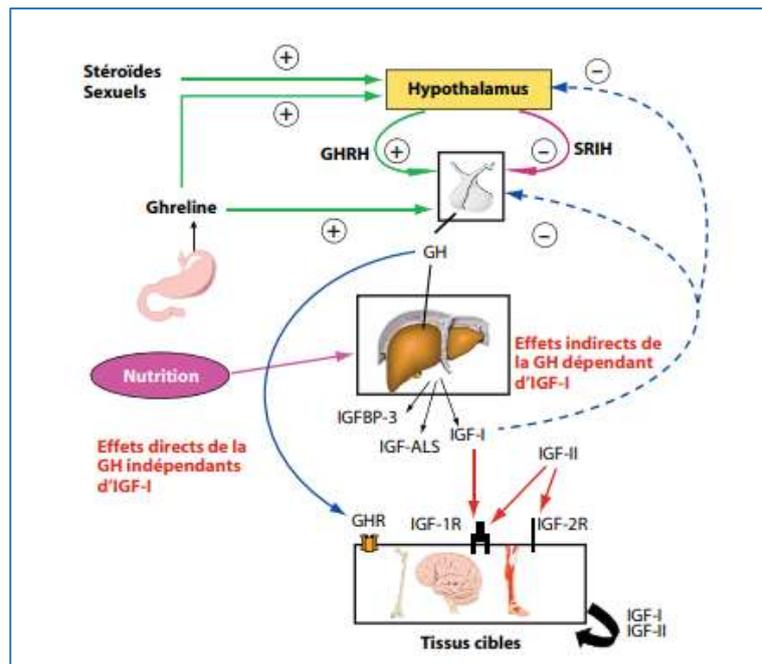


Figure 19 : Représentation schématique de l'axe somatotrope et de ses principales régulations (Netchine et al., 2011).

Après formation du complexe hormone -récepteur, la transmission du signal passe par au moins deux voies :

- celle initiée par l'autophosphorylation de la tyrosine protéine kinase JAK2 conduisant à la phosphorylation des MAP-kinases puis de la 56-kinase ribosomique.
- celle des phospho-inositides et de la protéine kinase C, Ces signaux aboutissent à l'activation de gènes très variés, codant pour des facteurs de transcriptions, des hormones (principalement le facteur de croissance (IGF-1), des récepteurs hormonaux, des enzymes, des protéines plasmatiques (Le Cam and Le Graverend, 1993).

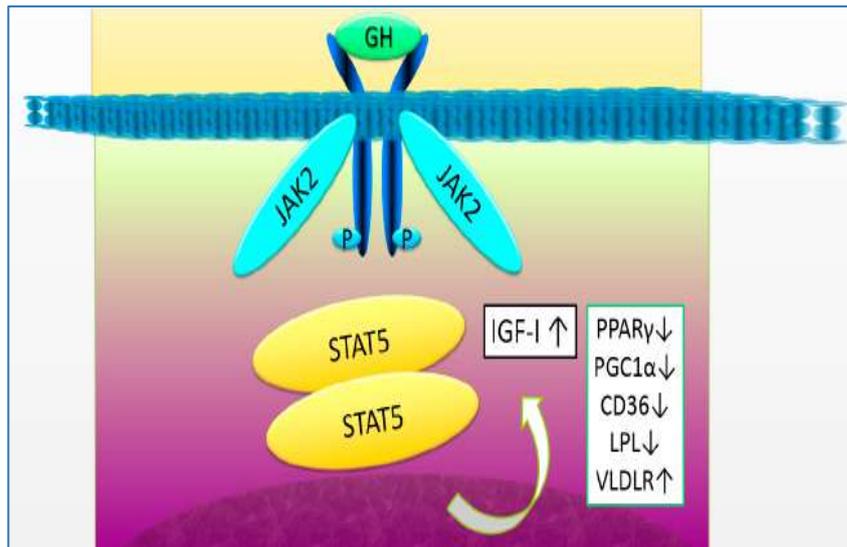


Figure 20 : La signalisation de l'hormone de croissance (GH) et les gènes cibles dans le foie (Yutaka, 2017).

- La GH génère de l'IGF-I sur divers tissus cibles de manière autocrine et paracrine (Liu et al., 2000), la GH joue un rôle important dans prolifération et / ou la capacité anti-apoptotique des hépatocytes (Ekberg et al., 1992 ; Pennisi et al., 2004).
- Dans la signalisation en aval du récepteur de la GH, déficientes en JAK2 spécifiques du foie (JAK2L) ont également développé une stéatose hépatique (figure 20) (Sos et al., 2011).

1. La glande thyroïde

La thyroïde est une glande exclusivement endocrine qui sécrète principalement les hormones thyroïdiennes iodées mais également la calcitonine, hormone anti-hypercalcémies.

D'un point de vue anatomique, la thyroïde est située dans la région cervicale crâniale. Elle est formée de deux lobes reliés entre eux par un isthme, ventralement aux premiers anneaux cartilagineux de la trachée. La thyroïde possède une très riche vascularisation (figure 21) (Gémeau, 2010).

D'un point de vue histologique, elle est composée d'une capsule et d'un parenchyme glandulaire. Le parenchyme thyroïdien renferme de nombreuses vésicules. Elles sont sphériques et formées d'une assise de cellules limitant une cavité centrale remplie de colloïde formant l'espace vésiculaire, lieu de stockage des hormones thyroïdiennes (Senarat et al., 2016).

L'épithélium des vésicules comporte deux types de cellules. Les plus nombreuses, les cellules vésiculaires, cellules thyroïdiennes ou thyrocytes, participent activement à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Les cellules paravésiculaires ou cellules claires ou cellules C, moins nombreuses, sécrètent la calcitonine (Mohamed and Elnegris, 2015).

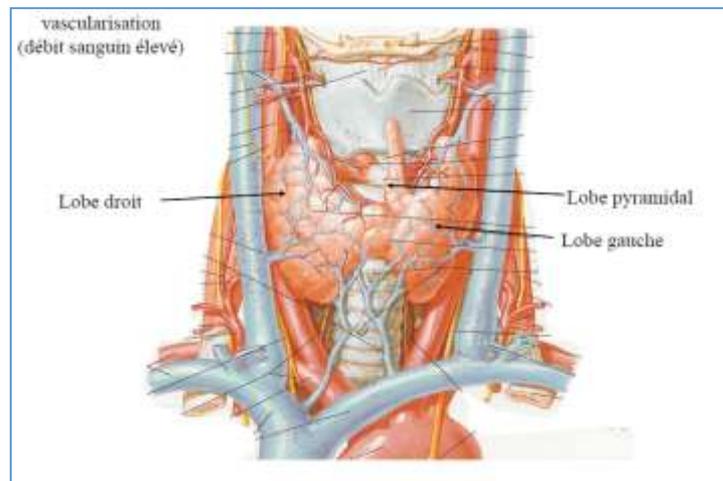


Figure 21 : La glande thyroïde (Martinez, 2017).

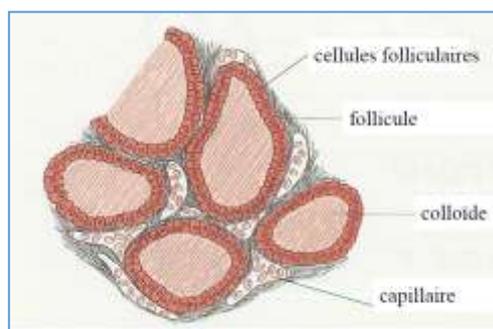


Figure 22 : Histologie de la glande thyroïde (Kahal et al., 2017).

- **Les follicules** sont de taille très variables, selon qu'ils sont au repos (200 – 500 micromètres) ou en activité (30 à 50 micromètres).
- **Des cellules folliculaires (thyrocytes)** : de forme aplatie traduisent un état d'inactivité, tandis qu'une forme cubique s'observe pour une activité fonctionnelle moyenne avec sécrétion de colloïde. Une forme cylindrique, plus rare, indique, quant à elle, une résorption accrue de Thyroglobuline (depuis le colloïde) et une excrétion d'hormone active dans le sang. Les thyrocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes, représentent plus de 99 % des cellules de la glande (Rassel, 1974).
- **Le noyau cellulaire** est en position centrale dans une cellule au repos et parabasale lorsqu'elle est en activité. Il possède un nucléole excentré et une chromatine finement granuleuse.
- **Le cytoplasme** est faiblement éosinophile. La membrane basale repose sur la membrane collagène, en contact avec le réseau sanguin.
- **Le colloïde** est une substance protéique essentiellement constituée de thyroglobuline.
- **Les cellules C** : Le parenchyme thyroïdien est composé pour 99,9% de cellules folliculaires (thyrocytes ou cellules vésiculaires) et pour 0,1% de cellules C (ou cellules à calcitonine ou encore cellules parafolliculaires, intersititiales ou claires). Les cellules claires des follicules thyroïdiens sécrètent une troisième hormone, la calcitonine, qui intervient dans l'homéostasie phosphocalcique (figure 22) (Wémeau, 2010).

1.2. Les hormones thyroïdiennes

La glande thyroïde produit deux hormones peptidiques dérivées de la tyrosine (Figure 23) : la 3, 5,3'-triiodothyronine (T3) et la 3, 5,3',5'-tétraïodothyronine (T4 ou thyroxine) depuis longtemps reconnues pour leur importance dans la régulation du métabolisme général, du développement et de la différenciation tissulaire. La synthèse des hormones thyroïdiennes iodées requiert l'iode comme oligo-élément (Fisher, 1996).

1.2.1. Structure des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes possèdent une même structure organique : la thyronine, formée par deux noyaux aromatiques reliés par un pont éther. Les hormones se différencient entre elles par le nombre et la place variables des atomes d'iode qu'elles portent. Sont des hormones apolaires, synthétisées à partir de résidus tyrosine de la thyroglobuline (figure 23) (Schweizer et al., 2014).

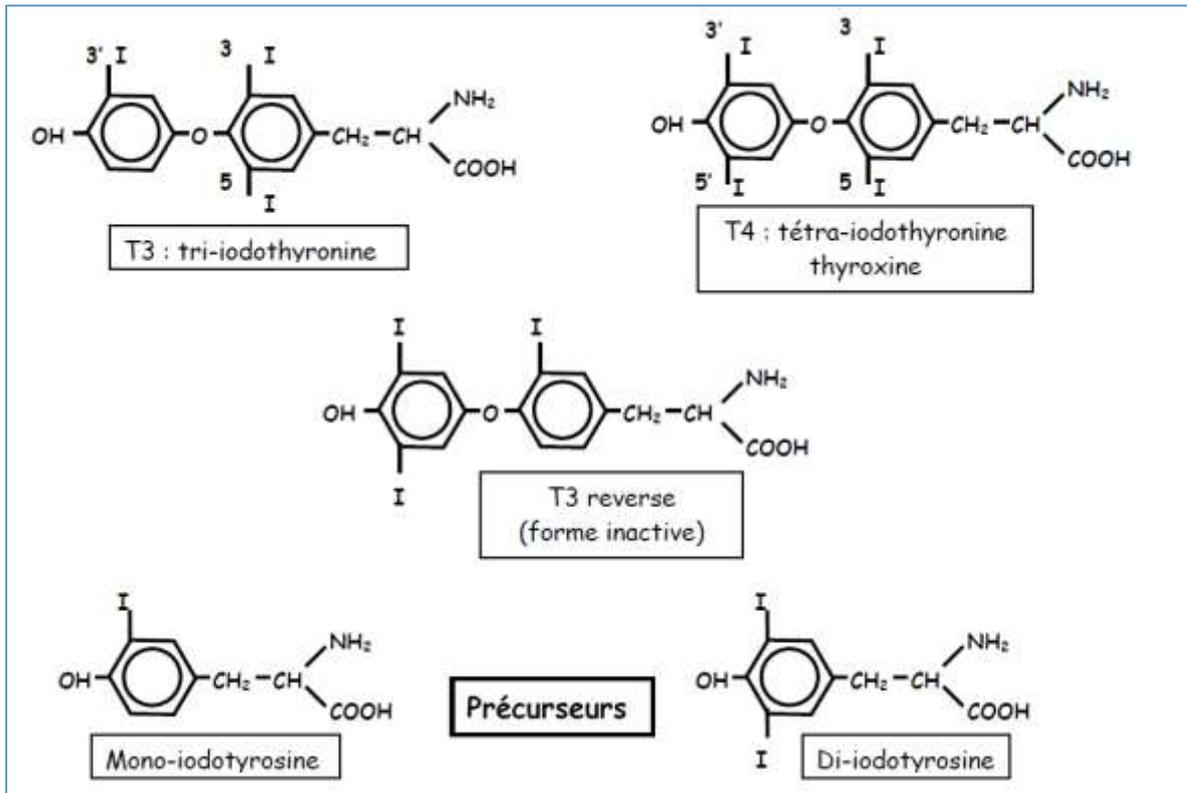


Figure 23 : La structure des hormones thyroïdiennes et leurs précurseurs (Decherf and Demeneix, 2011).

La thyroïde sécrète principalement T4. La conversion de T4 en T3 se produit dans de nombreux organes notamment le foie, grâce à une enzyme, la thyroxine-5'-désiodase qui réalise la 5'-monodésiodation de T4. Ainsi, 80 % de la T3 provient de la désiodation de la T4 et seulement 20 % provient de la synthèse thyroïdienne (Decherf and Demeneix, 2011).

Le fait que T3 soit la forme la plus active et que son origine soit principalement la conversion de T4 en T3 au niveau des tissus amène, à considérer T4 comme une pro-hormone. C'est ainsi que T4 est considérée comme la « forme circulante » et T3 comme la « forme active » (Rousset et al., 2015).

1.2.2. La synthèse des hormones thyroïdiennes

La biosynthèse des hormones iodées thyroïdiennes s'effectue selon un processus particulier. Elle s'opère grâce à un support macromoléculaire représenté par une glycoprotéine : la thyroglobuline (thyréoglobuline), qui joue à la fois un rôle dans l'utilisation des iodures et dans le stockage intra-vésiculaire des hormones thyroïdiennes (Rousset et al., 2015).

De façon schématique, on peut dégager les étapes suivantes :

- Concentration de l'iodure plasmatique : la thyroïde se comporte comme une véritable pompe à iodure concentrant dans la colloïde l'iodure plasmatique provenant de l'absorption

intestinale de l'iode alimentaire. Les iodures du sang sont captés par les cellules folliculaires de la thyroïde par un mécanisme de transport actif qui met en jeu un cotransporteur Na^+/I^- . Ce cotransporteur fonctionne grâce à un gradient de Na^+ entretenu par une pompe Na^+/K^+ ATP-ase (NIS) (Josefsson and Ekblad, 2009).

-L'organification (oxydation) de l'iode nécessite la présence d'une enzyme spécifique liée à la membrane, la thyroperoxydase (TPO), dont l'activité optimale requiert la présence d' H_2O_2 . L'iode ainsi oxydé peut se lier aux résidus tyrosyl de la thyroglobuline (Tg), volumineuse glycoprotéine (660 kD), donnant naissance aux précurseurs des hormones thyroïdiennes : mono-iodo-tyrosine (MIT) et des di-iodo-tyrosine (DIT). L'iodation de la Tg se fait au pôle apical, dans la substance colloïde (Callejas et al., 2016).

-Protéolyse de la thyroglobuline : la stimulation physiologique ou expérimentale par la TSH provoque une endocytose du colloïde par le pôle apical des cellules vésiculaires. Puis, sous l'influence d'enzymes diverses (protéases et peptidases) d'origine lysosomiale, se produit une « digestion » de la thyroglobuline. Il en résulte une libération intracellulaire des iodothyrosines, d'iodopeptides et d'hormones thyroïdiennes iodées. T3 et T4 passent alors dans les capillaires sanguins et lymphatiques péri-vésiculaires et se lient aux protéines plasmatiques. Les autres sous-produits de la synthèse des hormones thyroïdiennes sont en majorité déshalogénés. L'iode libéré est réabsorbé par les cellules vésiculaires pour être réutilisé dans la colloïde (figure 24) (Kubab et al., 2014; Rousset et al., 2015).

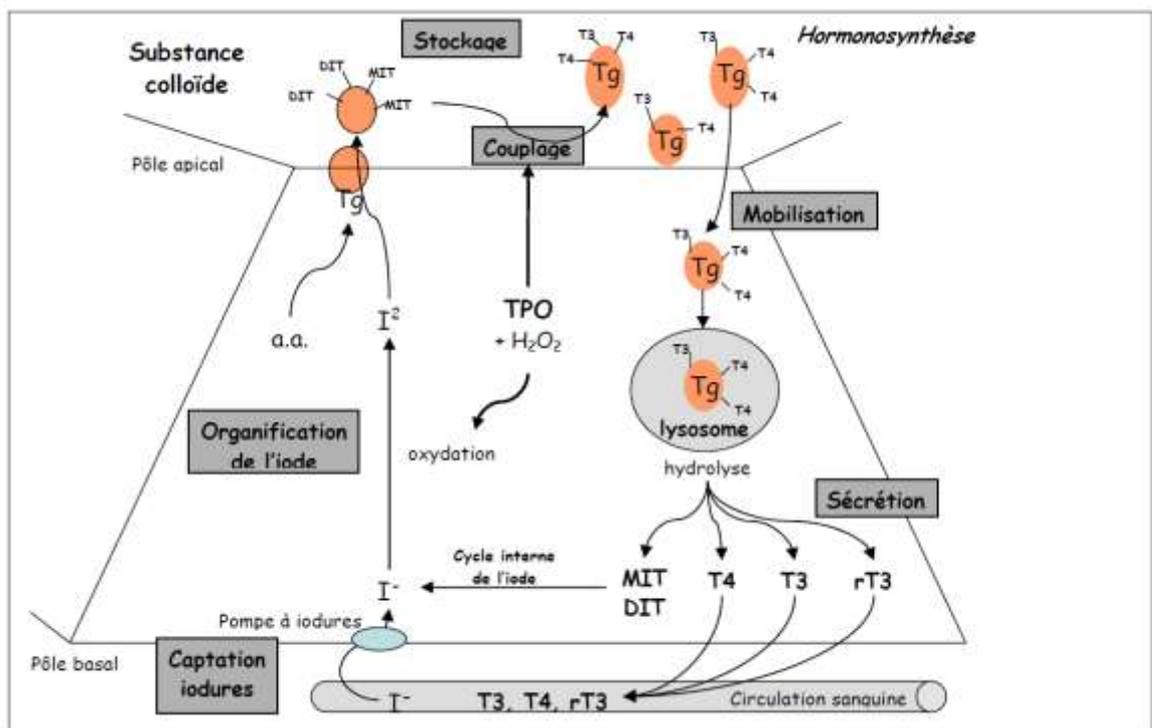


Figure 24 : Les étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes (Fisher, 1996)

1.2.3. Le transport plasmatique des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes liées aux protéines ne pénètrent pas dans les cellules et sont ainsi considérées comme biologiquement inertes. Seules les hormones sous forme libre peuvent pénétrer dans les cellules, elles constituent donc la fraction active (Ichikawa and Hashizume, 1991).

Les protéines de liaison plasmatique des hormones thyroïdiennes sont la Thyroxine Binding Globulin (TBG), la Thyroxine Binding Prealbumin ou transthyrétine (TTR) et l'albumine. Avec un large excès de T4, d'autres protéines plasmatiques comme les α et β lipoprotéines peuvent transporter les hormones thyroïdiennes. Cependant leur contribution au transport dans les conditions physiologiques est négligeable (Schussler, 2000).

La liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques est responsable de leur persistance dans la circulation générale, reflétée par le temps de demi-vie, qui est de 6 jours chez l'homme contre 12 heures chez le rat, espèce ne possédant pas de TBG (Arvan and Di Jeso, 2005 ; Dedieu et al., 2011).

1.2.4. Le catabolisme et l'élimination des hormones thyroïdiennes

Le catabolisme des hormones thyroïdiennes se déroule principalement dans le foie. Il se déroule en deux phases : la première dénature l'hormone et la prépare pour la deuxième phase, à savoir sa conjugaison avec des groupements glucuronate ou sulfate. Cette conjugaison, en augmentant l'hydrosolubilité des hormones thyroïdiennes, facilite l'élimination biliaire ou urinaire (Malik and Hodgson, 2002).

Après l'élimination biliaire, les hormones thyroïdiennes conjuguées se retrouvent dans des groupements glucuronate ou sulfate, 10 à 30 % des hormones éliminées peuvent ainsi être réabsorbés chez l'homme.

Il existe d'autres voies métaboliques du catabolisme des hormones thyroïdiennes. La désamination oxydative puis la décarboxylation aboutit à l'élimination fécale et urinaire de dérivés acétiques (acide tri-iodoacétique (Triac) et tétra-iodoacétique (Tétrac)) d'une part, et de tri-iodothyronamine et de tétra-iodothyronamine d'autre part. Ces déchets du catabolisme peuvent subir une désiodation permettant à l'organisme de recycler l'iode (Larsen et al., 1998; Criqui, 2006).

Il est important de souligner que ces mécanismes de catabolisme et d'élimination ne concernent que la forme libre des hormones, c'est-à-dire non liée aux protéines plasmatiques (Choksi et al., 2003).

1.3. Régulation de la fonction thyroïdienne

Il s'agit d'une régulation analogue à celle de la plupart des hormones, impliquant un axe de stimulation hypothalamus-hypophyse-thyroïde et un rétrocontrôle négatif par la forme libre des hormones thyroïdiennes, c'est-à-dire non liée aux protéines plasmatiques.

- La TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) hypothalamique stimule la libération de TSH (Thyroid Stimulating Hormone) par l'antéhypophyse qui stimule à son tour la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes T3 et T4 (Ortiga-Carvalho et al., 2016).
- Le contrôle de la sécrétion des hormones thyroïdiennes implique un rétrocontrôle négatif classique par les hormones thyroïdiennes libres sur la sécrétion de l'hormone hypophysaire TSH et sur la libération de la neurohormone hypothalamique TRH.

Ainsi, une diminution des concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes libres entraîne une réduction du contrôle négatif qu'elles exercent sur la sécrétion de TSH et de TRH, qui va aboutir à une augmentation de la sécrétion de TSH et de TRH et donc de T4 et de T3. La figure 3 schématise la régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes (figure 25) (Fisher, 1996).

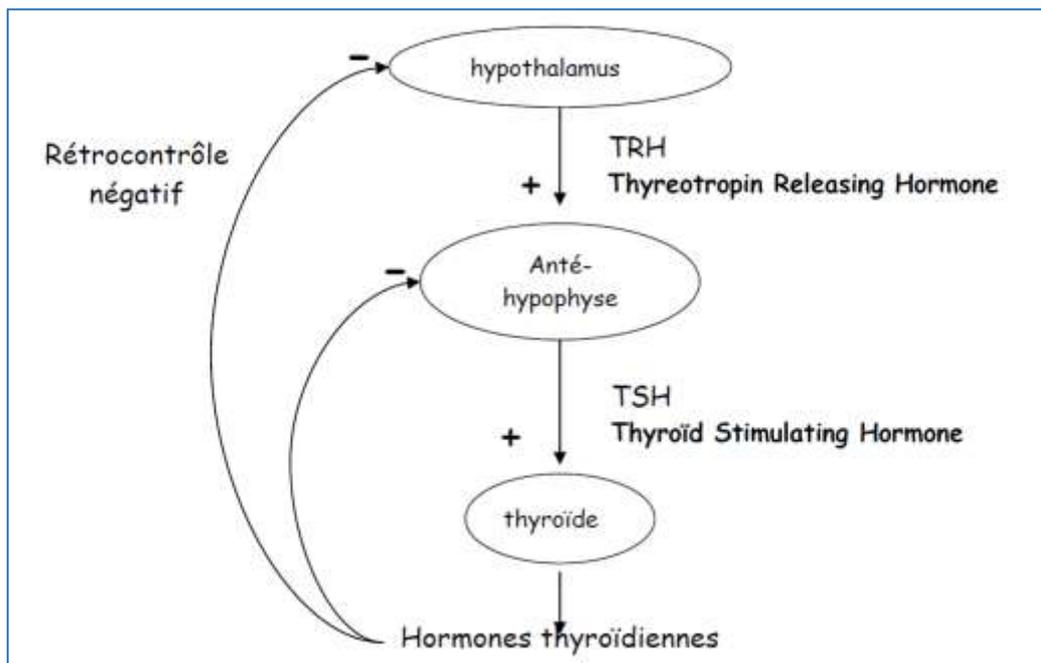


Figure 25 : Axe Hypothalamo-Hypophysaire-Thyroïdien de régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes (Fisher, 1996).

1.4. Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes

Après passage transmembranaire, (et éventuellement conversion de T4 en T3), les hormones thyroïdiennes vont agir à différents niveaux :

1.4.1. Sites d'actions nucléaires

Les hormones thyroïdiennes peuvent se lier à des sites de faible affinité dans le cytoplasme des cellules cibles ; il s'agit de protéines cytosoliques qui permettent le transport de T3 jusqu'à leur site d'action, le noyau, ou qui permettent de concentrer localement les hormones à proximité de leur site d'action. Une fois parvenues dans le noyau de la cellule cible, les hormones thyroïdiennes se lient à des récepteurs intranucléaires spécifiques (de la superfamille de récepteurs de type hormone stéroïde et/ou thyroïdienne) qui agissent sur les facteurs de transcription géniques. Quatre récepteurs ont été décrits : $\alpha 1$, $\beta 1$, $\beta 2$ et $\beta 3$ codés par les gènes TR α et TR β respectivement. Chaque récepteur possède un site de fixation du ligand (hormone thyroïdienne) et un site de liaison avec l'acide désoxyribonucléique (ADN) (figure 27) (Zhang and Lazar, 2000; Brent, 2012).

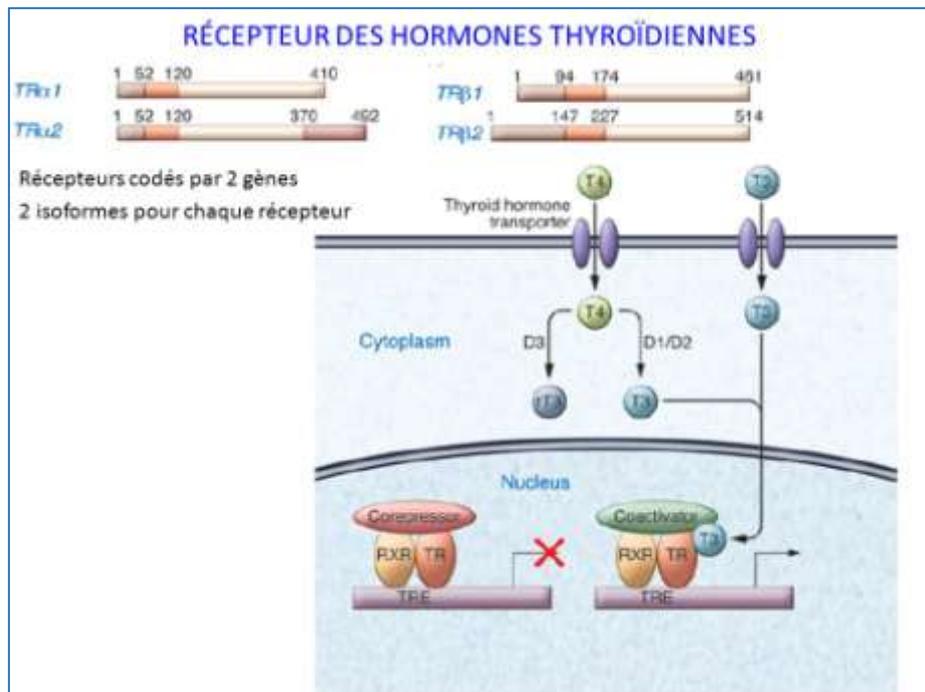


Figure 26 : L'action nucléaire de l'hormone thyroïdienne (Pr, 2015).

1.4.2. Sites d'actions extra nucléaires

En plus des effets sur la synthèse protéique, les hormones thyroïdiennes possèdent une action extracellulaire en majorant la capture cellulaire de glucose et d'acide α -aminés et en influençant l'action de nombreux transporteurs ioniques (Na^+/K^+ ATPase, échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, canaux potassiques). Il existe aussi des récepteurs spécifiques des hormones thyroïdiennes au niveau de la membrane interne des mitochondries qui agissent sur le métabolisme oxydatif en stimulant diverses enzymes mitochondriales telles que la cytochrome C oxydase (Loeb et al., 1987).

A .Effets sur la croissance et le développement

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la croissance et au développement, en particulier pour le système nerveux central et pour l'os (Rosenbloom, 2007).

A.1 – Croissance et développement du système nerveux central

Sur le système nerveux central, leur rôle est primordial en particulier durant les premiers mois de vie. Elle participe aux mécanismes de maturation et de mise en place des connexions neuronales ainsi qu'à la myélinisation. Une carence durant cette période s'accompagne d'un retard mental pouvant être sévère (crétinisme). L'excès d'hormones thyroïdiennes est également délétère, la différenciation étant accélérée au détriment de la prolifération neuronale (Di Liegro, 2008).

A.2 – Croissance et développement du squelette

Pendant la période fœtale, les hormones thyroïdiennes ne sont pas nécessaires à la croissance mais à la différenciation et à la maturation osseuse, leur absence s'accompagnant d'un retard d'apparition des centres d'ossification épiphysaires.

Durant la période postnatale, les HT deviennent indispensables à la croissance et continuent de contrôler la maturation et la différenciation osseuses. Elles agissent en synergie avec l'hormone de croissance (GH). Cette dernière favorise la chondrogénèse et la croissance du cartilage, tandis que les hormones thyroïdiennes permettent la maturation et une ossification du cartilage. En outre, elles favorisent la sécrétion de GH et potentialise les effets de l'IGF-1 (Forhead and Fowden, 2014).

B .Effets métaboliques

B.1 - Métabolisme basal

Les hormones thyroïdiennes augmentent la thermogénèse obligatoire et la VO_2 . Ainsi, l'hypothyroïdie peut s'accompagner de frilosité tandis que l'hyperthyroïdie est caractérisée par une thermophobie.

B.2 - Métabolisme glucidique

Les hormones thyroïdiennes sont hyperglycémiantes (elles majorent l'absorption intestinale de glucides et favorisent la production hépatique de glucose).

B.3 – Métabolisme lipidique

Les effets des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme lipidique sont complexes avec une augmentation de la synthèse de cholestérol mais également de sa dégradation hépatique, une plus grande expression des récepteurs pour le LDL cholestérol, une augmentation de la lipogénèse et de l'oxydation des acides gras libres. Au final, elles exercent un effet hypocholestérolémiant. Aussi, devant toute hypercholestérolémie, il convient de rechercher des signes d'hypothyroïdie (Martin et al., 2017).

B.4 - Métabolisme protéique

Les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse protéique mais ont également un effet catabolisant, qui devient prépondérant à doses supraphysiologiques.

B.5 - Métabolisme hydro minéral

Les hormones thyroïdiennes augmentent la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal. L'hypothyroïdie s'accompagne ainsi d'œdème (Cerit and Akturk, 2016).

C. Effets tissulaires

Par leur action ubiquitaire, les HT sont impliquées dans la régulation de très nombreuses fonctions tissulaires :

- **Au niveau cardiaque**, les HT exercent un effet chronotrope positif et inotrope positif. L'hypothyroïdien est bradycarde tandis que le l'hyperthyroïdien est tachycarde.
- **Au niveau musculaire**, les HT contrôlent la contraction et le métabolisme de la créatine. La carence en HT s'accompagne d'une augmentation de volume des muscles squelettiques (infiltrés par des substances mucoïdes). L'hyperthyroïdie s'accompagne d'une hyperexcitabilité musculaire et d'une amyotrophie dans les formes sévères.
- **Sur le type digestif**, les hormones thyroïdiennes favorisent le transit intestinal.
- Les HT participent à la régulation de l'hématopoïèse et du métabolisme du fer, l'hypothyroïdie s'accompagnant d'une anémie (Daher et al., 2009).

1.5. Les pathologies

1.5.1. Les hyperthyroïdies

Dans les cas d'hyperthyroïdie, la glande produit trop d'hormones, toutes les fonctions de l'organisme s'accélèrent.

L'hyperthyroïdie est définie par une concentration en TSH inférieure 0,1mU/L. Si cette mesure est associée à un taux de tétraiodothyronine au-dessus des normales (taux de la T4serique libre compris normalement entre 10 et 23 mol/L ou 8 à 19ng/L), l'hyperthyroïdie est dite « franche », sinon elle est « sub-clinique » ou « infra-clinique » (D'Aoustand Mircescu, 2012).

La clinique correspond à un hyper-fonctionnement de tous les organes :

- des troubles du caractère, avec une agitation, de la nervosité, voire de l'agressivité ;
- un essoufflement et une faiblesse musculaire liée à un catabolisme musculaire exacerbe ;
- des diarrhées ;
- une augmentation de la température corporelle avec thermo phobie et hypersudation ;
- une accélération du rythme cardiaque ;
- une perte de poids malgré une augmentation de l'appétit ;
- un fin tremblement des extrémités ;
- une fatigue générale (Marcin et al., 2016).

La maladie de Basedow

La maladie de Basedow constitue l'étiologie la plus fréquente d'hyperthyroïdie. Elle touche principalement les femmes et les fumeurs, et a la particularité de pouvoir être déclenchée par un traumatisme psychologique, même s'il existe un caractère héréditaire. Bien que cette maladie puisse survenir à tout moment, on observe un pic d'incidence entre 40 et 60ans.

C'est une maladie auto-immune, caractérisée par des immunoglobulines thyroestimulines produites par des lymphocytes B à l'intérieur de la thyroïde. Les plus courantes sont les anticorps anti récepteurs de la TSH car elles entrent en compétition avec la TSH au niveau de ses récepteurs membranaires. Ces immunoglobulines de type G sont responsables de l'hypertrophie et de l'hyperplasie des thyrocytes. Leur dosage permet d'établir le diagnostic, mais leur taux n'est pas corrèle l'intensité des signes cliniques. Ces anticorps anti récepteurs de la TSH ne sont pas les seules immunoglobulines responsables détecte pathologie, il existe par exemple également des anticorps anti thyroglobuline (Philippe, 2009).

Cette maladie peut être déclenchée par :

- un stress ou un traumatisme psychologique,
- un coup, surtout sur la loge thyroïdienne,
- une surcharge en iode,

- une infection virale, bactérienne ou fongique,
- une modification hormonale telle que la grossesse, la puberté ou la ménopause (figure 27) (Willem, 2010).

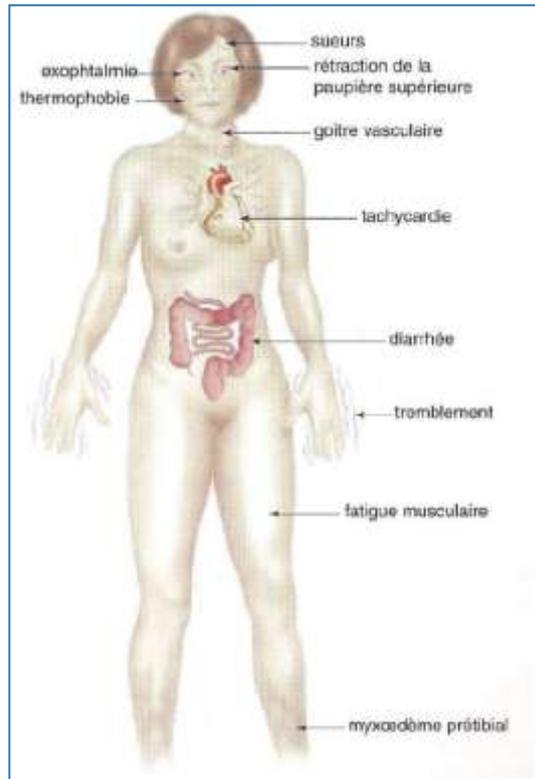


Figure 27 : Symptômes cliniques de la maladie de Basedow (Wémeau, 2010).

L'augmentation d'hormones thyroïdiennes provoque un amaigrissement rapide du patient malgré un appétit conserve ou augmente. Le sujet ressent des sueurs, ses mains sont chaudes et moites. Le rythme cardiaque s'accélère, des palpitations s'ajoutent à la légère tachycardie. On peut observer une petite augmentation de la tension artérielle. Chez les sujets âgés, des complications cardiaques peuvent survenir, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance cardiaque. D'un point de vue digestif, le transit est accélère, des diarrhées pouvant apparaitre. Le caractère est également modifié, le malade est plus nerveux, voire agressif. Des perturbations latentes peuvent se révéler (Hazard and Perlemuter, 2000).

1.5.2. L'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie se définit comme une insuffisance d'hormones thyroïdiennes. C'est le dysfonctionnement le plus fréquent de cette glande. Son diagnostic se fait par le dosage de la TSH, lors d'un examen de routine ou suite à des signes cliniques (Gaitonde et al., 2012).

Les valeurs de référence du taux plasmatique de TSH sont comprises entre 0,3 et 6mU/L soit 1,8 à 36 pmol/L. C'est seulement en cas d'élévation anormale de la TSH que l'on dose éventuellement l'hormone T4 libre, qui est habituellement comprise entre 8 et 18 ng/L soit entre 10 et 23 pmol/L (Venault and Rohmer, 2001).

Cette carence hormonale concerne les femmes dans la très grande majorité des cas (sex-ratio de 1/10), souvent avec des antécédents familiaux. La moyenne d'âge de survenue est de 60ans, mais on observe un pic d'incidence au moment de la ménopause (Dunn and Turner, 2016).

Les signes cliniques de l'hypothyroïdie sont très variés, et touchent le corps humain dans son ensemble car la thyroïde est le régulateur central de notre organisme (Orlander et al., 2018).

➤ *Le myxoedème*

-Il s'agit d'une infiltration cutaneo-muqueuse de substances riches en polysaccharides acides. C'est un faux œdème, ferme, qui ne prend pas le godet (dont la pression d'un doigt sur la peau infiltrée ne laisse pas d'empreinte).

-Le visage est bouffi et pâle, le visage s'arrondit, les lèvres gonflent (microglossaire), et les paupières sont également bouffies (figure 28). Le menton devient boursoufflé. De même, les jambes s'élargissent et les doigts se boudinent.

-Malgré une diminution de l'appétit, cette diminution du métabolisme associée au myxoedème se traduit souvent comme une prise de poids, qui reste modérée.

-La peau devient sèche, rugueuse et pâle ; des dermatoses comme de l'eczéma, de l'acné, des éruptions peuvent apparaître.

-Au niveau du larynx, l'infiltration provoque un changement de la voix, qui devient plus grave, plus rauque. Il peut aussi y avoir des problèmes de déglutition (Wémeau, 2010).



Figure 28 : Myxoedème du visage (Wémeau, 2010).

➤ **Les phanères**

-On observe une dépilation, au niveau des sourcils, du pubis, des aisselles, et une perte des cheveux qui sont déjà ternes, secs et plus fins. C'est le premier signe du ralentissement du métabolisme général.

-La croissance des ongles est ralentie, ils deviennent cassants et striés (Stellman, 2000).

➤ **L'asthénie**

L'hypo métabolisme provoque une grande fatigue physique et psychique, qui s'ajoute à l'éventuelle dépression. La vie sexuelle est toujours diminuée (Gilberg et al., 2011).

➤ **La fonction cardiaque**

Le myocarde est affaibli, et doit donc compenser pour continuer à assurer sa fonction. Une cardiomégalie apparaît. Le rythme cardiaque est ralenti, mais cet affaiblissement a pour conséquences des palpitations et un essoufflement (Willem, 2010).

➤ **Le système nerveux**

L'hypothyroïdie peut aussi se manifester par des atteintes neuropathiques avec désengourdissements, des crampes musculaires, ou par le syndrome du canal carpien, présentant 6 cas sur 10. L'atteinte du nerf est liée à une circulation sanguine diminuée, conduisant au défaut d'apport en oxygène (Sherwood, 2015).

1. Les glandes surrénales

Les glandes surrénales sont des organes pairs reposant sur le pôle supérieur des reins, l'une à droite, l'autre à gauche. Elles sont situées très profondément dans l'abdomen, derrière le péritoine, proche de la paroi lombaire, de chaque côté de la colonne vertébrale.

Une glande surrénale se compose de deux parties complètement différentes l'une de l'autre :

- La corticosurrénale, qui sécrète trois grandes groupes d'hormones stéroïdes sont les minéral corticoïdes, les glucocorticoïdes et les androgènes, les corticosurrénales forment la partie externe ou cortex.
- La médulosurrénale qui forment la partie centrale où médullaire, la médulosurrénale est à l'origine de la production des hormones de système sympathique, elle sécrète l'adrénaline et la noradrénaline, la médulla surrénalienne se compose de deux grandes cellules de type épithéliales (Perlemuter and Thomas, 2003 ; Rauch, 2008 ; Martin and Vincent, 2013).

1.2. Aspect, forme et dimension

Ce sont des glandes aplaties, en forme de virgule, elles sont entourées chacune d'une capsule fibreuse. De petites dimensions, 4,5cm de long, 3 cm de large et 1 cm d'épaisseur. Elles pèsent environ 8g (Perlemuter and Thomas, 2003).

1.3. Fonction des glandes surrénaliennes

Les glandes surrénales sont constituées de deux régions distinctes fonctionnellement, la corticosurrénale et la médulosurrénale, la corticosurrénale est la partie externe d'origine mésodermique, et la source des hormones stéroïdes et inclut 80% de la glande. Cortex ou corticosurrénale, qui comprend trois couches superposées sont, la zone glomérulaire, la zone fasciculée et la zone réticulée. Le médulosurrénal dit partie interne produit des hormones catécholamines, et son origine embryologique correspond à des cellules neuroectodermiques (figure 29) (Nguyen, 1999 ; Guénard et al., 2001).

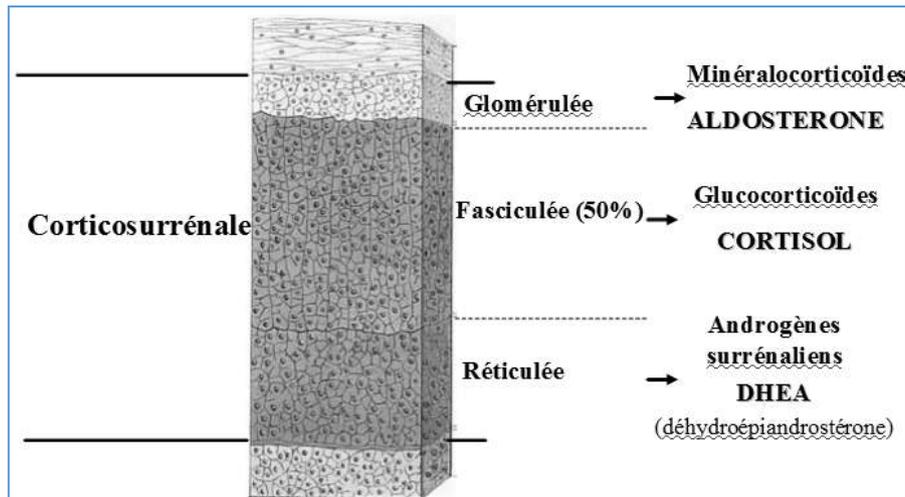


Figure 29 : les glandes surrénales localisation des différentes zones (Brooker, 2000).

1.4. Physiologie des glucocorticoïdes

Les hormones corticosurrénales ont en commun d'être des stéroïdes sécrétés par des cellules qui ont la même provenance embryologique issue d'une ébauche mésoblastique dérivée de l'épithélium cœlomique.

On distingue : la zone glomérulée produit les minéral corticoïdes qui sont la corticostérone et surtout l'aldostérone ; la zone fasciculée fabrique les glucocorticoïdes, c'est cortisol et accessoirement cortisone ; la zone réticulée synthétise des androgènes.

La médullosurrénale produit hormones appelées catécholamines sont l'adrénaline et la noradrénaline en réponse à la stimulation sympathique (Guyton, 1991 ; Hazard and Perlemuter, 2000).

1.4.1. Biosynthèse

Le cortisol est le principal glucocorticoïde chez l'Homme. Il est synthétisé dans la zone fasciculée du cortex surrénal. Il existe une étape limitante dans cette biosynthèse : la conversion mitochondriale du cholestérol en *prégnénolone* sous l'action du *cytochrome P450_{scc}* (side-chaine clivage). Le gène responsable de cette protéine (CYP11A) est exprimée dans les tissus stéroïdes (cortex surrénal, testicules, ovaires et placenta) (Martin et al., 2017).

Le cholestérol entre dans la mitochondrie. Il est transformé par le cytochrome P450, sous l'action de l'ACTH, en prégnénolone. Le prégnénolone sort de la mitochondrie pour rejoindre le réticulum endoplasmique (Guyton, 1991).

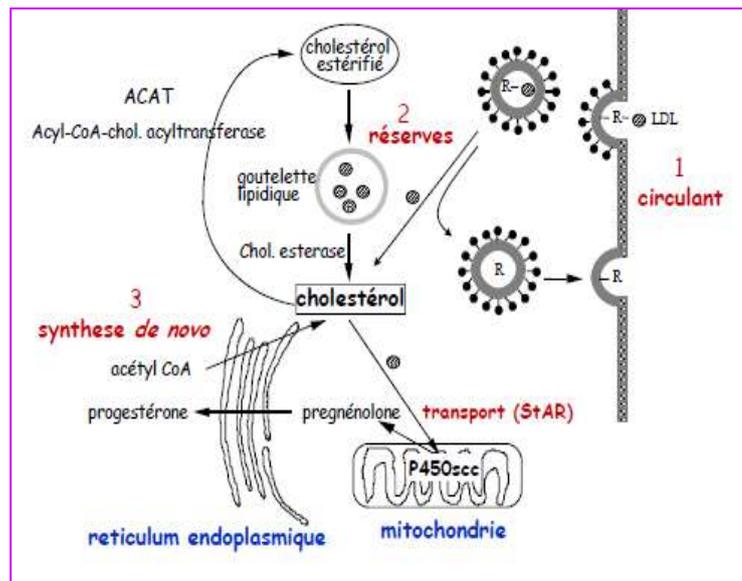


Figure 30 : La stéroïdogénèse (Thibault and Levasseur ,2001)

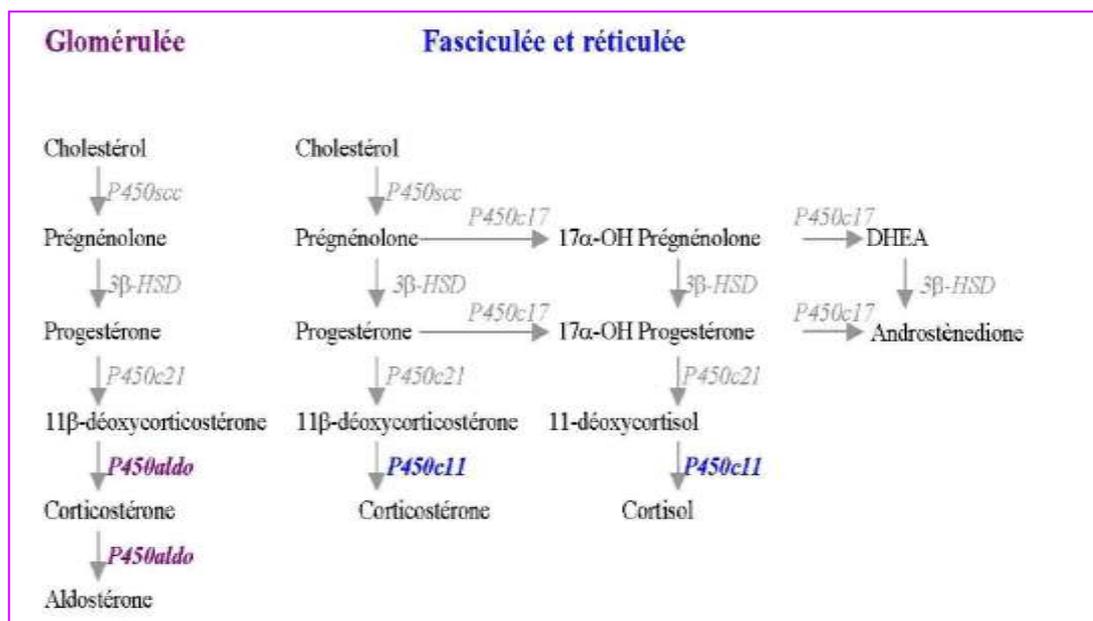


Figure 31 : principales étapes de la synthèse des corticostéroïdes (Durand and Beaudoux ,2011).

Au niveau de la corticosurréale, la prégnénone mène au DHEA, l'androgène surréalien (Vial 'action de la 17-hydroxylase et la 17,20 lyase). Mais il mène également au cortisol (via l'action de la 21-hydroxylase et de la 11 β-hydroxylase) et à l'aldostérone (via les deux enzymes précédentes et l'aldo synthase). Les enzymes citées ci-dessus sont des enzymes surréaliennes.

Lorsqu'on a un blocage de la synthèse d'une hormone stéroïdienne, on va avoir une accumulation des précurseurs en amont du déficit enzymatique et une déviation vers des voies de synthèse d'autres stéroïdes. Par exemple, un déficit en 21-hydroxylase peut entraîner une augmentation de la synthèse de DHEA. On va chercher l'augmentation des précurseurs ainsi que les signes cliniques associés (Martin and Vincent, 2013).

1.4.2. Transport

Dans le sang le cortisol est transporté sous forme liée, surtout à la transcortine cortisol binding globulin (CBG), une protéine spécifique de transport à forte affinité de liaison. La fixation protéique plasmiq ue à 91%. Fraction libre seule constitue la forme active (James and Wilson, 2006).

1.4.3. La Mode d'action

Les hormones stéroïdes sont des hormones à récepteurs intracellulaire, ils traversent facilement la membrane cellulaire grâce à leur bonne liposoluble.

Les hormones stéroïdes trouvent dans leurs cellules cibles respective la protéine cytoplasmique de liaison. Le complexe hormone protéine – récepteur (H-R) migre dans le noyau cellulaire ou il induit la transcription de certains gènes (induction) ou bien l'inhibe. Il s'ensuit une synthèse de protéines accrue ou amoindrie qui sera alors responsable de la réponse cellulaire finale (Hazard and Perlemuter, 2000).

1.4.4. Régulation

Elle se fait au niveau du cortex cérébral et de l'hypothalamus. Des neuropeptides, à CRH et AVPB (Arginine Vasopressine), stimulent la sécrétion d'ACTH. L'ACTH est libérée au niveau hypophysaire. Celle-ci induit une augmentation de la transcription des gènes ainsi qu'une augmentation de la captation du cholestérol (le précurseur). En cas de la stimulation chronique par l'ACTH, on observe également une hypertrophie/hyperplasie de la glande surrénale (Guénard et al., 2001).

Il existe 3 mécanismes de contrôle neuroendocrinien :

- Rythme circadien : on a un maximum de cortisol le matin.
- Réponse au stress : le cortisol est une hormone du stress, comme les catécholamines (Gruson, 2017).

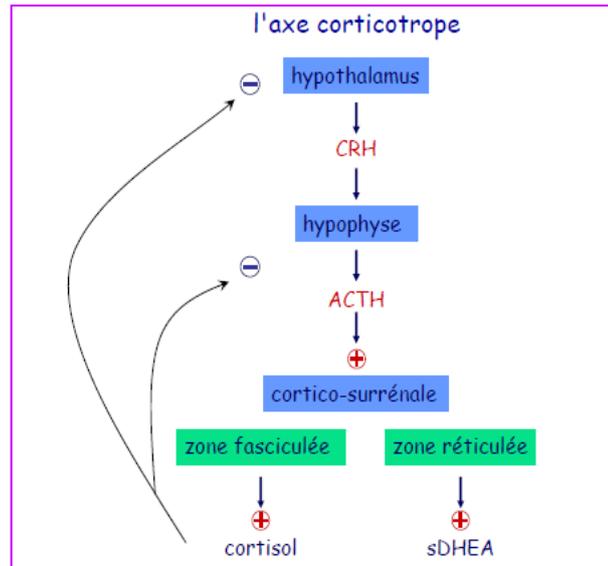


Figure 32 : La régulation de l'axe corticotrope (Durand and Beaudoux, 2011).

1.4.5. Effets du cortisol

Le cortisol est une hormone indispensable à la vie. On distingue les effets métaboliques, les effets sur le système immunitaire et les effets sur la pression artérielle et le métabolisme hydro sodé (James and Wilson, 2006 ; Brooker, 2000).

1) Les effets métaboliques

- **Métabolisme du glucose** : C'est une hormone hyperglycémisante avec une augmentation de :
 - la production hépatique de glucose ;
 - du transport du glucose tissulaire ;
 - de la néoglucogénèse.

En cas de traitement par des glucocorticoïdes ou lors d'un hypercorticisme, on aura une hyperglycémie qui peut être associée à un diabète (Brooker, 2000).

- **Métabolisme protidique** : C'est une hormone qui mobilise les protéines. On observe :
 - Une augmentation du catabolisme protidique dans de nombreux tissus (peau, muscle, tissus conjonctifs...). On observera un aspect atrophique de ces tissus en cas d'hypercorticisme.
 - Une diminution de la synthèse protéique hépatique (Schmidt, 1999).

- **Métabolisme lipidique** : Le cortisol stimule la lipolyse avec :
 - Une augmentation de la libération des AG et lipoprotéines ;
 - Une répartition corporelle des graisses anormale en cas d'hypercorticisme chronique (James and Wilson, 2006).

2) Les effets sur le système immunitaire

Soit ce sont des effets bénéfiques, utilisés pour le traitement des maladies inflammatoires, soit les effets sont gênants et on peut se retrouver avec une maladie infectieuse en cas d'excès des glucocorticoïdes (Martin et al., 2017).

- **Effets immunosuppresseurs** :
 - Une diminution des polynucléaires neutrophiles sur le site de l'inflammation ;
 - Une inhibition de l'activation des lymphocytes B ;
 - Une diminution de la synthèse des cytokines médiatrices de l'inflammation (Martin and Vincent, 2013).

- **Modifications du trafic des cellules immunocompétentes** :
 - Une lymphopénie (par redistribution dans la rate, les ganglions et la moelle osseuse) ;
 - Une agranulocytose (par d'émargination, les polynucléaires sont relâchés de la paroi des vaisseaux et vont dans le sang) (Guénard et al., 2001).

3) Les effets sur la pression artérielle et le métabolisme hydro sodé

- **Effet minéral corticoïde** :
 - Une rétention de Na^+ et d'eau au niveau du tubule
 - Une perte de K^+ (Prygiel, 2012).

- **Augmentation de la pression artérielle** :
 - Une augmentation de l'angiotensinogène (il s'agit d'un précurseur impliqué dans l'HTA)
 - Le cortisol potentialise les effets vasopresseurs de l'angiotensine II et des catécholamines (Blanchard et al., 2002).

1.5. Physiopathologie des glandes surrénales

1.5.1. La maladie de cushing

La maladie de cushing se définit comme une sécrétion excessive, chronique et inappropriée d'ACTH (adrenocorticotropie hormone) d'origine hypophysaire. Elle est dans l'immense majorité des cas secondaire à une tumeur bénigne issue des cellules corticotropes antéhypophysaire : l'adénome corticotrope (Tabarin, 2000).

La maladie de Cushing est une situation d'hypercorticisme dépendant de l'ACTH ; l'hypersecretion de l'ACTH peut être due à un adénome, très rarement à un adénocarcinome hypophysaire ou être ectopique, d'origine néoplasique ; une hypersecretion ectopique néoplasique de la CRH résultera également à une hypersecretion d'ACTH avec maladie de Cushing (Hennen, 2001).

Le syndrome de cushing est causé par les tumeurs hypophysaire produisant de l'ACTH, hyperplasie où les tumeurs corticosurrénales (brooker, 2000).

Le syndrome de Cushing (SC) est un ensemble de symptômes et signes résultant de l'exposition prolongée et inappropriée des tissus à un excès de glucocorticoïdes (Simon and Merier, 2001).

➤ *Etiologies de l'hypercorticisme*

1) *Syndrome de cushing ACTH-dépendant*

A) Maladie de Cushing (65-70%) ;

Il correspond à la présence d'un adénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH.

B) Sécrétion ectopique d'ACTH (10-15%) ou de CRF (<1%) ;

= syndrome de Cushing paranéoplasique : sécrétion d'ACTH like par certaines Tumeurs (bronche, thymus, pancréas ...) ;

C) Perte du rétrocontrôle du cortisol sur la sécrétion d'ACTH.

2) *Syndrome de cushing ACTH-indépendant*

A) Adénome surrénalien (15%) : Sécrétion isolée de cortisol ;

B) Cortico-surréalome (5%) : Sécrétion de cortisol et d'androgènes ;

C) Hyperplasie ou dysplasie primitive (1-2%) (Guy and Michèle, 2013).

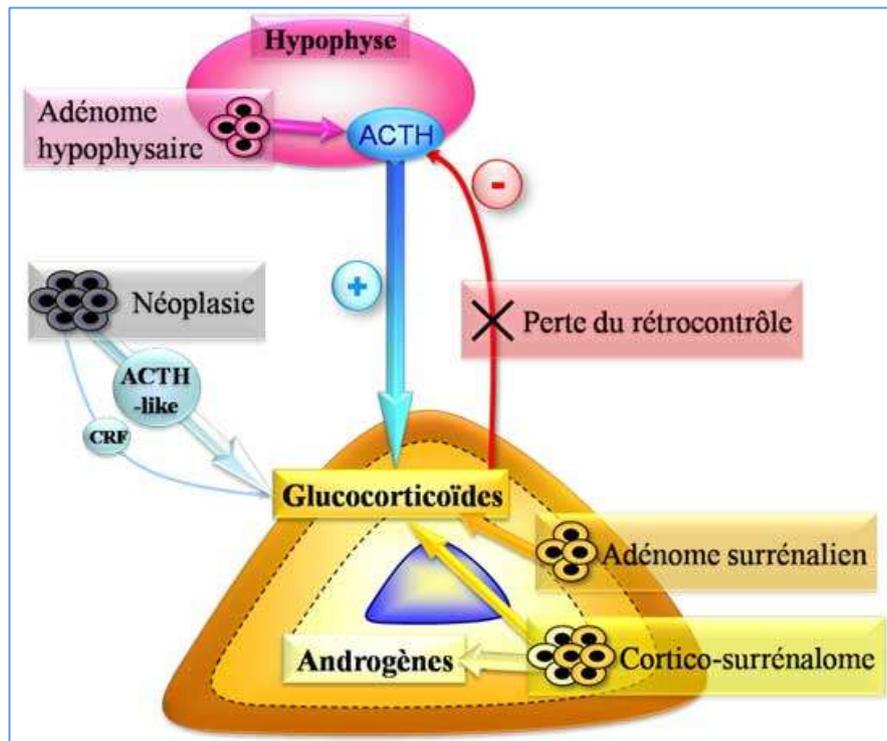


Figure 33 : Etiologies de l'hypercorticisme (Maladie de Cushing) (Guy and Michèle, 2013).

➤ *Signes et symptômes du syndrome de Cushing*

- Gain de poids, en particulier dans le haut du corps ;
 - Visage arrondi et extra gras sur le haut du dos et au-dessus des clavicules ;
 - Hyperglycémie (diabète) ;
 - Hypertension artérielle (hypertension) ;
 - Perte musculaire et faiblesse ;
 - Une peau fine et fragile qui se meurtrit facilement ;
 - Vergetures violet-rouge (généralement au-dessus de l'abdomen et sous les bras) ;
 - Dépression et difficultés à penser clairement ;
 - Trop de poils du visage chez les femmes ;
 - Périodes menstruelles irrégulières ou absentes et infertilité ;
 - Réduire le désir sexuel ;
- Croissance en hauteur médiocre et obésité chez l'enfant (Findling and Young, 2005).

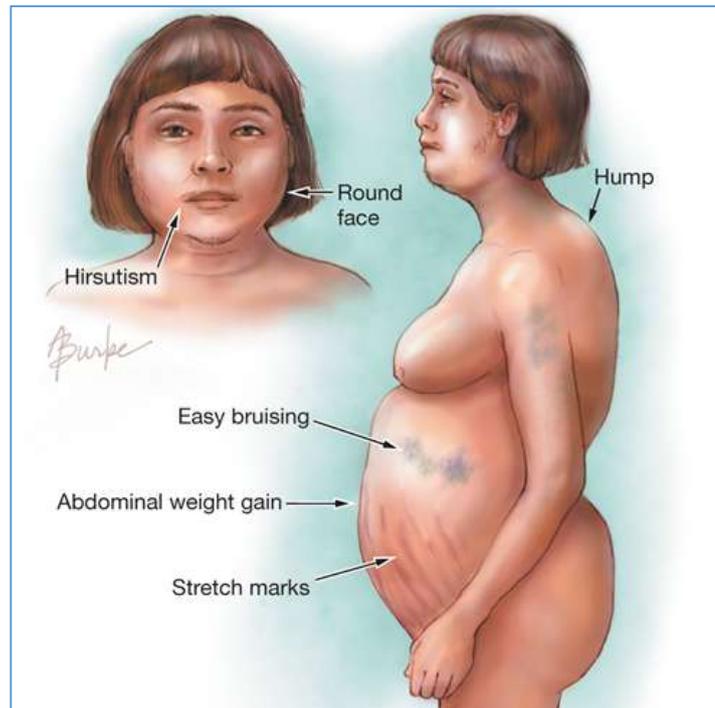


Figure 34 : Signs and symptoms of Cushing syndrome (Pluta et al., 2011).

1.5.2. La maladie d'Addison.

La maladie d'Addison est une forme chronique d'insuffisance surrénale, d'installation progressive et insidieuse (ISL). D'ailleurs cela rend le diagnostic difficile car son installation est tellement lente que le patient est habitué aux symptômes et ne pense pas à les signaler. C'est une maladie rare. On la voyait autrefois dans le cadre de la tuberculose car on avait une atteinte des surrénales. Aujourd'hui on la rencontre essentiellement dans le cadre de l'auto-immunité (Gatta et al., 2003).

Dans la maladie d'Addison, pour des raisons diverses, on a une perte des corticosurrénales. On a un effondrement de la synthèse du cortisol. Ce déficit en cortisol se traduit par une absence de rétrocontrôle négatif de la sécrétion d'ACTH. On aura une augmentation de la concentration d'ACTH (Guo et al., 2007).

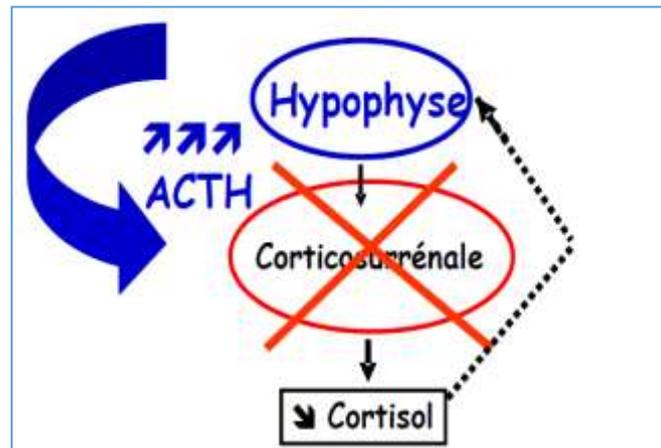


Figure 35: L'absence de rétrocontrôle négatif de la sécrétion d'ACTH (Stéphan, 2015).

Il s'agit de l'ensemble des signes et symptômes liés au déficit en hormones corticosurrénales :

- Un déficit en cortisol responsable d'une asthénie et d'un amaigrissement.
- Un déficit en aldostérone (qui retient le sel et l'eau) qui se traduit par une hypovolémie (à l'origine d'une hypotension) ainsi qu'une hyponatrémie, et une hyperkaliémie.
- Un déficit en androgènes qui donne une asthénie (Ruffié, 1993).

➤ *Sémiologie clinique*

-Le premier signe est l'asthénie majeure, le patient réduit son activité. On a une fatigabilité progressive dans la journée, réparée par le repos (point à retenir ++). Elle est accompagnée d'une asthénie psychique et sexuelle.

-Le deuxième signe caractéristique est la mélanodermie. Il s'agit d'une pigmentation brunsale, donnant un aspect bronzé. Elle prédomine aux zones découvertes, aux zones de frottement, aux mamelons (qui passent du brun au noir), aux plis de flexion, aux cicatrices.

On observe des tâches ardoisées muqueuses (palais, face interne des joues, gencives)

-Le troisième signe est l'amaigrissement

-Une hypotension artérielle, surtout en orthostatisme.

-Une anorexie, responsable de l'amaigrissement.

-Des douleurs abdominales, nausées, vomissements (leur aggravation fait craindre une insuffisance surrénale aiguë) (Gurnell, 2009 ; Dulac et al., 2018).

➤ *Anomalies biologiques*

On a une hyperkaliémie et une diminution de la réserve alcaline (acidose métabolique).

On fait un prélèvement à 8h. Le cortisol est bas. Sa sécrétion n'est pas stimulée par l'ACTH de synthèse (test au synanthéré). On a une augmentation de l'ACTH endogène (responsable de la mélanodermie) (Gurnell, 2009).

Les gonades

Les gonades se développent à partir de la crête génitale. Les cellules germinales propres spermatogonies chez l'homme ou les ovogonies chez la femme naissent de la paroi de la vésicule vitelline et migrent par le mésentère dorsal dans les ébauches gonadiques (Bommas, 2008).

1. Les testicules

Sont deux organes glandulaires, ovoïdes qui se trouvent dans le scrotum enveloppé par une forte couverture des tissus conjonctifs, la tunique albuginée (Agarwal, 2014). Le scrotum est une poche cloisonnée située dans la région urogénitale du périnée mâle. Il abrite les testicules et les épидидymes droite et gauche, et avec le pénis constitue les organes génitaux externes chez le mâle (Ellis and Mahadevan, 2014). Le testicule est la glande masculine importante pour les fonctions reproductrices exocrine et endocrines (Greene, 2016).

Produisant des hormones stéroïdes sexuelles (Fietz and Bergmann, 2017), et des spermatozoïdes haploïdes matures. Chaque testicule contient environ 370 lobules séminifères mesurant environ 180µm de diamètre chacun. Ces lobules se trouvent entre les cloisons fibreuses s'étendant entre le médiastin testis et la tunique albuginée (Agarwal, 2014).

1.2. Structure interne

Les testicules sont recouverts d'une membrane appelée tunique blanche. Les testicules de l'intérieur sont des tubes enveloppés appelés spermatozoïdes qui s'alignent avec une couche de cellules germinales qui se développe à l'âge adulte en spermatozoïdes (Ross and Pawlina, 2006).

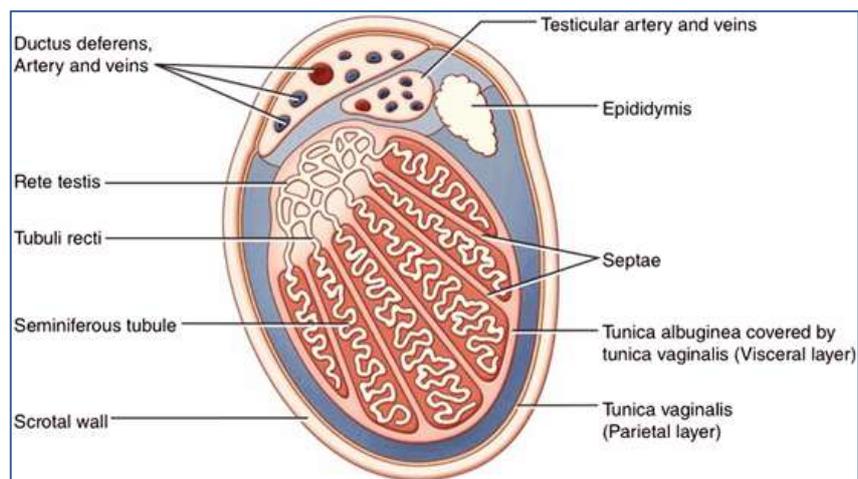


Figure 36:anatomie de testicule humain (Goldenberg and Gilbert, 2015).

1.3. Types de cellules primaires

1.3.1. Au sein des tubules séminifères

- Les cellules germinales primordiales (CGP), précurseurs des cellules germinales (CG) pendant la vie fœtale les, cellules germinales se développent en spermatogonies, spermatocytes, spermatides et spermatozoïdes à travers le processus de spermatogénèse (Poulain, 2014).
- Les cellules de Sertoli sont des cellules épithéliales en forme des colonnes de grande dimension qui s'étend de la base de l'épithélium séminifère de la membrane basale à la lumière des tubules (Oliveira and Alves, 2015).
- Les cellules myoïde spéritubulaires, entourant les tubules séminifères des testicules, ont été trouvées chez toutes les espèces de mammifères, mais leur organisation dans le tissu interstitiel péri tubulaire varie selon les espèces (Maekawa et al., 1996).

1.3.2. Entre les tubules (cellules interstitielles)

Les cellules de Leydig produisent et secrètent le plus hormone sexuelle masculine importante, testostérone. Du point de vue développemental, morphologique et fonctionnel différents types de cellules peuvent être distingués :

Cellules de Leydig comme cellule fondatrice, pro génitrices ; cellules de Leydig comme une cellule souche engagée ; les cellules de Leydig fœtales comme terminale cellule différenciée chez le fœtus, et les cellules de Leydig adultes ; la cellule de Leydig à différenciation terminale (Weinbauer et al., 2010).

1.4. Spermatogénèse

La spermatogénèse est la somme des transformations qui entraînent la formation de spermatozoïdes de spermatogonies tout en maintenant les nombres de spermatogonie. Un processus complexe impliquant la division cellulaire mitotique, la méiose et le processus de spermiogénèse. La stimulation endocrinienne de la spermatogénèse implique à la fois l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH), cette dernière agissant par l'intermédiaire de la testostérone, produite par les cellules de Leydig dans le testicule. La spermatogénèse crée des spermatozoïdes fonctionnels à partir d'une cellule germinale initialement indifférenciée (Amann and Schanbacher, 1983; Kretser et al.,1998).

Les cellules de Sertoli sont essentielles à la formation des testicules et à la spermatogénèse. Les cellules de Sertoli facilitent la progression des cellules germinales vers les spermatozoïdes par contact direct et en contrôlant le milieu ambiant à l'intérieur des tubules séminifères. La régulation de la spermatogénèse par la FSH et la testostérone se fait par l'action de ces hormones sur les cellules de Sertoli (Griswold, 1998).

La trypsine est un facteur clé de la spermatogénèse lors de l'initialisation de la première division méiotique trypsinogène s'exprime dans les sertoli entourant les spermatogonies et dans les membranes des spermatides et des spermatozoïdes une faible dose de trypsine induit la synthèse de l'ADN un marqueur moléculaire de la méiose dans les cellules germinales (Miura et al., 2009).

Le passage du stade spermatogonie (qui est une cellule souche) au stade spermatozoïde prend 72 à 75 jours chez l'homme. Pendant ce temps, auront lieu notamment les deux divisions méiotiques et la différenciation (spermiogénèse) (Pla, 2017).

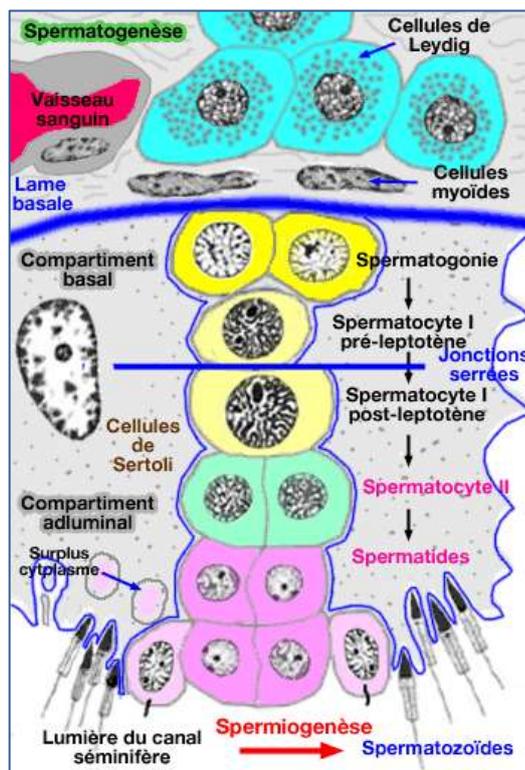


Figure 37 : la spermatogénèse (Pla, 2017).

La sécrétion de l'hormone hypothalamique libérant la gonadotrophine (GnRH) stimule la production de l'hormone lutéinisante (LH) et la (FSH) par l'hypophyse. La LH est transportée dans la circulation sanguine vers les testicules, où elle stimule les cellules de Leydig pour produire de la testostérone. Les testicules à leur tour, la rétroaction sur l'hypothalamus et l'hypophyse via la sécrétion de testostérone et d'inhibine, dans une boucle de rétroaction négative pour limiter la production de GnRH.

Les androgènes et la FSH agissent sur les récepteurs des cellules somatiques de soutien, les cellules de Sertoli, pour stimuler diverses fonctions nécessaires à la production optimale de spermatozoïdes (O'donnell et al., 2017).

1.5. L'axe hormonal de système reproducteur male

La LH et la FSH sont généralement considérées comme nécessaires à une spermatogenèse normale. Il est probable que l'effet de la LH est secondaire à l'induction d'une concentration intra testiculaire élevée de testostérone. Par conséquent, la FSH de l'hypophyse et la testostérone des cellules de Leydig agissent sur les cellules de Sertoli dans l'épithélium du tube séminifère afin de déclencher la spermatogenèse (Stellman et al., 2000).

Les hormones sexuelles mâles réglementent la spermatogenèse, sont responsables de caractéristiques sexuelles masculines et influencent le comportement et la production de globules rouges (Ait El Cadi et al., 2011).

la testostérone secrète par les cellules de leydig stimules par LH exerce une rétroaction négative de deux façon sur la sécrétion de celle-ci:

- elle réduit la production de GnRH par son action direct de l'hypothalamus ce qui a pour à effet de réduire la sécrétion de LH et de FSH par l'hypophyse antérieur.
- elle réduit par un effet direct la réponse à la GnRH des cellules sécrétrices de LH de l'hypophyse antérieur (Sherwood, 2015).

Les stimulés hormonaux provenant de l'hypophyse sont intégrés au niveau de la membrane cellulaire et transmis au noyau par l'intermédiaire de la voie cytoplasmique de l'AMPc. L'identification et la fonction des facteurs nucléaires impliqués dans la régulation de l'expression génique par l'AMPc. CREM (cAMP-responsive élément modulateur), au cours du développement des cellules germinales mâles (Masquillier et al., 1995).

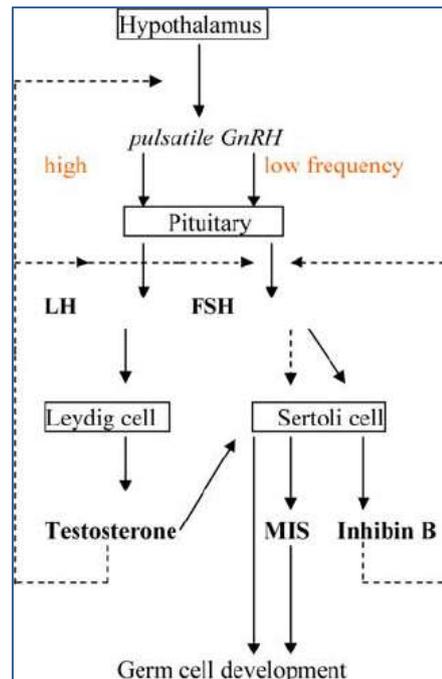


Figure 38 : diagramme de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique (Ong et al., 2005).

1.6. Pathologies

1.6.1. L'hypogonadisme hypo gonadotrope masculin (Hypogonadisme secondaire)

L'hypogonadisme hypo gonadotrope est une pathologie spécifique généralement en rapport avec une atteinte hypothalamo-hypophysaire, pouvant présenter une morbidité particulière (Yaden et al., 2017).

Se définit par une absence de sécrétion de GnRH (gonadolibérine) par les neurones de l'hypothalamus ou par un défaut d'action de la GnRH au niveau de l'hypophyse résultant en une diminution de la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines (LH et FSH) (Cheng et al., 2015).

L'hypogonadisme secondaire peut être imputable aux causes organiques suivantes :

1. Anomalies génétiques de l'hypophyse et de l'hypothalamus;
2. Tumeurs hypophysaires ou hypothalamiques;
3. Autres troubles anatomiques (structurels) destructeurs et infiltrant de l'hypophyse ou de l'hypothalamus (Viswanathan and Eugster, 2018).

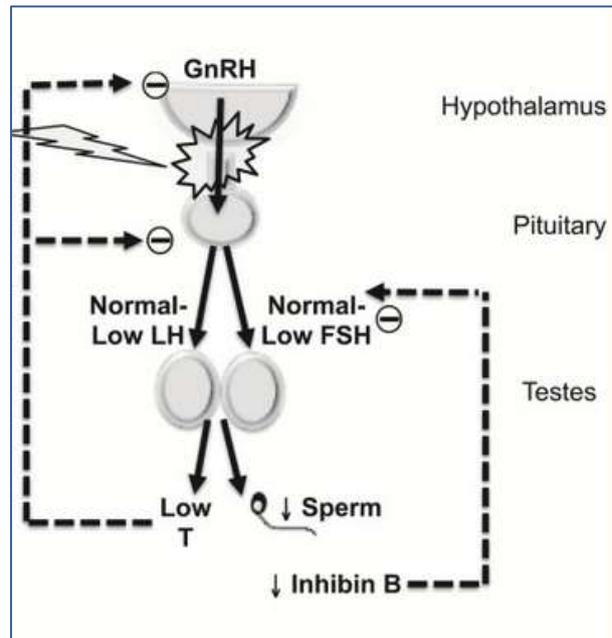


Figure 39 : Les causes de l'hypogonadisme secondaire (Grossmann and Matsumoto, 2017).

✚ Symptômes L'hypogonadisme hypo gonadotrope masculin

- Signes évoquant un déficit d'autres hormones hypophysaires ;
- Céphalées/troubles visuels (lésion hypophysaire occupant l'espace intracrânien) ;
- galactorrhée (hyperprolactinémie) ;
- trouble de l'odorat (Gurnell, 2009).

✚ Traitement

- Traitement par la testostérone ;
- Traitement substitutif de gonadotrophine pour le retour de la fertilité due à un hypogonadisme secondaire.

Le traitement consiste en l'apport d'une substitution d'androgènes adéquate, pratique et sans danger. Le patient atteint d'hypogonadisme secondaire devient souvent fertile sous l'effet d'un traitement par les gonadotrophines. Les formulations de testostérone évoquées ici sont celles qui sont disponibles aux États-Unis. D'autres formulations peuvent être disponibles dans d'autres pays (Bontoux et al., 2014).

2. Les ovaires

Deux ovaires droit et gauche situés dans la cavité pelvienne ont une forme ovoïde, 4 cm x 2 cm. Coiffé par le pavillon de la trompe. Entouré par un épithélium formé d'une seule couche de cellules cubiques. Directement en dessous : stroma conjonctif dense = albuginée.

Puis stroma conjonctif contenant les follicules (ovocytes + cellules folliculaires) : corticale (Miranda et al., 2017).

Au centre tissu conjonctif lâche très vascularisé (artères et veines tortueuses qui irriguent le cortex) : médullaire.

Les cellules du hile ou cellules de Berger, regroupées en amas, sont identiques aux cellules de Leydig du testicule (Plendl et al., 2002).

Les ovocytes apparaissent pendant la vie embryonnaire sous la forme d'ovogonies qui se divisent par division mitotique (1 million). Un grand nombre dégénèrent avant la naissance.

A la puberté, environ 400 000 bloqués en prophase de première division méiotique. 300 à 400 arriveront à maturation (Nicard, 2016).

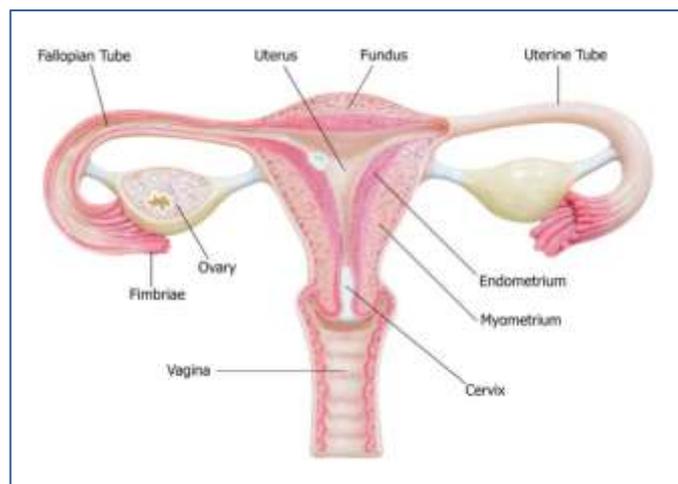


Figure 40: Le système reproducteur féminin (Bradford, 2017).

Les fonctions de l'ovaire sont l'ovogenèse et la stéroïdogenèse. L'œstrogène et la progestérone préparent l'endomètre de l'utérus pour l'implantation et le maintiennent en cas de fécondation.

La surface de l'ovaire est couverte d'un épithélium simple (cubique ou pavimenteux) continue avec le mésothélium du péritoine

La tunique albuginée est une couche de tissu conjonctif dense, au-dessous de l'épithélium.

Le Cortex ovarien est formé de 2 composantes (Bazot et al., 2000) :

- **Stroma cortical** : (tissu de soutien) formé des fibres du tissu conjonctif et d'un grand nombre de cellules du stroma.
- **Les follicules ovariens** formés d'ovocytes et de cellules folliculaires. Ces follicules sont dans différents stages.

La médullaire est formée de tissu fibro-élastique lâche, quelques muscles lisses, des vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que des nerfs. Les vaisseaux et les nerfs rejoignent la médullaire à travers le hile (Vandromme, 2016 ; Lai et al., 2016).

2.1. Développement des follicules ovariens

Dans la partie externe du cortex ovarien, se trouve un grand nombre (600 000 - 800 000) de follicules primordiaux.

- **Chaque follicule primordial** est formé d'un ovocyte I entouré d'une seule couche de cellules folliculaires pavimenteuses.
- **Formation des follicules primaires monocouches** : À partir de la puberté, avec chaque cycle menstruel (environ 28 jours), la sécrétion cyclique de FSH (hormone folliculostimulante) par l'hypophyse initie et stimule le développement d'un petit nombre de follicules primordiaux (jusqu'à 20). Ceux-ci se transforment en follicules primaires monocouches (Stellman, 2000).
- **Formation des follicules primaires multicouches** : La sécrétion continue du FSH. induit la multiplication des cellules folliculaires qui se stratifient et forment la granulosa, ainsi que la croissance de l'ovocyte. L'ovocyte sécrète la zone pellucide qui est acidophile homogène et formée de glycoprotéines. Elle sépare la granulosa de l'ovocyte. Les cellules de la granulosa autour de zona *pellucida* forment la corona radiata. La formation de la thèque folliculaire est due à la croissance des cellules du stroma ovarien qui entourent les follicules (Plendl et al., 2002).
- **Formation des follicules secondaires** : Durant leur croissance, les follicules se dirigent vers la région profonde du stroma du cortex. La croissance est due à plusieurs facteurs: F.S.H., facteurs de croissance épidermale, facteurs de croissance semblables à l'insuline et les ions de calcium. Quand le nombre des cellules formant la granulosa est de 6 - 12 couches, des espaces remplis de liquide apparaissent entre les cellules de la granulosa. Ces espaces confluent pour former une cavité appelée l'antra. La granulosa sécrète dans le liquide folliculaire une substance appelée l'inhibiteur de la maturation de l'ovocyte.

Les follicules primaires et secondaires sont appelés follicules en cours de développement (Smith et al., 2014).

- **Follicules tertiaires (de De Graaf) :** La croissance d'un seul follicule forme le follicule de De Graaf. Il se trouve dans toute l'épaisseur du cortex et produit une élévation sur la surface de l'ovaire. Juste avant l'ovulation, l'ovocyte I complète la 1ère division méiotique. L'ovocyte II ainsi que le 1er globule polaire en résultent (Nicard, 2016).

2.2. Cytophysiologie

L'activité cyclique de l'ovaire dépend de deux hormones hypophysaires : FSH (hormone Folliculostimulante) et LH (hormone lutéinisante).

- **FSH :**

- prolifération des cellules de la granulosa qui acquièrent des récepteurs à LH (Messinis, 2006).
- activation d'une enzyme qui permet la transformation des stéroïdes (androgènes) élaborés par la chaîne interne en œstradiol.
- œstradiol : rétroaction sur hormones hypothalamo-hypophysaires (Rato et al., 2012).

- **Sécrétion d'un pic de LH**

- ovulation ;
- diminution de la synthèse d'œstradiol par les cellules de la granulosa ;
- augmentation de la synthèse de progestérone ;
- transformation du follicule post ovulatoire en corps jaune (Al-Asmakh, 2007).

2.3. Pathologie

2.3.1. Kyste ovarien

Les kystes de l'ovaire sont l'anomalie reproductrice la plus fréquente chez les femmes de tout âge. Le kyste ovarien a été associé à la dérégulation de la signalisation de l'hormone lutéinisante (LH), qui peut se produire à divers niveaux de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (HPO) et stimuler l'hyperproduction d'androgènes. La dérégulation peut se produire par hyperstimulation de l'hypophyse par l'hypothalamus, conduisant à une libération accrue de LH (Restuccia et al., 2012).

- ✚ **Type des kystes ovariens**

Les kystes ovariens sont fréquents chez la femme en âge de procréer. Il s'agit, le plus souvent, de « **kystes fonctionnels** » spontanément résolutifs qui imposent une surveillance échographique simple.

« **Les kystes ovariens organiques** » sont de nature histologique diverse. Les plus fréquents sont les « **kystes séreux et mucineux** » issus du revêtement épithélial de l'ovaire, les endométriomes qui s'intègrent le plus souvent dans un contexte d'endométriose pelvienne et « **les kystes dermoïdes** » développés à partir des cellules germinales de l'ovaire (Raiga et al., 2006).

✚ Le syndrome des ovaires poly kystiques

Le syndrome des ovaires poly kystiques est un trouble endocrinien et métabolique très fréquent. C'est l'endocrinopathie la plus commune chez les femmes en âge de procréer, qui touche de 6 % à 8 %. Son origine serait donc possiblement génétique. Les femmes atteintes, notamment celles qui sont obèses, développent une résistance à l'insuline avec hyper insulinémie compensatrice. Le surplus d'insuline inhibe la synthèse hépatique de la protéine liant les hormones sexuelles. Comme la testostérone se lie à cette protéine, le taux de testostérone libre devient alors plus élevé. Ces femmes présentent également un taux de LH plus important qui accroît la sécrétion d'androgènes par les ovaires et qui entraîne une maturation folliculaire aberrante (Croteau and Bérubé, 2011).

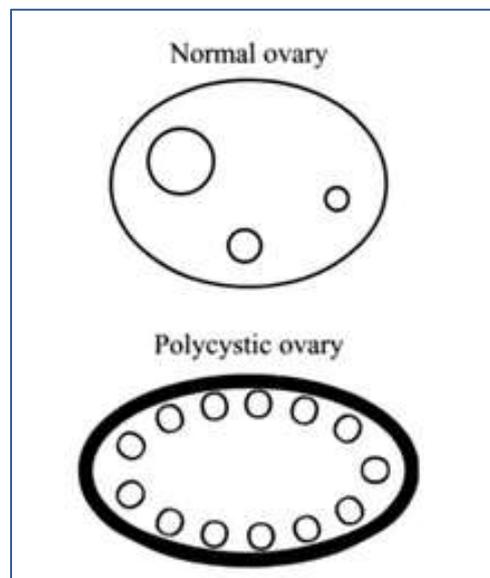


Figure 41 : un ovaire normal et un ovaire poly kystique (Eden, 2005).

Le syndrome des ovaires poly kystiques se caractérise par une augmentation inhabituelle des androgènes (hormones mâles, dans les ovaires, ce qui nuit à la maturation des ovules. Au lieu d'être libérés au moment de l'ovulation, les ovules se transforment en kystes, de petites poches remplies de liquide. Ces kystes s'accumulent dans les ovaires et augmentent parfois de volume (Mouette, 2013).

Problèmes que les femmes avec SOPK peuvent inclure :

- Excès de poils sur le corps (hirsutisme);
- L'acné et d'autres problèmes de peau;
- Périodes irrégulières ou manquantes;
- Périodes lourdes;
- Problèmes de fertilité;
- Résistance à l'insuline;
- Problèmes de poids (Eden, 2005).

2.4. Traitement

Le traitement doit être individualisé en fonction de la présentation du patient et du désir de grossesse. Les dispositifs et les médicaments utilisés pour traiter les manifestations du SOPK, ainsi que leurs effets indésirables associés, sont décrits dans une approche d'équipe impliquant des soins primaires et des médecins spécialistes peuvent être utiles pour traiter les manifestations multiples du syndrome. Les objectifs du traitement (traitement de l'infertilité, régulation des règles pour la protection de l'endomètre, contrôle des caractéristiques hyper androgéniques, y compris l'hirsutisme et l'acné) doivent tenir compte des préférences du patient. Les complications métaboliques doivent être traitées chez chaque patient au moyen d'une évaluation de la tension artérielle, d'un panel de lipides et d'un test de tolérance au glucose oral de deux heures. Les patients en surpoids devraient être évalués pour les signes et les symptômes de l'apnée obstructive du sommeil. Tous les patients devraient subir un dépistage de dépression (Williams, 2016).

Conclusion

Le complexe hypothalamo-hypophysaire est une structure fonctionnelle essentielle, point de départ de toute la régulation hormonale. Elle très compliquée dans son fonctionnement et agit en intime relation avec le système nerveux. Le système hypothalamo-hypophysaire permet la communication endocrine entre l'hypothalamus et l'anté-hypophyse, les hormones hypothalamiques, selon le cas, soit stimulent la libération d'hormones spécifiques, soit inhibent la production de ces hormones. Les hormones hypothalamiques sont ensuite inactivées et leurs résidus libérés à nouveau dans le flux sanguin. Les hormones hypophysaires contrôlent pratiquement toutes les fonctions du système endocrinien, un déficit ou un excès en hormones serait le siège de développements de certaines pathologies.

Résumé

L'axe hypothalamo-hypophysaire est un système fondamental de notre corps, qui fonctionne exactement comme une usine. L'hypothalamus forme avec l'hypophyse un ensemble fonctionnel appelé complexe hypothalamo-hypophysaire.

La thyroïde est une glande exclusivement endocrine qui sécrète principalement les hormones thyroïdiennes iodées mais également la calcitonine, hormone anti-hypercalcémiant. Les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la croissance et au développement, en particulier pour le système nerveux central et pour l'os. La maladie de Basedow constitue l'étiologie la plus fréquente d'hyperthyroïdie, dans les cas d'hyperthyroïdie, la glande produit trop d'hormones, toutes les fonctions de l'organisme s'accélèrent. L'hypothyroïdie se définit comme une insuffisance d'hormones thyroïdiennes. C'est le dysfonctionnement le plus fréquent de cette glande. Son diagnostic se fait par le dosage de laTSH, lors d'un examen de routine ou suite à des signes cliniques.

Les glandes surrénales sont deux glandes endocrines situées au-dessus des reins, elles sont divisées en deux structures anatomiquement, physiologiquement, histologiquement et fonctionnellement distinctes : La médullosurrénale et la corticosurrénale (zone périphérique) qui assure la sécrétion des stéroïdes. Le syndrome de Cushing est défini précisément comme un hypercortisolisme chronique. Constitué par un ensemble de symptômes dus à un excès de sécrétion d'une hormone cortico-surrénalienne, le cortisol, par les glandes surrénales. La maladie d'Addison est une forme chronique d'insuffisance surrénale.

Une gonade est un organe destiné à la production d'hormones sexuelles et à la reproduction. Elle contient les cellules de la reproduction, les gamètes: les ovocytes dans l'ovaire et les spermatozoïdes dans le testicule. Ces organes vont donc jouer un rôle important au sein de l'appareil reproducteur. L'hypogonadisme hypogonadotrope se définit par une absence de sécrétion de GnRH (gonadolibérine) par les neurones de l'hypothalamus ou par un défaut d'action de la GnRH au niveau de l'hypophyse résultant en une diminution de la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines. Les kystes de l'ovaire sont l'anomalie reproductrice la plus fréquente chez les femmes de tout âge. Le kyste ovarien a été associé à la dérégulation de la signalisation de l'hormone lutéinisante (LH), qui peut se produire à divers niveaux de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (HPO) et stimuler l'hyperproduction d'androgènes. La dérégulation peut se produire par hyperstimulation de l'hypophyse par l'hypothalamus, conduisant à une libération accrue de LH.

Mots clés : Hypothalamus ; Hypophyse ; La glande thyroïde ; La glande surrénale ; Les gonades ; Physiopathologie.

Abstract

The hypothalamic-pituitary axis is a fundamental system of our body which functions exactly like a factory. The hypothalamus, together with the pituitary, constitutes a functional whole called hypothalamic-pituitary complex.

The thyroid is an exclusively endocrine gland that secretes mainly iodized thyroid hormones but equally calcitonin: an anti-hypercalcemic hormone. Thyroid hormones are essential for growth and development, particularly for the central nervous system and the bones. Graves' disease is the most common cause of hyperthyroidism. In case of hyperthyroidism, the gland produces too much hormones; all functions of the body accelerate. Hypothyroidism is defined as a deficiency in thyroid hormones. This is the most common dysfunction of this gland. Its diagnosis is made through the dosage of TSH during a routine examination or following clinical signs.

The adrenal glands are two endocrine glands located above the kidneys. They are divided into two structures which are anatomically, physiologically, histologically and functionally distinct: The adrenal medulla and the adrenal cortex (peripheral zone) that ensures the secretion of steroids. Cushing's syndrome is precisely defined as chronic hypercortisolism. Consisting of a set of symptoms due to excess secretion of a cortico-adrenal hormone, cortisol, by the adrenal glands, Addison's disease is a chronic form of adrenal insufficiency.

A gonad is an organ for the production of sex hormones and their reproduction. It contains the reproductive cells, the gametes: the oocytes in the ovary and the spermatozoa in the testis. These organs will play an important role in the reproductive system. Hypogonadotropic hypogonadism is defined as the absence of secretion of GnRH (gonadotropin releasing hormone) by hypothalamic neurons or a defect of GnRH in the pituitary gland resulting in a decrease in pituitary secretion of gonadotropins. Ovarian cysts are the most common reproductive abnormality in women of all ages. Ovarian cyst has been associated with the deregulation of luteinizing hormone (LH) signaling, which can occur at various levels of the hypothalamic-pituitary-ovarian (HPO) axis and stimulate the hyperproduction of androgens. Deregulation can occur by hyperstimulation of the pituitary gland by the hypothalamus, leading to increased release of LH.

Keywords: Hypothalamus; Pituitary gland; Thyroid gland; The adrenal gland; the gonad; Pathophysiology.

ملخص

المحور تحت المهاد البصري و الغدة النخامية هو محور أساسي لتنظيم كل وظائف الجسم، حيث يشكلان تجمعا وظيفيا يسمى معقد تحت المهاد البصري- الغدة النخامية .

الغدة الدرقية هي غدة صماء تفرز بشكل رئيسي هرمونات الغدة الدرقية و كذلك هرمون كالستونين مضاد لفرط كالسيوم . هرمونات الغدة الدرقية ضرورية للنمو والتطور، خاصة بالنسبة للجهاز العصبي المركزي والعظام . مرض جريفز هو السبب الأكثر شيوعاً لفرط نشاط الغدة الدرقية في حالة فرط نشاط الغدة الدرقية، تنتج الغدة الكثير من الهرمونات حيث تسرع جميع وظائف الجسم. يعرف قصور الغدة الدرقية على أنه نقص في هرمونات الغدة الدرقية، و هو الخلل الأكثر شيوعاً لهذه الغدة. يتم تشخيصه من خلال قياس TSH خلال الفحص الروتيني أو العلامات سريرية.

الغدة الكظرية عبارة عن غدتين تقعان فوق الكلى وهي مقسمة إلى قسمين مختلفين تشريحيًا و فسيولوجيًا ونسجيًا و وظيفيًا: النخاع الكظري والقشرة الكظرية (المنطقة المحيطة). يتم تعريف متلازمة كوشينغ بدقة على أنها فرط الكورتيزول المزمن، يتكون من مجموعة من الأعراض بسبب الإفراز الزائد لهرمون الكورتيزول ، مرض أديسون هو شكل مزمن من قصور الغدة الكظرية.

الغدة التناسلية هو جهاز لإنتاج الهرمونات الجنسية والقامطات، يحتوي على الخلايا التناسلية: البويضات في المبيض والحيوانات المنوية في الخصية. يتم تعريف قصور الغدة التناسلية على أنه عدم إفراز GnRH المفرز من تحت المهاد البصري مما يؤدي إلى انخفاض في إفراز الغدة النخامية للجونادوتروبين. تعتبر الأكياس المبيضية هي أكثر الأمراض التناسلية شيوعاً في النساء من جميع الأعمار و قد ارتبط كيس المبيض بعجز في إفراز هرمون (LH) من الغدة النخامية والذي يمكن أن يحدث خلا على مستويات مختلفة من محور المهاد-الغدة النخامية-المبيض مما يؤدي الى زيادة تحفيز إنتاج الأندروجينات. كما يمكن أن يحدث فرط تنبيه الغدة النخامية بواسطة منطقة تحت المهاد مما يؤدي الى زيادة فرط إفراز HL.

الكلمات المفتاحية:

تحت المهاد البصري، الغدة النخامية، الغدة الدرقية، الغدة الكظرية، الفيزيولوجيا المرضية.

References

- Agarwal A. (2014).** Male Reproductive System—Anatomy and Physiology Cleveland Clinic.8.96).
- Al-Asmakh M. (2007).** Reproductive functions of progesterone Department of Health Science, College of Arts and Sciences, Qatar University, Doha, Qatar Middle East Fertility Society Journal Vol. 12, No. 3, page 147.
- Altirriba G, Pataky J, Golay Z, Rohner-Jeanrenaud A, Françoise A. (2015).** Effets métaboliques de l'ocytocine et ses applications potentielles pour le traitement de l'obésité, vol. 11, no. 456-457, p. 97-100.
- Amann R P, Schanbacher B D. (1983).** physiology of male reproduction ". University of Nebraska - Lincoln Digital Commons @ University of Nebraska – Lincoln Publications from USDA-ARS / UNL journal of animal science , Vol 57, Suppl 2
- Angela D. (2000).** The Pituitary Gland: Embryology, Physiology, and Pathophysiology .Springer Publishing Company, pp. 9-17(9) DOI: <https://doi.org/10.1891/0730-0832.19.2.9>.
- Arvan P, Di Jeso B. (2005).** Thyroglobulin structure, function, and biosynthesis. In: The Thyroid: Fundamental and Clinical Text, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.77 P.
- Ballan B-K,Hernandez A,Gonzalez Rodriguez E, Meyer P. (2012).** Diabète insipide central : diagnostic et prise en charge. Rev Med Suisse; volume 8. 2158-2164.
- Barkhoudarian G, Kelly DF. (2017).** Chapter 1 – The Pituitary Gland: Anatomy, Physiology, and its Function as the Master Gland In book: Cushing's Disease, pp.1-41 DOI: 10.1016/B978-0-12-804340-0.00001-2.
- Barros C M, Ereno R L, Simões R A, Fernandes P, Buratini, J, et al. (2010).** Use of knowledge regarding LH receptors to improve super stimulatory treatments in cattle. ReprodFertil Dev 22: 132-137.
- Baulard L. (1981).** Anatomie physiologie microbiologie,Dunod, pages 214-215 P.
- Bayle M , Chevenne D, Dousset B, Lahlou N, Le Bouc Y, MassartC, Porquet N M, Salles D, JP, Sault C, Souberbielle JC. (2004).** Recommandations pour l'harmonisation des techniques de dosage sérique d'hormone de croissance. Ann Biol Clin ; 62/2 :155-163.
- Bazot M, Robert Y, Mestdagh P h, Boudghène F, Rocourt N. (2000).** Pathologie fonctionnelle de l'ovaire Journal de radiologie © Éditions Françaises de Radiologie, Paris ; Vol 81 : N° 12 1801-1818, Doi : JR-12-2000-81-12-0221-0363-101019-ART4.
- Beck –pecco, Persani L. (2005).** EMC endocrinologie hormone thyroïdienne thyroid – stimulating hormone science direct vol 2 page 140-147.
- Besnarda I, Auclair V, Callery G, Bordenavea C G, Roberge C (2013).** Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques : physiopathologie, clinique et surveillance, Modelé + ENCEP 504 ; No. of Pages 9.
- Billat V. (2017).** Physiologie et méthodologie de l'entraînement, De Boeck Supérieur, 304 P.
- Bittar E, Bittar N . (1997).** In Principles of Medical Biology, Molecular and Cellular Endocrinology.vol 10 page 1-684.
- Blanchard A, GérardF, Paillard M. (2002).** Hyperaldostérisme primaire : physiopathologie, investigations et traitements.volume 14, numéro8.page(s) :455-65 P.

- Bommas T. (2008).** Cours d'anatomie 1ere cycle des études médicales. Boeck 1 ère édition chapitre 10, 108 P.
- Bontoux D, Debiais F, Azaïs I. (2014).** Rhumatologie (2° Éd.) (Coll. Le livre de l'interne). Editeur Lavoisier, 3 déc.603-604 P.
- Bousfield G R, Dias J A. (2011).** Synthesis and secretion of gonadotropins including structure-function correlates Rev Endocr Metab Disord. 12(4): 289–302.
- Brent G A. (2012).** Mechanisms of thyroid hormone action. Sep 4; 122(9): 3035–3043.
- Brooker C. (2000).** Le corps humain. Étude, structure et fonction édition De Boeck Supérieur, 166 P.
- Brunner L S, Bare B, Smeltzer S, Smith Suddarth D. (2011).** Soins infirmiers en médecine et chirurgie 4: Fonctions rénale et reproductrice, De Boeck Supérieur, 16 juin 2011 – 1649 P.
- Calas A, Boulouis H-J, Perrin J-F, Plas C, Vanneste P . (2016).** Précis de physiologie 2ed, éditeur doin - johnlibbeytext, 185 P.
- Callejas L, Mallesara, S, Orlander P R. (2016).** Molecular Basis of Nutrition and Aging A Volume in the Molecular Nutrition Series .Chapter 41 – Iodine Intake and Healthy Aging, Pages 583–597 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801816-3.00041-8>.
- Cerit E T, Akturk M. (2016).** Atherosclerotic and metabolic effects of hypothyroidism due to chronic thyroiditis Medical Science and Discovery; vol 3(5):213-8 Doi:10.17546/msd.31690.
- Chandrasekher Y A, Fortune JE. (1990).** Effects of oxytocin on steroidogenesis by bovine theca and granulosa cells. Endocrinology 1990; (127): 926-933. these doctorat ,MARIE-CLAUDE DÉRY, 2013, 47 P.
- Chappel S C, Ulloa-Aguirre A, Coutifaris C. (1983).** Biosynthesis and secretion of follicle-stimulating hormone. Endocr. Rev., 4, 179–211.
- Cheng Xu, Laura M, Nelly P. (2015).** Hypogonadisme chez l'homme. Swiss Medical Forum-Forume Médical Swiss 2015 ; 15(10) :218-224.
- Clifford B, Saper, Bradford B. Lowell. (2014).** The hypothalamus. Volume 24, Issue 23, Pages R1111-R1116.
- Coon D, Mitterer J O, Martini T S. (2016).** Psychology: Modules for Active Learning. Cengage Learning, 365 P.
- Courtney S. (2015).** The Endocrine System: Hypothalamus and Pituitary. 156(11):3882–3884 doi: 10.1210/en.2015-1778.
- Criqui A J A. (2006).** Influence de la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques sur l'homéostasie de la fonction thyroïdienne. Thèse pour l'obtention du grade de docteur vétérinaire. Ecole nationale vétérinaire Toulouse. 79 P.
- Croteau M, Bérubé J. (2011).** Diagnostic et traitement des ovaires polykystiques. Le Médecin du Québec, volume 46, numéro 3.
- D'Aoust É, Mircescu H. (2012).** La thyroïde quand la thyroïde s'emballé Le Médecin du Québec, volume 47, numéro 2.
- Daher R, Yazbeck T, Jaoude J B, Abboud B. (2009).** Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. World J Gastroenterol vol 21; 15(23): 2834–2838. doi: 10.3748/wjg.15.2834.

- Davis SW, Ellsworth BS, Pérez Millan MI, Gergics P, Schade V, Foyouzi N, Brinkmeier ML, Mortensen AH, Camper SA. (2013).** Pituitary Gland Development and Disease: From Stem Cell to Hormone Production. *Curr Top Dev Biol.* vol106: 1–47. doi: 10.1016/B978-0-12-416021-7.00001-8.
- De Silva D C, Wijesiriwardene B. (2007).** The adrenal glands and their functions in Ceylon Medical Journal 52 (3):95-100 DOI: 10.4038/cmj.v52i3.969
- Decherf S, Demeneix B. (2011).** The Obesogen Hypothesis: A Shift of Focus from the Periphery to the Hypothalamus. in *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B* 14(5-7):423-48 • July with 442 Reads DOI: 10.1080/10937404.2011.578561.
- Dedieu A, Gaillard J C, Pourcher T, Darrouzet E, Armengaud J. (2011).** Growth hormone promotes early initiation of hepatocyte growth factor gene expression in the liver of hypophysectomized. 89 P.
- Dequiedt P. (2011).** Equilibre hydro-électrolytique: Physiologie - Physiopathologie - Pratique clinique. Éditeur Lavoisier, 35 P.
- Di Liegro I. (2008).** Thyroid hormones and the central nervous system of mammals (Review). Dipartimento di Scienze Biochimiche, Università degli Studi di Palermo . *Mol Med Rep.*; vol 1(3):279-95.
- Dufau M L, Tsai-Morris C H, Hu Z Z, Buczko E. (1995).** Structure and regulation of the luteinizing hormone receptor gene. *J Steroid Biochem Mol Biol* 53: 283-291.
- Dulac M, Sanandedji E, Zimmer L. (2018).** Biochimie. Éditeur De Boeck Supérieur, 152 P.
- Durand G, Beaudoux J L. (2011).** Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives. Éditeur Lavoisier, 475-476 P.
- Eden J. (2005).** Polycystic Ovary Syndrome: A woman's guide to identifying and managing PCOS. Edition Allen & Unwin, 2, 4 P.
- Ekberg S, Luther M, Nakamura T, Jansson J O. (1992).** Growth hormone promotes early initiation of hepatocyte growth factor gene expression in the liver of hypophysectomized rats after partial hepatectomy. *J. Endocrinol.*, 135, 59–67.
- Ellis H, Mahadeva V. (2014).** Scrotum, testis and epididymis, Volume 32, Supplement 1, Pages e9–e16 .DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2013.04.022>.
- Esteves S, Alviggi C. (2015).** The Role of LH in Controlled Ovarian Stimulation from book Principles and Practice of Controlled Ovarian Stimulation in ART (pp.171-1
- Fietz D, Bergmann M. (2017).** Endocrinology of the Testis and Male Reproduction. Cite as Functional Anatomy and Histology of the Testis pp 313-341.
- Findling J W, Young W F. (2005).** Cushing's Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 90, Issue 2, 1 February 2005, Pages E2, <https://doi.org/10.1210/jcem.90.2.9997>. Volume 90 Issue 2.
- Fisher D A. (1996).** Physiological variations in thyroid hormones: physiological and pathophysiological considerations. *The American Association for Clinical Chemistry* vol. 42 no. 1 135-139.
- Forhead A J, Fowden A L. (2014).** Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation . *Journal of Endocrinology* vol221, R87–R103 DOI: 10.1530/JOE-14-0025.

- 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* Vol. 28, No. 8, pp. 3396-3410.
- Freeman L M, Griffing G T, Bhalla Davis A, Bharaktiya S, Chausmer A B, Talavera F; Woodhouse W R, Ziel F H.(2018).** Hypothyroidism - MedscapeeMedicine.
- Gaborit B. (2014).** Hormonologie-reproduction – Action physiologique des hormones thyroïdiennes 13 février NGUYEN Aude L3Hormonologie-Reproduction Relecteur 9 12 pages.
- Gaitonde D Y, Gaitonde K D, Rowley L B, Sweeney. (2012).** Hypothyroidism: an update, *South African Family Practice*, 54:5, 384-390.
- Gallo-Payet N, Payet MD. (2003).** Mechanism of action of ACTH: beyond cAMP. *Microsc Res Tech*; 61:275-87.
- Gardner DG, Shoback D.(2011).** Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology 9/E inking chapter (enhanced eBook) Chapter 4. Hypothalamus and Pituitary Gland. Javorsky. B R, Aron D C; Findling J W; J. Blake Tyrrell, 9^e édition, 880 P.
- Gatta B. (2003).** Monsaingeon m et tabarin. Insuffisance surrénalienne. E M C, *Endocrinologie-Nutrition*, 10-015-A-10, 2003, 15 p. Mr. Youssef HAMDI, Tumeurs surrénaliennes profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif, service d'urologie CHU Mohammed VIMarrakach. Thèse N° 35.2012.
- Ghaddhab C, Jean-Marc Vuissoz, Johnny Deladoëy, 2017, From Bio inactive ACTH-to-ACTH Antagonist: The Clinical Perspective, Front Endocrinal (Lausanne), 8: 17.**
- Gilberg S, Partouche H, Barthe J. (2011).** Cas cliniques en médecine générale. Éditeur Lavoisier, 46 P.
- Ginther O J, Bergfelt D R, Beg M A, Kotk. (2001).** Follicle selection in cattle: Role of luteinizing hormone. *Biol Reprod* 64: 197-205.
- Goffin V, Touraine P, Llovera M, Bernichtein S, Binart N, Bouchard B, Paul A Kelly.(2000).** Le récepteur de la prolactine : de la biologie moléculaire aux leçons tirées des modèles expérimentaux, Volume 2, numéro 4, pages 354-62.
- Goldenberg E, Gilbert B. R. (2015).** Scrotal Ultrasound. *Semantic Scholar Chapter 4 Ultrasound of the Male Genitalia, Chapter 4 DOI 10.1007/978-1-4614-7744-0_4.*
- Gonzalo Valdes-S, Potorac I, Libioule C, Daly A, Beckers A. (2017).** la deficiencia en hormona luteinizante : sus consecuencias sobre la reproducción, *urologia*, vol 13 N°1.
- Greene D J, Sabanegh E S, Gest T R , Terris M K, Klaassen ZWA, Wallace J H. (2016).** Testes and Epididymis Anatomy .medscape.
- Griswold M D. (1998).** The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. *Seminars in Cell & Developmental Biology* Vol 9, Issue 4, Pages 411-416 <https://doi.org/10.1006/scdb.1998.0203>.
- Grossmann M, Matsumoto A. (2017).** A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Mar 1; 102(3): 1067–1075. Published online 2017 Jan 18. doi: 10.1210/jc.2016-3580.
- Gruson D. (2017).** Dosage du cortisol plasmatique : utilité et pièges diagnostiques .louvainmed ; 136 (3) :143-146-14 *Congres UCL d'endocrino-diabétologie.*
- Guénard H, Bioulac B, Boisseau M R, Carré F, Demotes-Mainard J, Devillier F, Hanoune J, Harf A, Jezn-René L, Lamour Y, Le Nour R, Lévy B, Marthan R, Mion F, Paillard M,**

- Swynghedauw B, Varéne P, Jean-Didier V. (2001).** Physiologie humaine. 3^{ème} édition. Édition Pradel. 2001, Glanville Endocrine, troisième édition, paradel, 452 P.
- Guo y-k, Yang z k, Yang z g, Li ma e s, Deng s, min p p, min p k, yin l k, Huc j et al. l, huc jL. (2007).** HUC J et al. Addison's disease due to adrenal tuberculosis: Contrast-enhanced CT features and clinical duration correlation. *Eur. J Radiol.*, 2007; 62: 126–131.
- Gurnell M. (2009).** Endocrinologie. Editeur De Boeck Supérieur, 30 ,64-65 ,85 P.
- Guy H, Michèle N (2013).** Pathologies des glandes surrénales. 16-17p [http://www.epu-b.net/2013/pathologies %20des%20glandes%20surrenales.pdf](http://www.epu-b.net/2013/pathologies%20des%20glandes%20surrenales.pdf).
- Guyton A. (1991).** Précise de physiologie médicale. Huitième édition, 842 P.
- Harlé j. (2010).** Le système endocrinien Overblog
- Harvey S, Hull K L. (1997).** Growth hormone a paracrine growth factor? *Endocrine*; vol 7: 267-79.
- Hazard J, Perlemuter L. (2000).** Endocrinologie, 4^{ème} édition, Editions Masson (2000), 28, 125, 253, 222, 484 P.
- Heffner L J. (2003).** Reproduction humaine. De Boeck Supérieur, 10 P.
- Hennen G ; 2001,** Endocrinologie. Boeck Supérieur, 299 P.
- Hiller-Sturmhöfel S, Bartke A. (1998).** The Endocrine System an Overview. *Alcohol Health & Research World*, Vol. 22, No. 3, page 153.
- Horvath E, Kovacs K. (1988).** Fine structural cytology of the adenohypophysis in rat and man. *J Electron Microsc Tech.*, vol 8(4):401-32.
- Hyttel P, Fair T, Callesen H, Greve T. (1997).** Oocyte growth, capacitation and final maturation in cattle. *Theriogenology*, 47: 23-32.
- Iacobellis G, Rossi G P, Castinetti F, Letizia C. (2015).** Disease of Adrenal Glands *Int J Endocrinol* 2015: 403521 doi: 10.1155/2015/403521
- Ichikawa K, Hashizume K. (1991).** Cellular binding proteins of thyroid hormones. Department of Geriatrics, Shinshu University School of Medicine, Nagano, Japan vol 49(21):1513-22.
- James L. Wilson M D. (2006).** L'adrénaline : trop c'est trop le syndrome du stress du 21^e siècle. Édition illustrée Éditeur Les Éditions le mieux-être. 380 P.
- Jayanta K. Mitra, Roy J, Sengupta S. (2011).** Vasopressin: Its current role in anesthetic practice, 15(2): 71–77.
- Ji I, Murdoch W J, Ji TH. (1995).** Activation of membrane receptors. *Endocrine*, 3, 187–194.
- Jiang X, Liu H, Chen X, Chen P H, Fischer D, Sriraman V, Yu H N, Arkininstall S, uly X H. (2012).** Structure of follicle-stimulating hormone in complex with the entire ectodomain of its receptor. 109 (31) 12491-12496.
- Josefsson M, Ekblad E. (2009).** Sodium Iodide Symporter (NIS) in Gastric Mucosa *Comprehensive Handbook of Iodine, Comprehensive Handbook of Iodine .Nutritional, Biochemical, Pathological and Therapeutic Aspects.* Chapter 22 – Sodium Iodide Symporter (NIS) in Gastric Mucosa: Gastric Iodide Secretion Pages 215–220.. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374135-6.00022-4>.

- Jublanc C. (2004).** L'exploration hypophysaire en pratique : utilisation des tests dynamiques chez l'adulte. John.Libbey Eurotext.33 P.
- Juif P R, Poisbeau P, Pain A. (2013).**Neurohormonal effects of oxytocin and vasopressin receptor agonists on spinal pain processing in male rats 154(8):1449-56, doi:10.1016/j.pain.2013.05.003.
- Kahal A, Mekki K, Djerdjour S. (2017).**Incidences comparées des différents types de goitre et propriétés des cas opérés chez un groupe des patients à la Wilaya de Chlef DOI: 10.13140/RG.2.2.28638.54082 .
- Kappeler L, Filho M, Le Bouc Y, HolzenbergerM. (2006).** Génétique et axe somatotrope Durée de vie, M/S : médecine sciences Vol22, Numéro 3, p. 259–265.
- Kelly P A, Djiane J, Boutin J-M, Edery M. (1990).**La structure des récepteurs delaprolactineet de l'hormone de croissance est maintenant connue, médecine/sciences 6 : 778-84.
- Kierszenbaum A L. (2006).** Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique. Première édition de Boeck. 477,482,487,493 P.
- Kirsten D. (2000).** The thyroid gland: physiology and pathophysiology.NeonatalNetw. ; 19(8):11-26.DOI:10.1891/0730-0832.19.8.11.
- Koller K J, Wolff R S, Warden M K, Zoeller R T.(1987).** Thyroid hormones regulate levels of thyrotropin-releasing-hormone mRNA in the paraventricular nucleus. ProcNatlAcadSci U S A 84:7329-33.
- Kontoangelos K, Papageorgiou CC, Raptis AE, Rabavilas AD, Papadimitriou GN. (2013).** Oxytocin and diabetes mellitus: a strong biochemical relation. Review.Curr Diabetes Rev. 2013 Nov; 9(6):450-61.
- Kress E. (2007).** Etude du rôle du récepteur aux hormones thyroïdiennes TR alpha 1 dans la prolifération normale et pathologique de l'épithélium intestinal. Biochimie Ecole normale supérieure de lyon.
- Kretser D M, Loveland K L, Meinhardt A, Simorangkir D, Wreford N. (1998).**Spermatogenesis Human Reproduction, Vol 13, Issue _1, Pages 1–8, https://doi.org/10.1093/humrep/13.suppl_1.1.
- Kubab N, Hakawati I, Alajati-Kubab S. (2014).**Guide des examens biologiques 6e édition - Editions Lamarre Initiatives santé ,141 P.
- Kubab N, I. Hakawati, S. Alajati-Kubab. (2015).** Guide des examens biologiques 6e édition - Editions Lamarre, 792 P.
- La déficience en hormone lutéinisante : ses conséquences sur la reproduction Urologic • Vol 13 - N° 1 page19.
- Lacolombe M. (2015).** L'abrégé d'anatomie et de physiologie humain, septième éditionLamarre, 280 P.
- Lacroix O.(2014).** Hormonologie-reproduction-histologie : appareil hypothalamo-hypophysaire, thyroïde et parathyroïde.Dupessey Florence L3.2-7.
- Lahlou N, Roger M. (2002).** Physiologie de la sécrétion de l'hormone de croissance. Médecine thérapeutique / Endocrinologie. Vol 4(1) :4-14.

- Lai T H, Shih I M, Vlahos N, Ho C L, Wallach E, Zhao Y. (2016).** Fertility and Sterility .Department of Gynecology and Obstetrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21287, USA Volume 83, Issue 4, Supplement 1 , Pages 1297-1302.
- Larsen P R, Wilson J D, Foster D W, Kronenberg H M. (1998).** Thyroid. Williams Textbook of endocrinology. USA: WB Saunders company.389-515.
- Le Cam A, Legraverend C. (1993).** Synthèse médecine/sciences Mode d'action de l'hormone de croissance /s; vol 9: 1352-61.
- Lelièvre C. (2014).** L'inhibition de la lactation dans le post-partum, thèse doctorat ,SAM : Santé et allaitement maternel. Données statistiques.
- Lise-Saive A, Guedeney N. (2010).** Le rôle de l'ocytocine dans les comportements maternels de caregiving auprès de très jeunes enfants. Éditeur : Médecine & Hygiène. /4 (Vol. 22). Pages : 90DOI : 10.3917/dev.104.0321.
- Liu J L, Yakar S, LeRoith D. (2000).** Conditional knockout of mouse insulin-like growth factor-I gene using the cre/loxP system. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 223, 344–351.
- Loeb J N, Haber R S, Ismail-Beigi F. (1987).** Thyroid hormone and Na,K transport. Trans Am Clin Climatol Assoc. vol 98: 176–186.
- Mader S. (2010).** Biologie humaine. De Boeck Supérieur. 208,286 P.
- Maekawa M, Kamimura K, Nagano T. (1996).** Peritubular myoid cells in the testis: their structure and function. Department of Anatomy, Chiba University School of Medicine, Japan. Arch Histol Cytol. Vol 59(1) :1-13.
- Malik R, Hodgson H. (2002).** The relationship between the thyroid gland and the liver. QJM: An International Journal of Medicine, Volume 95, Issue 9, 1 September 2002, Pages 559–569, <https://doi.org/10.1093/qjmed/95.9.559>.
- Malone H R. (2017).** Hypothalamus Anatomy. Medical societies: American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons.
- Marcin J, Lights V, Solan M, Fantauzzo M. (2016).** Hyperthyroidism: Causes, Symptoms, and Treatment – Healthline.
- Marieb E N, Hoehn K. (2015).** Anatomie et physiologie humaines .membre du groupe Pearson éducation 9eme édition .page 709
- Marieb E N. (2008).** Biologie humaine, principe d'anatomie et de physiologie, huitième édition, pages 334,339-340,343.
- Marieb E, Hoehn K. (2014).** Anatomie et physiologie humaine, édition Pearson, page 738 P.
- Martin C, Vallet B, Riou B. (2017).** Physiologie humaine appliquée (2e édition). Éditeur Arnette - John Libbey Eurotext.384, 431 P.
- Martin C, Vincent J L. (2013).** Sepsis grave et choc septique : Deuxième édition. Springer Science & Business Media, 283P, 288P.
- Martinet J , Houdebine L M. (1993).** Biologie de la lactation. Édition INSE RM/ INRA. Page 453.
- Martínez J. (2017).** El modernoprometeo: Endocrine System.
- Masquillier D, Foulkes N. S, Schlotter F, Monaco L, Sassone-Corsi P. (1995).** La voie de l'AM Pc lors de la spermatogenèse : rôle clef du gène CREM. Laboratoire de génétique

- TTWlécuaire des eucaryotes, Cnrs-Inserm U. 184 , Faculté de médecine, , Strasbourg, France. m/s vol. 11(4): 616.
- Miranda A M, Gest T R, Schnatz R H. (2017).**Ovary Anatomy: Gross Anatomy, Microscopic Anatomy, Natural Variants.Drugs& Diseases > Anatomy.
- Misrahi M, Beau I, Atger M,Loosfelt H, Ghinea N, Hai M V, MilgromE.(1999).**Les récepteursdes gonadotrophines .médecine/sciences .vol 15 : 175-82.
- Miura C, Ohta T, Ozaki Y, Tanaka H, Miura T. (2009).**Trypsin is a multifunctional factor in spermatogenesis PNAS vol 106 (49) 20972-20977 <https://doi.org/10.1073/pnas.0907631106>.
- Mlinar B, Biagi BA, Enyeart JJ. (1993).**Voltage-gated transient currents in bovine adrenal fasciculata cells. I. Ttype Ca²⁺ current. J Gen Physiol; 102: 217-37
- Model Mech. 2012 May; 5(3): 403–411.Published online 2012 Jan 24. doi:10.1242/dmm.008136.
- Mohamed D A, Elnegriss H M. (2015).** Histological Study of Thyroid Gland after Experimental Exposure to Low Frequency Electromagnetic Fields in Adult Male Albino Rat and Possible Protective Role of Vitamin E Cytology & Histology Volume 6 • Issue 6:37.
- Monassier.(2006).**Les anti-inflammatoire stéroïdiens .faculté de médecine de starsbourg, module de pharmacologie générale.Chapitre 23. DCEM1.8-10.
- Morin D, Delennea A-L, Kervran A. (2005).**Diabète insipide néphrogéniquecongénitalCongenitalnephrogenicdiabetesinsipidus. Archives de Pédiatrie Volume 12, Issue 1, Pages 59-66.
- Mouette C. (2013).** Opérée d'un bypass... Et alors? Éditeur Lulu.com, 6 P.
- NatarajaSelvaraj G., Yu Henry N. Palmer Stephen S. (2015).** Discovery and development of small molecule allosteric modulators of glycoprotein hormone receptors .Front. EndocrinolVol 6. Article 142.
- Netchine I, Azzi S, Le Bouc Y. (2011).** Défauts d'action de l'hormone de croissance : phénotypes cliniques, biologiques et moléculaires Médecine Clinique endocrinologie & diabète• Hors-série – 23.
- Nguyen S H. (1999).** Manuel d'anatomie et de physiologie. Deuxième édition les fondamentaux, 265,269 P.
- Nicard Q. (2016).** Follicule ovarien - Anatomie, Pathologies et Traitements PasseportSanté .<https://www.passeportsante.net> › Index des parties du corps de A à Z.
- Nicolet-Barousse L, Sharshar T, Paillard M, Blanchard A. (2001).**La vasopressine : une hormone aux multiples fonctions, Volume 3, numéro 4,Page(s) : 322-9.
- Nishimura T, Tanaka M. (2014).** Gonadal Development in Fish . Sexual Development
- O'Donnell L, Stanton P, Kretser D M. (2017).** Endocrinology of the Male Reproductive System and Spermatogenesis .Endotext.
- Oliveira P F, Alves M G. (2015).**Sertoli Cell Metabolism and Spermatogenesis. Springer briefs in cell biology, chapitre 2, page 3 .DOI 10.1007/978-3-319-19791-3.
- Ong C, Hutson J M, Hasthorpe S. (2005).** Germ cell development in the descended and cryptorchid testis and the effects of hormonal manipulation in Pediatric Surgery International 21(4):240-54 .DOI:10.1007/s00383-005-1382-0-20, 616 P.

- Orlander P R, Varghese J M. (2018).** Hypothyroidism Clinical Presentation. Medscape, Drugs, Disease. Available from : <http://emedicine.medscape.com/article/122393-clinical>.
- Orsini J C, Pellet J. (2005).** Introduction biologique à la psychologie. Editions Bréal, 398 P.
- Ortiga-Carvalho T M, Chiamolera M I, Pazos-Moura C C, Wondisford F E. (2016).** Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Compr Physiol*. Vol 13;6(3):1387-428. doi: 10.1002/cphy.c150027.
- Panawala L. (2017).** Relationship between Hypothalamus and Pituitary Gland
- Pennisi P A, Kopchick J J, Thorgeirsson S, LeRoith D, Yakar S. (2004).** Role of growth hormone (GH) in liver regeneration. *Endocrinology*, 145, 4748–4755.
- Perlemuter L, Thomas J L. (2003).** *Endocrinology*, 5 ème édition Elsevier masson , 242 P.
- Philippe J (2009).** La maladie de Basedow *Revue Médicale Suisse* ; volume 5. 764-768.
- Physiology of reproduction* 1:1749-1792
- Pierce J, Parsons T. (1981).** Glycoprotein Hormones: Structure and Function.
- Pillon F. (2012).** Rôle des hormones sexuelles et hypothalamo-hypophysaires, et stérilité Elsevier B.V. or its licensors or contributors. *Science Direct Volume 51*, Pages 12-15.
- Pla P. (2017).** Actualités scientifiques Prépas: La dissection génétique des différentes étapes de la spermatogenèse, cellule par cellule.
- Plendl J, Bhoola K. D, Snyman C. (2002).** Expression of the Tissue Kallikrein-Kinin Cascade in Granulosa Cells of the Ovary in *Biological Chemistry Biol. Chem.*, by Walter de Gruyter • Berlin • New York Vol. 383, pp. 1917 – 1924, DOI: 10.1515/BC.2002.215.
- Pluta R M, Alison E, Burke M, Robert M, Golub M. (2011).** Cushing Syndrome and Cushing Disease. *JAMA*. 2011; 306(24):2742. doi:10.1001/jama.2011.1694.
- Postel-Vinay M C, Kayser C, Bullier-Picard F, Clot J P. (1987).** Regulation of receptors and mechanism of action of growth hormone *Reprod .Nutr.Dévelopvol* 27, .513-520.
- Poulain M. (2014).** Développement de la lignée germinale femelle humaine. *Biologie de la reproduction* .Université Paris Sud.
- Prié D. (2015). *HORMONES THYROÏDIENNES*. Université Paris Descartes; faculté de médecine.
- Pritchard T C, Kevin D. Alloway. (2002).** *Neurosciences médicales : Les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques*, De Boeck Supérieur. 423,425 P.
- Prygiel O. (2012).** Anomalie, physiologie. *Les éditions du Céfal*, 242-243 P.
- Raiga J, Djafer R, Benoit B, Treisser A. (2006).** Prise en charge des kystes ovariens Management of ovariancysts. *Journal de Chirurgie Volume 143*, Issue 5, October 2006, Pages 278-284.
- Ramé A. (2006).** *Le système endocrinien* Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés Vol 2006, N° 0073 - pp. 27-29 Doi : 2006#5897
- Rassel A. (1974).** Ultra structure de l'épithélium folliculaire de la glande thyroïde du porc comparaison du porc belge et du porc de piétrain station de chimie et de Physique agricoles, Centre de Recherches agronomiques de Gembloux (Belgique) *Ann Biol animbiochbiophy* vol 14 (3)427- 436 .

- Rato L, Alves M G, Socorro S, Duarte A I, Cavaco J E, Oliveira P F. (2012) . Metabolic regulation is important for spermatogenesis Health Sciences Research Centre, Faculty of Health Sciences, vol 9(6) pages 330–338 doi: 10.1038/nrrol.2012.77.**
- Rauch R L. (2008).** Histologie. Éditeur De Boeck Supérieur, 444, 448 P.
Recent divergence and predict a new polypeptide hormone. DNA, 1(3):239-49.
- Restuccia D F, Hynx D, Brian A. Hemmings. (2012).** Loss of PKB β /Akt2 predisposes mice to ovarian cyst formation and increases the severity of polycystic ovary formation in vivo. Dis
- Rochiccioli P, Mariani R, Tauber M. (2001).** Actualités en endocrinologie. Editeur Elsevier Masson, 95p.
- Rosenbloom A L. (2007).** Physiologie de la croissance . Division d'endocrinologie, Département de pédiatrie, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Fla. , États-Unis Ann Nestlé [Fr];65:99–110 DOI: 10.1159/000141031.
- Ross M H, Pawlina W. (2006).** Histology, A Text and Atlas by Michael H. Ross and Wojciech Pawlina, Lippincott Williams & Wilkins, 5^{ème} édition, 729 P.
- Rousset B, Dupuy C, Miot F, Dumont J. (2015).** Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion.
- Ruffié J (1993).** Naissance de la médecine prédictive. Editeurs Odile Jacob .389 P.
- Schmidt R F. (1999).** Physiologie, Boeck Supérieur, 140P.
- Schmidt, Robert F., Willis, W.D. (2007).** Encyclopedia of Pain, Edition Number 1, Springer link book, page: LVIII, 2746.
- Schulte E, Schumacher U, Schünke M. (2016).** Atlas d'anatomie Prométhée: Tête, cou et neuroanatomie. Volume 2, De Boeck Supérieur, 339 P.
- Schussler G C. (2000).** The thyroxine-binding proteins. State University of New York Health Science Center, Brooklyn vol 10 (2):141-9. DOI:10.1089/thy.2000.10.141.
- Schwab M. (2009).** Encyclopedia of Cancer, Edition Number 2, Number of Pages LXXXVII, 3235.
- Schweizer U, Johannes J, Bayer D, Braun D. (2014).** Structure and Function of Thyroid Hormone Plasma Membrane Transporters. Eur Thyroid J vol 3(3): 143–153. doi: 10.1159/000367858.
- Seeburg P H. (1982).** The human growth hormone gene family: nucleotide sequences show
- Senarata S, Kettratad J A, NaLampang P A, Gettongsonga T, Karnjanapak C A, Palasaia A Kangwanrangsan N B, Jiraungkoorskul W B. (2016).** Structural organization of the thyroid gland and interrenal tissue with reference to endocrine parenchyma in short mackerel, *Rastrelliger brachysoma* Agriculture and Natural Resources Volume 50, Issue 1, January, Pages 60-63 <https://doi.org/10.1016/j.anres.2015.02.002> .
- Servan A, Brunelin J, Poulet E. (2018),** The effects of oxytocin on social cognition in borderline personality disorder. 2018 Feb;44(1):46-51.
Sex Dev 2014; 8:252-261 <https://doi.org/10.1159/000364924>.
- Sherwood D. L. (2015).** Physiologie humaine . chapitre 18 système reproducteur de Boeck. 3^{ème} édition .553 P.

- Sherwood L. (2015).** Physiologie humaine. De Boeck Supérieur, 499,538 P.
- Shupnik M A, Chin W W,Habener J F, Ridgway E C. (1985).** Transcriptional regulation of the thyrotropin subunit genes by thyroid hormone. *J Biol Chem*260:2900-3.
- Silbernagl S, Lang F. (2000).** Atlas de poche de physiopathologie. Première édition médecine-science flommarison ,260 P.
- Simon C, Meier A. (2001).** Diagnostic du syndrome de Cushing.*Rev Med Suisse* 2001;volume - 3. 21140.
- Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. (1997).** The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, pathophysiology. *Endocr. Rev.*, 18, 739–773.
- Smith P,Wilhelm D, Rodgers R J. (2014).** Development of mammalian ovary *J Endocrinol* 221 (3) R145-R161, doi: 10.1530/JOE-14-0062.
- Sos B C, Harris C, Nordstrom S M, Tran J L, Balazs M, Caplazi P, Febbraio M, Applegate M A, Wagner K U, Weiss E J. (2011).** Abrogation of growth hormone secretion rescues fatty liver in mice with hepatocyte-specific deletion of jak2. *J. Clin. Investig.* 121, 1412–1423.
- Stellman J M. (2000).** Encyclopédie de sécurité et de santé au travail; volume 2.Chapitre 9 - Le système reproducteur .3eme édition.organisation internationale du travail, 92 P.
- Stéphan J M. (2016).** Psoriasis et insuffisance surrénalienne. *Acupuncture et Moxibustion* 2016 ; 15(4)286-298.
- Tabarin A. (2000).**La maladie de Cushing Volume 2 de Endocrinologie & métabolisme,John Libbey eurotext,5 P.The journal of biological chemistryby the American society for biochemistry and molecular biology, inc. printed in the u.s.arevisiting iodination sites in thyroglobulin with an organ-oriented shotgun strategy vol. 286, no. 1, pp. 259–269.
- Thibault C, Lévasseur M C. (2001).** La reproduction chez les mammifères et l'homme. Éditeur Editions Quae.152 P.
- Tori D'Angelis. (2008).** Science Watch The two faces of ocytocine, Vol 39, No. 2, Print version : page 30.
- Tortora G J, Derrickson B. (2017).** Manuel d'anatomie et de physiologie humaines. De Boeck Supérieur , 596,643 669,824 P.
- Touraine P, Goffin V. (2005).**Physiologie de la prolactine,[10-017-M-10] - Doi : 10.1016/S1155-1941(05)39550-3.
- Touraine P. (2001).** Implication de la prolactine dans le cancer du sein,Volume 3, numéro 2,Page(s) : 161-71.
- Ulloa-Aguirre A, Timossi C. (1998).** Structure–function relationship of follicle-stimulating hormone and its receptor *European Society for Human Reproduction and Embryology Human Reproduction Update*, Vol. 4, No. 3 pp. 260–283.
- Utiger R D. (2018).** Hypothalamus Anatomy,Encyclopædiabritannica.harvard medical school.
- Vandromme J. (2016).** Fibrome utérin - L'embolisation des artères utérines - MediPedia Service de gynécologie-obstétrique, CHU Saint-Pierre à Bruxelles.
- Venault S, Rohmer V. (2001).** Hypothyroïdie infra-clinique Volume 3, numéro 3, Service d'Endocrinologie (Médecine C), CHU d'Angers.

- Viswanathan E, Eugster A. (2018).**Hypo gonadisme masculin Etiology and Treatment of Hypogonadism in Adolescents. Programme mondial antidopage– AMA 10 Version 6.1 Février. 2 P.
- Wang L H, Zhang W, Gao Q.X, Wang F. (2012).** Expression of the luteinizing hormone receptor (LHR) gene in ovine non-gonadal tissues during estrous cycle Genetics and Molecular Research. FUNPEC-RP 11 (4): 3766-3780.
- Weinbauer G F, Luetjens C M, Simoni M, Nieschlag E. (2010).**Physiology of Testicular Function Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010 page 12. DOI: 10.1007/978-3-540-78355-8_2.
- Wémeau J L. (2010).** Les maladies de la thyroïde .Elsevier Masson SOS version électronique chapitre 1, 4 ,186 P.
- Willem J P (2017).**Les pathologies de la thyroïdes, les comprendre, les traiter, Editions du Dauphin (2010), 172 pages, passim.
- Williams T, Mortada S, Porter R. (2016).** Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. Am Fam Physician. 2016 Jul 15; 94(2):106-113.
- Yaden Y, Elhabnouny J, Latrech H. (2017).**Hypogonadisme hypogonadotrope : quel profil étiologique au CHU Mohammed VI Oujda ?, Volume 78, Issue 4, September 2017,321 P.
- Young B J, Lowe,A, Stevens J, Heath W. (2006).** Atlas d'histologie fonctionnelle de weather, page 329 P.
- Yutaka Takahashi Int. J. Mol. Sci. (2017).** 18, 1447; International Journal of Molecular Sciences Review the Role of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in the Liver.
- Zhang J, Lazar M A. (2000).** The Mechanism of Action of Thyroid annual review of physiology vol 62:439-466

Résumé

L'axe hypothalamo-hypophysaire est un système fondamental de notre corps, qui fonctionne exactement comme une usine. L'hypothalamus forme avec l'hypophyse un ensemble fonctionnel appelé complexe hypothalamo-hypophysaire.

La thyroïde est une glande exclusivement endocrine qui sécrète principalement les hormones thyroïdiennes iodées mais également la calcitonine, hormone anti-hypercalcémiant.

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la croissance et au développement, en particulier pour le système nerveux central et pour l'os. La maladie de Basedow constitue l'étiologie la plus fréquente d'hyperthyroïdie, dans les cas d'hyperthyroïdie, la glande produit trop d'hormones, toutes les fonctions de l'organisme s'accélèrent. L'hypothyroïdie se définit comme une insuffisance d'hormones thyroïdiennes. C'est le dysfonctionnement le plus fréquent de cette glande. Son diagnostic se fait par le dosage de la TSH, lors d'un examen de routine ou suite à des signes cliniques.

Les glandes surrénales sont deux glandes endocrines situées au-dessus des reins, elles sont divisées en deux structures anatomiquement, physiologiquement, histologiquement et fonctionnellement distinctes : La médullosurrénale et la corticosurrénale (zone périphérique) qui assure la sécrétion des stéroïdes. Le syndrome de Cushing est défini précisément comme un hypercortisolisme chronique. Constitué par un ensemble de symptômes dus à un excès de sécrétion d'une hormone cortico-surrénalienne, le cortisol, par les glandes surrénales. La maladie d'Addison est une forme chronique d'insuffisance surrénale.

Une gonade est un organe destiné à la production d'hormones sexuelles et à la reproduction. Elle contient les cellules de la reproduction, les gamètes: les ovocytes dans l'ovaire et les spermatozoïdes dans le testicule. Ces organes vont donc jouer un rôle important au sein de l'appareil reproducteur. L'hypogonadisme hypogonadotrope se définit par une absence de sécrétion de GnRH (gonadolibérine) par les neurones de l'hypothalamus ou par un défaut d'action de la GnRH au niveau de l'hypophyse résultant en une diminution de la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines. Les kystes de l'ovaire sont l'anomalie reproductrice la plus fréquente chez les femmes de tout âge. Le kyste ovarien a été associé à la dérégulation de la signalisation de l'hormone lutéinisante (LH), qui peut se produire à divers niveaux de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien (HPO) et stimuler l'hyperproduction d'androgènes. La dérégulation peut se produire par hyperstimulation de l'hypophyse par l'hypothalamus, conduisant à une libération accrue de LH.

Mots clés : Hypothalamus ; Hypophyse ; La glande thyroïde ; La glande surrénale ; Les gondes ; Physiopathologie.

Présenté et soutenu par :

Le : 27 /06/2018

**Bounaas Nedjma
Talbi Ferial**

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mr K.LALAOUI.

Prof. Université Mentouri-Constantine

Rapporteur : Mme N. BOUBEKRI.

MC. Université Mentouri-Constantine

Examineurs : Y. ZOUAGHI

MC. Université Mentouri-Constantine

N. DEHILI

MAT. Université Mentouri-Constantine

