

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة والحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

Kaddour Bencherif Hayet

Et

Latreche Marwa

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOCHIMIE

Spécialité : Biochimie Appliquée

THÈME

**Etude des variations du taux de la prolactine et sa
régulation hormonale chez des femmes de la région
de Mostaganem.**

DEVANT LE JURY

Président : Mr BENAKRICHE B.

Professeur

Université de Mostaganem

Examinatrice : Mme DIB W.

Maître de Conférences B

Université d'USTO

Encadreur : Mme GRAR H.

Maître de Conférences B

Université de Mostaganem

Thème réalisé au

Année Universitaire 2019/2020

Dédicace

Avant tout, je remercie Dieu le tout puissant qui m'a donné la santé, la force et la patience pour accomplir ce travail que je le dédie :

A mes chers parents,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

Merci d'être mes parents.

A mes chers et adorable frère et sœurs

Fayçal, Nour Elhouda, que j'aime profondément, Ismahane ma petite soeur que j'adore,

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A ma chère grand-mère

Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie et bcp de santé et de bonheur dans la vie.

A tout ma famille, mes proches et mes amis.

A mon binôme marwa et toute la famille Latreche,

Je vous souhaite tous un avenir plein de succès et de bonheur

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que c projet soit possible, je vous dis merci.

Hayet

Je dédie ce travail à

MES CHERS PARENTS

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

MA CHERE GRAND-MERE

Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur dans les deux vies.

MON CHER ET ADORABLE FRERE

Oussama

MES AMIS DE TOUJOURS

Aicha , Amina , Nora , Amina

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passé ensemble.

UNE SPECIALE DEDICACE

A cette personne qui compte énormément pour moi, et pour qui je porte beaucoup de tendresse et de respect.

A toi HAYET

Marwa

Remerciements

A l'aide d'Allah, le tout puissant, nous avons pu réaliser ce travail.

Nous adressons nos sincères remerciements à Monsieur **BENAKRICHE Benmhel**, Professeur à l'Université de Mostaganem qui nous a fait l'honneur de présider ce jury. Nous lui sommes reconnaissantes d'avoir accepté ce rôle, et de nous faire l'honneur de juger notre travail.

Nous voudrions remercier, Madame **GRAR Hadria**, Maître de Conférences B à l'Université de Mostaganem, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion. Merci pour votre aimable aide et votre gentillesse avec nous. Nous tenons à vous exprimer tout notre respect et notre estime.

J'exprime toute ma gratitude à Madame **Wafaa DIB**, Maître de Conférences A à l'Université d'USTO qui a bien voulu agir en tant qu'examinatrice. Qu'elle trouve ici l'expression de notre vive reconnaissance.

Nous remercions vivement Docteur. **ETALHI** pour son sens de devoir et son esprit d'abnégation. Il n'a ménagé aucun effort pour nous apporter aide et assistance durant notre stage.

Sans oublier Monsieur **MORALENT** pour sa disponibilité permanente en nous apportant conseils et aide.

On tient à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de notre stage et qui nous ont aidés lors de la rédaction de ce mémoire.

Un grand merci également à **HOURIA** et **SOUMIA** pour avoir eu la patience de répondre à nos innombrables questions.

Merci à tous et toutes.

Résumé

La prolactine (PRL) est une hormone peptidique synthétisée essentiellement par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Une augmentation de sa concentration de au-delà des valeurs normales est appelée une hyperprolactinémie (HPRL). Cette HPRL est incriminée dans des problèmes d'aménorrhée, irrégularités du cycle, hypo-gonadisme et peut être, à elle seule, la cause d'une hypofertilité chez la femme, et de façon parallèle chez l'homme ; gynécomastie et altérations des fonctions sexuelles.

L'objectif de ce travail est d'étudier les variations du taux de la prolactine chez des femmes de la région de Mostaganem et de vérifier si ces variations sont influencées par une augmentation du taux de la FSH (hormone folliculo-stimulante) et la LH (hormone lutéinisante), deux hormones gonadotropes.

Pour cela, 15 patientes non sélectionnées d'âge moyen entre 20 et 45 ans ont fait le contrôle de l'hormone de lactation plus les gonadotrophines. Le dosage de prolactine a été fait par une technique immunométrique non compétitive grâce à un dosage sandwich alors que les taux de la FSH et de la LH sont recueillis à partir des fiches cliniques individuelles de chaque patiente. Ce travail, mené sur une période de 1 mois, a été réalisé dans un laboratoire d'analyses médicales (Mostaganem). Les valeurs obtenues de chaque hormone sont comparées avec les valeurs de référence.

Les résultats obtenus montrent que :

- Cinq patientes présentent une HPRL sur les 15 cas suivis.
- L'HPRL touche beaucoup plus la tranche d'âge comprise entre 30 à 40 ans, suivie par celle comprise entre 20 à 30 ans et enfin la tranche d'âge plus de 40.
- Sur les 15 cas suivis, 1 cas seulement âgé de plus de 40 ans avait un taux élevé de FSH et deux femmes uniquement présentaient un taux élevé de LH. Ces deux cas appartiennent aux tranches d'âge comprises entre 20 à 30 ans et plus de 40 ans
- L'HPRL est indépendante des variations de la concentration en FSH et celle de la LH.

En conclusion, les variations du taux de la prolactine ne sont pas affectées par l'augmentation du taux de la FSH et de la LH.

Mots clés : Prolactine ; Hyperprolactinémie; FSH ; LH ; Femmes ; Régulation hormonale.

Abstract

Prolactin (PRL) is a peptide hormone synthesized mainly by the lactotropic cells of the anterior pituitary gland. An increase in its concentration beyond normal values is called hyperprolactinemia (HPRL). This HPRL is incriminated in amenorrhea problems, cycle irregularities, hypo-gonadism and can be, by itself, the cause of hypo-fertility in women, and in a parallel way in men; gynecomastia and alterations in sexual functions.

The objective of this work is to study variations in prolactin levels in women from the Mostaganem region and to verify whether these variations are influenced by an increase in the levels of FSH (follicle stimulating hormone) and LH (luteinizing hormone), two gonadotropic hormones.

For this purpose, 15 unselected patients with an average age between 20 and 45 years were tested for lactation hormone plus gonadotropins. The prolactin assay was done by a non-competitive immunometric technique using a sandwich assay while the FSH and LH levels were collected from each patient's individual clinical records. This work, carried out over a period of 1 month, was performed in a medical analysis laboratory (Mostaganem). The values obtained for each hormone are compared with the reference values.

Our results showed that :

- Five patients had an HPRL out of the 15 cases followed up.
- HPRL affects much more the 30-40 age group, followed by the 20-30 age group and finally the over-40 age group.
- Of the 15 cases followed, only 1 case over 40 years of age had a high rate of FSH and only 2 women had a high rate of LH. Both of these cases were in the 20-30 and over 40 age groups.
- HPRL is independent of changes in FSH and LH concentration.

In conclusion, changes in prolactin levels are not affected by increases in FSH and LH levels.

Key Words: Prolactin; Hyperprolactinemia; FSH; LH; Women; Hormonal regulation.

ملخص

البرولاكتين هو هرمون بيتيد يتم تصنيعه بشكل رئيسي بواسطة خلايا لاکتوتروبیک في الغدة النخامية الأمامية تسمى الزيادة في تركيزه عن القيم الطبيعية بفرط برولاكتين الدم.

فرط برولاكتين الدم متورط في مشاكل انقطاع الطمث ، وعدم انتظام الدورة ، ونقص الغدد التناسلية ، ويمكن أن يكون من تلقاء نفسه ، سبب نقص الخصوبة عند النساء ، وبالتوازي مع الرجال ؛ التندي والتغيرات في الوظائف الجنسية.

الهدف من هذا العمل هو دراسة الاختلافات في مستوى البرولاكتين عند النساء في منطقة مستغانم والتحقق مما إذا كانت هذه الاختلافات تتأثر بزيادة في مستوى الهرمون المنبه للجريب وهما هرمونات موجهة للغدد التناسلية

(FSH ,LH)

للقيام بذلك ، اختبر 15 مريضاً غير مختار تتراوح أعمارهم بين 20 و 45 عاماً هرمون الإرضاع بالإضافة إلى الجونادوتروبين. تم إجراء اختبار البرولاكتين بواسطة تقنية قياس مناعي غير تنافسية باستخدام مقايضة شطيرة بينما تم جمع مستويات هرمون التحوصل و الهرمون الملوتن من سجلات المرضى الفردية. تم تنفيذ هذا العمل على مدى شهر واحد في معمل تحاليل طبية (مستغانم).

تم مقارنة القيم التي تم الحصول عليها لكل هرمون مع القيم المرجعية .

تظهر النتائج التي تم الحصول عليها ما يلي:

تم تقديم خمسة مرضى بفرط برولاكتين الدم من أصل 15 حالة متبوعة .

تؤثر فرط برولاكتين الدم بشكل أكبر على الفئة العمرية بين 30 و 40 عاماً ، تليها الفئة العمرية بين 20 و 30 عاماً وأخيراً الفئة العمرية فوق 40 عاماً.

من بين 15 حالة تمت متابعتها ، حالة واحدة فقط فوق 40 سنة لديها مستوى مرتفع من هرمون التحوصل

وامرأتين فقط كان لديهما مستوى مرتفع من الهرمون اللوتيني. تنتمي هاتان الحالتان إلى الفئات العمرية ما بين 20 إلى 30 عاماً وأكثر من 40 عاماً

التغيرات في تركيز فرط برولاكتين مستقلة عن هرمون التحوصل و الهرمون الملوتن.

في الختام ، لا تتأثر التغيرات في مستوى البرولاكتين بزيادة مستوى هرمون التحوصل و الهرمون الملوتن.

الكلمات الرئيسية:

نساء؛ التنظيم FSH. LH. البرولاكتين ؛ فرط برولاكتين الدم ؛ هرمون التحوصل؛ الهرمون الملوتن

Liste des abréviations

5 α -DHT : 5 α -dihydrotestosterone

Ang II : L'angiotensine II

DA : Dopamine

E2 : Œstradiol

FSH: Follicle Stimulating Hormone, hormone folliculo-stimulante

GABA: Acide gamma-amino-butérique

GAP: Gonadotrophine releasing hormone associated peptide

GH: Hormone de croissance (growth hormone)

GnRH: Gonadolibérine (gonadotropin-releasing hormone)

HPRL: Hyperprolactinémie

LH: Luteinizing Hormone, hormone lutéinisante

MAO: Monoamine oxydase

PBP: Pro-lactin Binding Protein

PIF: Prolactin Inhibiting Factor

PL: L'hormone placentaire lactogène

PRL : Prolactine

PRLR : Récepteur de la Prolactine

TRH: Thyrotropine releasing hormone

TSH: Thyroid stimulating hormone

VIP : Peptide vaso-intestinale

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Coupe frontale de l'appareil génital féminin.

Figure 2: Développement de follicule, ovulation et formation du corps jaune .

Figure 3: Activité génitale et régulation centrale chez la femme.

Figure 4: Corrélation entre les fluctuations hormonales et les modifications structurales de l'appareil génital féminin.

Figure 5: Structure tridimensionnelle de la PRL humaine.

Figure 6 : La voie de signalisation de la prolactine .

Figure 7: Structure des différentes isoformes de la PRL de souris.

Figure 8: Principales étiologies d'infertilité féminine.

Figure 9 : Une glande hypophysaire normale (A) et trois autres exemples de croissance anormales de la glande hypophysaire (B, C, D) .

Figure 10: Les différentes causes responsables de hyperprolactinémie.

Figure 11: Prélèvement sanguin.

Figure 12: Taux de la prolactine chez des femmes souffrant de troubles hormonaux comparé à des femmes saines (n=5).

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Distribution des récepteurs de la PRL et de la GH.

Tableau 2 : Facteurs régulateurs de la biosynthèse et la sécrétion de la PRL.

Tableau 3 : Caractéristiques de la population étudiée.

Tableau 4 : Valeurs usuelles de la PRL, FSH et la LH.

Tableau 5 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge.

Tableau 6 : Patientes présentant une HPRL réparties selon les tranches d'âge.

Tableau 7 : Patientes présentant un taux élevé de FSH réparties selon les tranches d'âge.

Tableau 8 : Patientes présentant un taux élevé de LH réparties selon les tranches d'âge.

Tableau 9 : Variations des concentrations en hormones lactogènes (FSH, LH et prolactine) chez la population étudiée.

Sommaire

Introduction	1
Rappels bibliographiques	
1. L'appareil génital féminin.....	2
1.1. Les ovaires	2
1.2. Les trompes utérines.....	2
1.3. l'utérus	2
1.4. vagin.....	4
2. Physiologie du cycle menstruel de la femme	4
2.1. Cycle ovarien	4
2.2. Régulation hormonale	4
3. La prolactine (PRL)	6
3.1. Structure	6
3.2. Les récepteurs de la PRL.....	6
3.3. Synthèse de la PRL	6
3.4. Rôle de la PRL.....	9
3.5. Régulation de la PRL.....	9
3.6. Physiopathologie	9
3.6.1. Infertilité ou stérilité	9
3.6.2. Principales causes d'infertilité chez la femme	9
4. L'hyperprolactinémie	11
4.1. Définition	11
4.2. Symptomatologie.....	11
4.2.1. Chez la femme en âge de concevoir	11
a. trouble du cycle menstruel	11
b. dysfonctionnement sexuel	11
4.2.2. Chez la femme ménopausée.....	11
4.3. Les causes.....	11
4.3.1. Causes des HPRL primitives (les adénomes)	12
4.3.2. Causes des HPRL secondaires	12
a. Causes hypothalamohypophysaire	12
b. Syndrome de la selle turcique vide Section.....	12
c. Causes médicamenteuses.....	12
d. Causes périphériques ou exogènes	12
Matériels et méthodes	
1. Objectif	14
2. Population étudiée.....	14
3. Prélèvement sanguin.....	14
4. Dosage de la prolactine	14
4.1. Principe.....	16
4.2. Teneurs en FSH et LH.....	16
4.3. Valeurs usuels de la PRL FSH et LH	16
5. Analyse statistique.....	16

Résultats

1. Répartition des patientes selon les tranches d'âge	18
2. Répartition des patientes selon l'HPRL.....	18
3. Répartition des patientes selon le taux de la FSH.....	18
4. Répartition des patientes selon la LH.....	18
5. Impact des variations du taux de la FSH et de la LH sur la concentration de la PRL.....	18
Discussion	23
Conclusion	25
Références bibliographiques	26

Introduction

Introduction

La prolactine (PRL), hormone polypeptidique sécrétée au niveau de l'hypophyse, sert principalement au déclenchement et au maintien de la lactation par action sur les glandes mammaires stimulées par les œstrogènes. Elle est également impliquée dans la fertilité (**Le Brun et al., 2008**).

On lui attribut plus de 300 fonctions biologiques notamment sur le développement de la glande mammaire et la lactation chez les mammifères (**Bole-Feysot et al., 1998 ; Houssay, 2016**). Elle exerce aussi des rôles sur la reproduction, la croissance, le comportement maternel, l'immunorégulation et la régulation du métabolisme (**Bole-Feysot et al., 1998**).

Plusieurs niveaux de contrôle de régulation de la sécrétion de PRL hypophysaire sont connus. Le contrôle de l'expression hypophysaire du gène de la PRL est essentiellement d'origine hypothalamique et périphérique dans une moindre mesure (**Ben-Jonathan et Hnasko, 2001**).

Les situations physiologiques d'élévation de la PRL sont en premier lieu la grossesse et l'allaitement, les concentrations plasmatiques de PRL pouvant atteindre des niveaux très élevés. En postpartum, les niveaux de PRL se normalisent environ 7 jours après l'accouchement puis s'élèvent de nouveau en réponse à la succion en cas d'allaitement. Cet effet est relayé par l'ocytocine (**Goffin et Touraine 2005**).

L'hyperprolactinémie est définie par une élévation de la concentration plasmatique de prolactine au-delà de la limite supérieure des valeurs mesurées dans la population normale. Elle représente une situation clinique fréquente, et cause de 20 à 25 % des aménorrhées secondaires (**Brue et Delemer, 2007**). Chez la femme, c'est une des principales causes de galactorrhée, de troubles du cycle ou d'infertilité par anovulation. Les mécanismes moléculaires exacts du déficit gonadotrope partiel conduisant à l'infertilité étaient, jusqu'à ce jour, inconnus (**Sonigo et al., 2012**).

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'effet des variations du taux de la FSH et de la LH sur l'hyperprolactinémie chez des femmes de la région de Mostaganem.

Rappels

Bibliographiques

1. L'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin regroupe un ensemble d'organes situés dans la cavité pelvienne. Les ovaires, les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin. Les 2/3 supérieurs constituent les organes génitaux internes. Le tiers inférieur du vagin et la vulve constituent les organes génitaux externes (**Figure 1**). Il assure la majorité des étapes de la reproduction : production des ovules, accueil et acheminement des spermatozoïdes, fécondation de l'ovule, transit et implantation de l'œuf fécondé, développement de l'embryon expulsion de ce dernier lors de l'accouchement (**Barillier, 2007**).

1.1. Les ovaires

Les ovaires sont les organes pairs ovoïdes situés de part et d'autre de l'utérus dans la cavité péritonéale où ils sont maintenus par plusieurs ligaments. On trouve ainsi le ligament propre de l'ovaire permettant la fixation de l'ovaire à l'utérus et le ligament suspenseur de l'ovaire le fixant à la paroi du bassin. Le ligament large de l'utérus, permettant le soutien des trompes, de l'utérus et du vagin, contient quant à lui le mesovarium qui assure le passage des vaisseaux sanguins et des nerfs jusqu'à l'ovaire (**Nouhaud, 2015**) (**Figure 2**).

1.2. Les Trompes utérines

Ce sont deux formations tubulaires de 10 à 12 cm de long, divisées en 4 segments :

- le pavillon ou infundibulum, en forme d'entonnoir, est la partie mobile de la trompe située au voisinage de l'ovaire.
- l'ampoule, le plus long, large et courbe, représente 2/3 de la trompe.
- l'isthme est un segment étroit et rectiligne.
- la portion interstitielle, très courte, située dans le corps de l'utérus.

Elles assurent le transport des spermatozoïdes, la captation de l'ovocyte facilitée par l'existence d'un courant séreux et la migration de l'ovocyte fécondé (**Leveque, 2003**).

1.3. L'utérus

L'utérus est un organe musculaire creux, à parois épaisses, situé entre la vessie et le rectum. Cet organe se compose de trois tuniques : la séreuse sur sa partie extérieure, le myomètre composé d'une musculature lisse et qui constitue la partie la plus épaisse de la paroi, et l'endomètre dans sa partie interne. C'est en son sein que le fœtus se développe. En desquamant en l'absence de fécondation, l'endomètre est la source du saignement menstruel. Une petite ouverture du col aboutit au vagin, le conduit qui relie l'utérus à l'extérieur (**Agnus, 2013**).

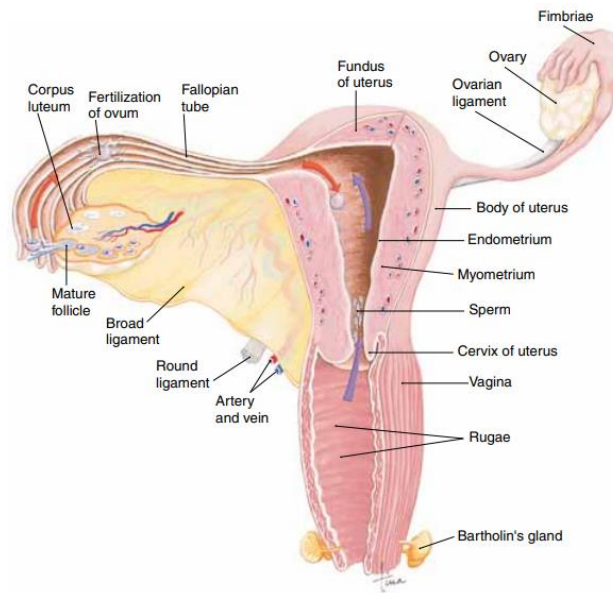


Figure 1: Coupe frontale de l'appareil génital féminin (Scanlon et Sanders, 2007).

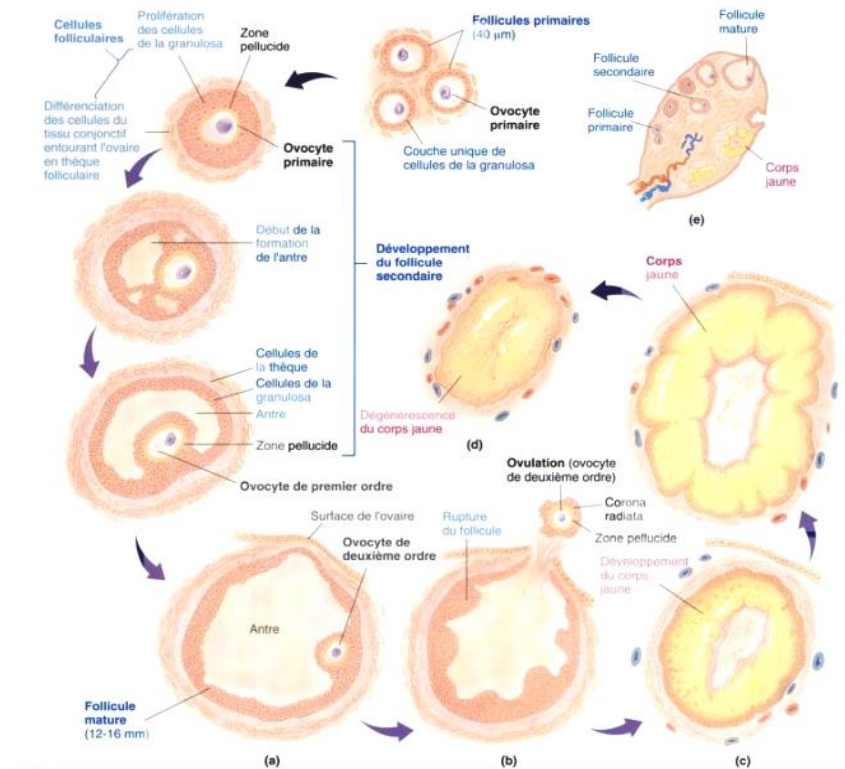


Figure 2: Développement de follicule, ovulation et formation du corps jaune (Sherwood, 2006).

1.4. Vagin

Le vagin est un tube à paroi mince mesurant de 8 à 10 cm de long. Il est localisé entre la vessie et le rectum et s'étend du col de l'utérus jusqu'à l'extérieur du corps au niveau de la vulve. Le vagin permet la sortie du bébé pendant l'accouchement ainsi que l'écoulement du flux menstruel. (Marieb, 2008).

2. Physiologie du cycle menstruel de la femme

2.1. Cycle ovarien

On appelle cycle ovarien la série des phénomènes mensuels se déroulant dans l'ovaire associés à la maturation d'un ovule. Il peut être divisé en deux phases.

La phase folliculaire : est la période où le follicule dominant est choisi et commence à sécréter de grandes quantités d'œstrogènes. Cette phase s'étend typiquement du premier jour au jour 14^{ème} du cycle, moment habituel de l'ovulation.

La phase lutéale : est la période d'activité du corps jaune, s'étendant des jours 14 à 28 (Mai, 2016).

2.2. Régulation hormonale

Le cycle ovarien est finement contrôlé par un système hormonal mettant en jeu des hormones à la fois peptidiques (GnRH, LH, FSH, inhibine) et stéroïdiennes (œstrogènes et progestérone) (Agnus, 2013) (Figure 3).

Les 15 premiers jours font partie de la phase folliculaire, au début de celle-ci l'hormone folliculo-stimulante (FSH) agit sur les ovaires en entraînant la stimulation d'un groupe de follicules, ceux-ci vont ensuite sécréter des hormones (les œstrogènes). L'augmentation du taux d'œstrogène va causer l'épaississement de la muqueuse utérine et stimuler la glande pituitaire à produire l'hormone lutéinisante (LH). Celle-ci atteint son pic maximum au milieu du cycle, soit vers le jour 13 ou le jour 14 du cycle. C'est également à ce moment que le follicule mature va relâcher un ovule qui va entreprendre son voyage vers l'utérus via les trompes de Fallope.

Pendant la deuxième partie du cycle, le follicule mature, après la libération de l'ovule se transforme en corps jaune, celui-ci va sécréter de l'œstrogène et de la progestérone dans le but de préparer l'endomètre à l'implantation d'un embryon. S'il ne se produit pas de fécondation, alors la sécrétion de progestérone et d'œstrogène cesse et c'est suivi par la dégénérescence et par l'expulsion de l'endomètre durant les menstruations (DeGroot, 1989). Le taux d'œstrogène connaît deux pics durant le cycle menstruel (Germain, 2012) (Figure 4).

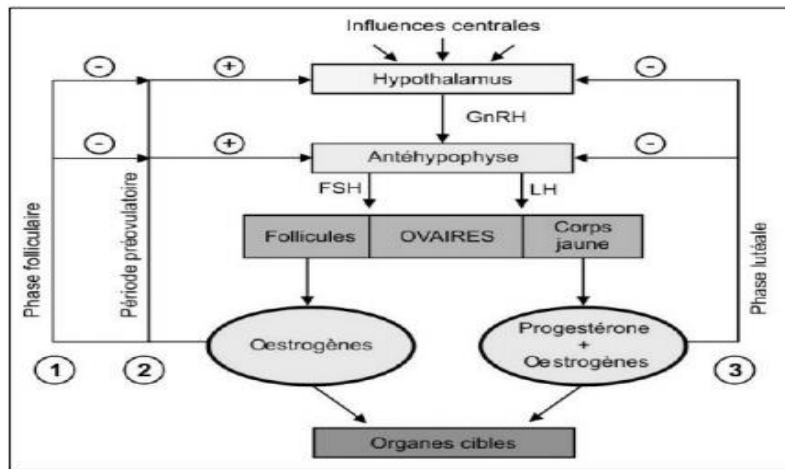


Figure 3: Activité génitale et régulation centrale chez la femme (Claire, 2017).

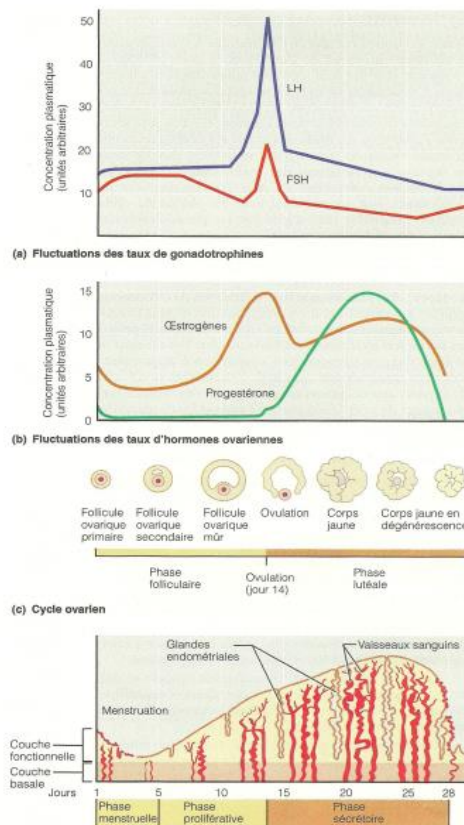


Figure 4: Corrélation entre les fluctuations hormonales et les modifications structurales de l'appareil génital féminin (Lachaîne et Marieb, 2005).

3. La prolactine (PRL):

3.1. Structure

La PRL est une hormone peptidique synthétisée et sécrétée par les cellules lactotropes de l'adénohypophyse. L'hormone mature est composée de 199 acides aminés et a une masse moléculaire de 23 kDa (**Freeman et al., 2000**). Elle forme avec l'hormone de croissance (GH) et l'hormone placentaire lactogène (PL) une famille d'hormones peptidiques présentant d'importantes similitudes structurales (**Keeler et al., 2003**). Elles font partie de la superfamille des cytokines hématopoïétiques (**Marion, 2015**). La prolactine a une structure tridimensionnelle constituée de 4 hélices alpha antiparallèles et possède 3 ponts disulfures, formant 3 liaisons covalentes (**Keeler et al., 2003**) (**Figure 5**).

• Les différents types de PRL

La PRL circule dans le plasma humain sous de multiples formes moléculaires, mises en évidence par les techniques de chromatographie

- Little PRL : monomère de 23 KDa 80 à 85 % de la PRL humaine circulante
- Big PRL : dimère de 50 KDa 9 à 20% de la PRL humaine circulante
- Big-big PRL : polymère >150KDa de la PRL humaine circulante (**Kulvinder et al., 2003**).

3.2. Les récepteurs de la PRL (PRLR)

Les récepteurs de la PRL sont présents dans un grand nombre de tissus (**Rui et al., 1992**) (**Tableau 1**). Lorsque la PRL se lie au récepteur, elle provoque la dimérisation avec un autre récepteur de la PRL. Ceci entraîne l'activation de Janus kinase 2, une tyrosine kinase qui initie la voie JAK-STAT. L'activation entraîne également l'activation de protéines kinases activées par un mitogène (MAPK) et de Src kinase (**Figure 6**).

Bien que le gène du PRLR soit unique, il existe plusieurs isoformes protéiques du récepteur, qui ne se différencient que par la longueur de leur domaine cytoplasmique (oscillant de ≈ 600 aa à ≈ 300 aa) (**Goffin et al., 2001**) (**Figure 7**).

3.3. Synthèse de la prolactine

La PRL est synthétisée par les cellules lactotropes, de types acidophiles, située dans les zones latérales de l'antéhypophyse. Il existe également une sécrétion périphérique de la PRL: la glande mammaire, la prostate, le cerveau, mais aussi les cellules lymphocytaires (**Ben-Jonathan, 1996 ; Marion, 2015**).

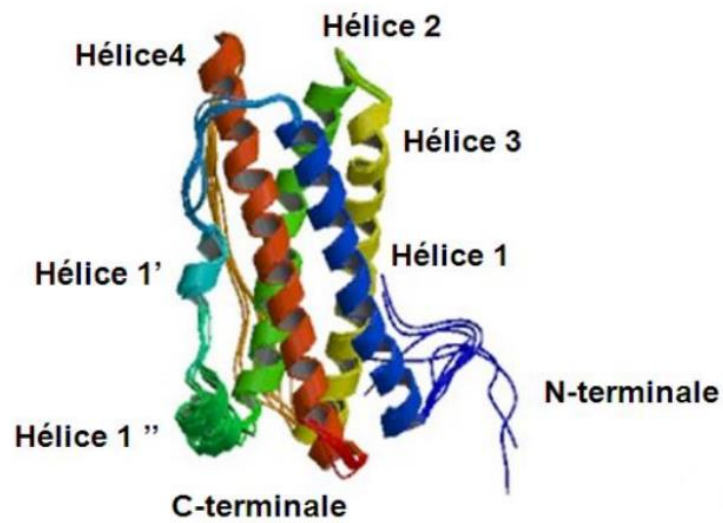


Figure 5: Structure tridimensionnelle de la PRL humaine (Teilum et al., 2005).

Tableau 1 : Distribution des récepteurs de la PRL et de la GH (Kelly et al., 1990).

DISTRIBUTION DES RÉCEPTEURS DE LA PROLACTINE ET DE L'HORMONE DE CROISSANCE	
Prolactine	Hormone de croissance
Glande mammaire normale	Foie
Tumeur mammaire	Tissu adipeux
Foie	Lymphocytes
Pancréas	Thymocytes
Rein	Ovaire
Surrénale	Corps jaune
Placenta	
Ovaire : cellules de granulosa et corps jaune	
Testicule : cellules de Leydig	
Epididyme	
Vésicule séminale	
Prostate	
Lymphocytes	
Thymocytes	
Plexus choroïde	
Hypothalamus	

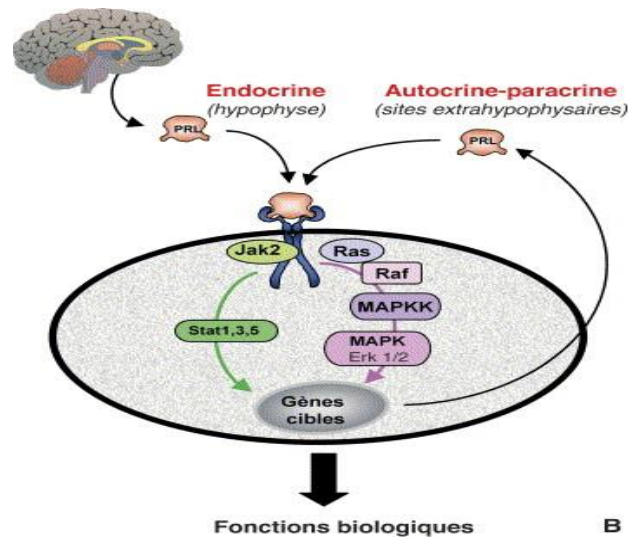


Figure 6 : La voie de signalisation de la prolactine (Marion, 2015).

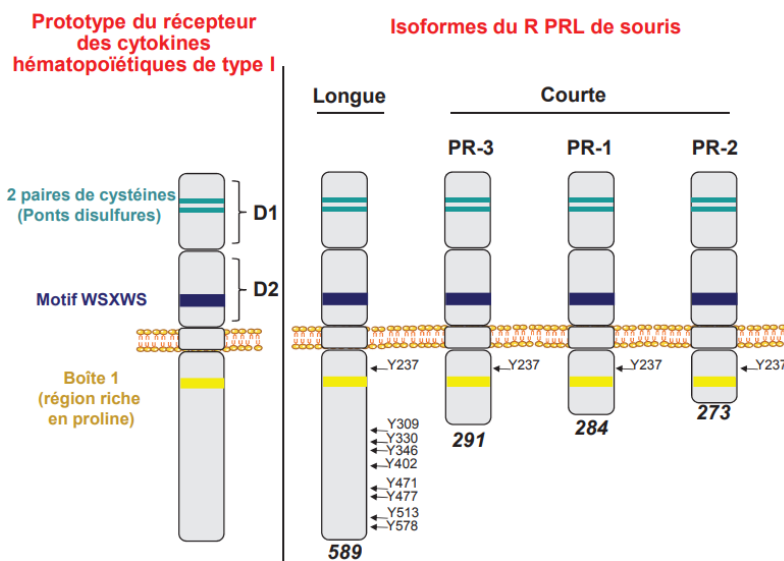


Figure 7 : Structure des différentes isoformes de la PRL de souris (Bouilly et al., 2012).

3.4. Rôle de la PRL

Plus de 85 actions biologiques ont été décrites pour la PRL, pouvant être classées en sept catégories :

- ✚ les actions associées à l'équilibre hydro électrolytique,
- ✚ les effets sur la croissance et le développement,
- ✚ une action sur les fonctions de reproduction,
- ✚ des effets métaboliques, des effets sur le comportement,
- ✚ un rôle immun modulateur,
- ✚ et une action sur la peau (Rui et al., 1992).

Chez l'être humain, l'action la mieux connue est celle exercée sur le développement de la glande mammaire et la lactogènes (Keeler et al., 2003).

Il faut aussi noter que la PRL exerce un rôle stimulateur sur la croissance des follicules ovariens, et sur le nombre de récepteurs de la LH du testicule dès le début de la puberté ou de l'ovaire pendant la phase lutéale. Elle semble aussi influencer le comportement sexuel (Freeman et al., 2000).

Chez l'homme son rôle reste hypothétique. Elle favoriserait la production de testostérone et sa conversion en 5α -DHT (spermatogénèse).

3.5. Régulation de la PRL

La biosynthèse et la sécrétion de la PRL sont régies par des facteurs centraux hypothalamiques (Hypophysaires) ou périphériques (gonade, thyroïde) ; ou par sa propre autorégulation (Marion, 2015) (Tableau 2).

3.6. Physiopathologie

1. Infertilité ou stérilité

Selon la définition de l'OMS, «on parle d'infertilité lorsqu'un couple désireux d'avoir un enfant ne parvient pas à obtenir une grossesse après un an de rapports sexuels réguliers non protégés» (Zorn et Savale, 2005).

On parle d'infertilité primaire féminine quand la femme n'a jamais été enceinte. L'infertilité est secondaire si la femme a déjà été enceinte auparavant, éventuellement avec un autre partenaire (Hedon et Barocco, 1998).

2. Principales causes d'infertilité chez la femme

Les principales étiologies de l'infertilité sont rassemblées dans la figure 8.

Tableau 2 : Facteurs régulateurs de la biosynthèse et la sécrétion de la PRL (Marion, 2015).

Les facteurs inhibiteurs	Les facteurs stimulateurs
la dopamine	thyrotropin releasing hormone (TRH)
l'acide gamma amino bytrique gaba	le peptide vaso-intestinale (VIP)
la somatostasine	l'angiotensine II (AII)
le gonadotrophin releasing hormone assoc (GAP)	la sérotonine

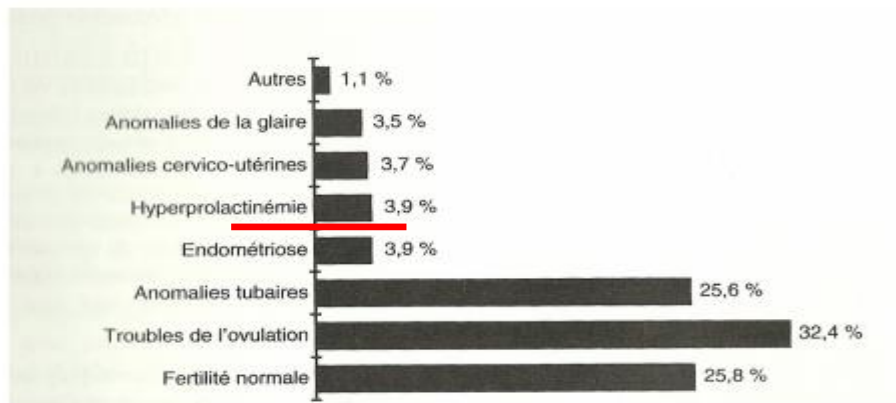


Figure 8 : Principales étiologies d'infertilité féminine (Lansac et al., 2005).

4. L'hyperprolactinémie (HPRL)

4.1. Définition

L'HPRL se définit comme une augmentation de la concentration de PRL au-delà des valeurs normales qui varient suivant la technique de dosage utilisée (Peveler et al., 2008).

Il existerait une certaine hétérogénéité des formes de prolactine avec des ratios prolactine immunoactive/prolactine active biologiquement variables. Ceci permettrait d'expliquer que certaines femmes présentant une HPRL ne souffrent pas par ailleurs de troubles de l'ovulation (Blanc et Porcu, 2002).

4.2. Symptomatologie

Les symptômes retrouvés sont la galactorrhée, l'anovulation/dysovulation, l'aménorrhée et l'insuffisance lutéale. L'HPRL explique (30%) des cas de troubles de l'ovulation et (20 %) des aménorrhées (Maï, 2016).

4.2. 1. Chez la femme en âge de concevoir

a-trouble du cycle menstruel :

Les symptômes quasi constants sont: oligoménorrhée ; spanioménorrhée ; aménorrhée ou infertilité (Tourniaire, 1979).

b-dysfonctionnement sexuel :

La c-galactorrhée, en général le premier symptôme, est la conséquence directe de l'action trophique de la PRL sur les glandes mammaires. La galactorrhée est observée selon une fréquence très variable dans 30 à 80 % des HPRL de toutes causes (Derome et al., 1979).

4.2. 2. Chez la femme ménopausée

Si une HPRL existe, elle est soit découverte fortuitement, soit le plus souvent devant des signes compressif dus à un macroadénome hypophysaire (Argy, 1996).

4.3. Les causes

L'HPRL est l'anomalie hormonale endocrinienne la plus fréquente dans l'atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire, ses causes étant très nombreuses: médicamenteuses, atteintes hypophysaires, maladies générales, hypothyroïdie. Les adénomes à PRL, tumeurs bénignes dues à la prolifération de cellules lactotropes de l'hypophyse, représentent la cause la plus fréquente des adénomes hypophysaire (Chafik et al., 2016).

4.3.1. Causes des HPRL primitives (les adénomes) :

Les prolactinomes sont des tumeurs du lobe antérieur de l'hypophyse qui se sont développées aux dépens des cellules lactotropes. Ces dernières secrètent de la PRL en trop grande quantité, ces adénomes sont dits fonctionnels.

Les prolactinomes sont classés selon leur taille :

- Les microprolactinomes (prés de 70% des cas d'HPRL d'origine tumorale) : ils ont un diamètre <10mm (**Dumazeau, 2009**).
- Les macroprolactinomes : ils ont un diamètre >10mm, ils sont parfois très agressifs ou invasifs localement (**Chanson, 2002**) (**Figure 9**).

4.3.2. Causes des HPRL secondaires :

a) Causes hypothalamo-hypophysaire :

- Tumeurs supra-sellaires (craniopharyngiome, méningiome, kyste de la poche de Rathke, germinome, métastase,...)
- Compression par un macroadénome hypophysaire non lactotrope ou par une autre masse sellaire (hypophysite,...)
- Lésions infiltratives (sarcoïdose, granulomatose, histiocytose,...)
- Irradiation hypothalamique Hypopituitarisme congénital avec atteinte de la tige pituitaire

b) Syndrome de la selle turcique vide Section/traumatisme de la tige pituitaire...

c) Causes médicamenteuses : HPRL iatrogène :

Les médicaments hyperprolactinémisants représentent la cause la plus fréquente d'hyperprolactinémie non tumorale (**Molitch, 2005**).

d) Causes périphériques ou exogènes :

- Hypothyroïdie primaire (**Heffner, 2003 ; Todd, 2005**).
- L'insuffisance rénale chronique (**Maiter, 2018**).
- Le syndrome des ovaires micropolykystique (syndrome de Stein-Leventhal) (**De Tourris et al., 2000**) (**Figure 10**).

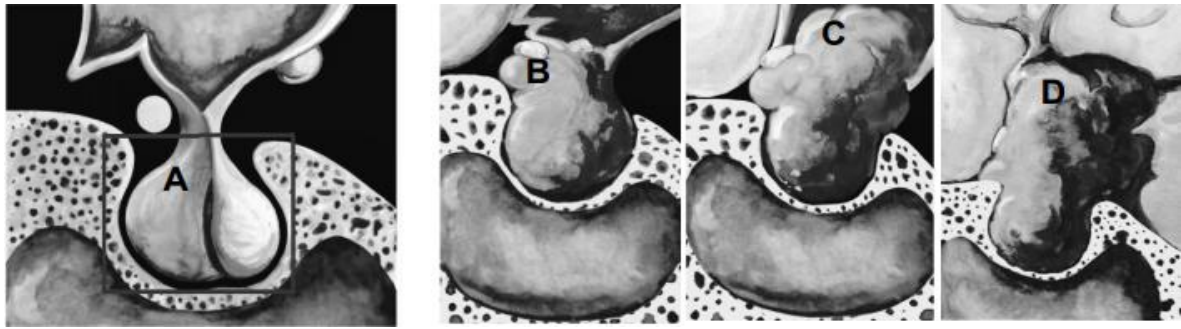


Figure 9 : Une glande hypophysaire normale (A) et trois autres exemples de croissance anormale de la glande hypophysaire (B, C, D) (Cusimano et Goguen, 2016).

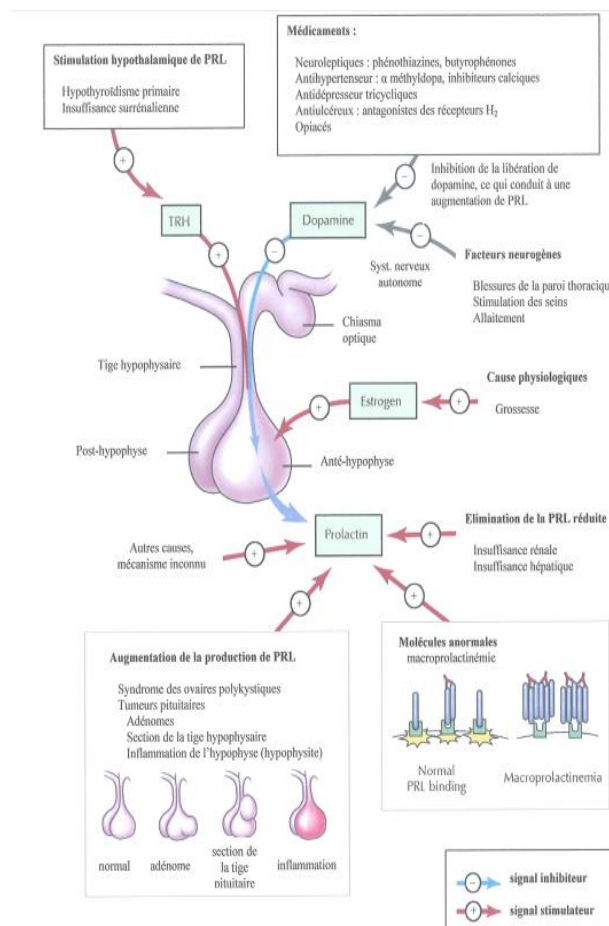


Figure 3 : Les différentes causes responsables de l'hyperprolactinémie (Crosignani, 2006).

Matériels

ET

Méthodes

1. Objectif :

Cette étude consiste à évaluer l'effet des variations du taux de la FSH et de la LH sur l'hyperprolactinémie chez des femmes de la région de Mostaganem.

2. Population étudiée :

Notre travail expérimental est réalisé au niveau d'un laboratoire d'analyses médicales privé sur des échantillons sanguins prélevés à partir de quinze (15) patientes non sélectionnées d'âge moyen entre 20 et 45 ans (femmes souffrant de troubles hormonaux) de la wilaya de Mostaganem (**Tableau 3**). L'étude est menée sur une période 1 mois.

3. Prélèvement sanguin

Le sang est prélevé dans des tubes héparinés selon les étapes suivantes :

- Masser légèrement les veines en direction distale
- Faire serrer le poing
- Tapoter la veine
- Désinfecter par l'alcool
- Compresser la veine avec un garrot usuel
- Vérifier à l'aide de l'index la proéminence de la veine et assurer par palpation qu'il n'y ait pas de pulsation (risque de ponction artère)
- A l'aide de la main gauche ; tendre la peau en dessous de la zone de compression des deux cotés de l'avant-bras.
- Piquer avec la main droite à un angle de pose d'environ 10 à 20.
- On atteint normalement la lumière de la veine à une profondeur de ponction de 10 à 15 mm
- Aspirer
- Détacher la seringue attentivement
- Détacher le garrot
- Mettre un coton et un pansement (**Figure 11**).

4. Dosage de la prolactine :

Après prélèvement du sang, les tubes sont centrifugés pendant 10 min à 4000 tours pour récupérer le plasma afin d'introduire dans l'automate.

Tableau 3 : Caractéristiques de la population étudiée.

Population étudiée	
Effectif	15
Age (ans)	21-43



Figure 11 : Prélèvement sanguin.

4.1. Principe :

Le dosage, automatisé, est fait par technique immunométrique non compétitive grâce à un dosage sandwich, utilisant deux anticorps monoclonaux dont chacun est spécifique d'un épitope particulier de la PRL. L'un des anticorps (anticorps de capture) est fixé sur une phase solide et l'autre porte le marqueur dont l'intensité mesurée est proportionnelle à la concentration de PRL dans l'échantillon sanguin (**Sapin, 2008 ; Chanson et Young, 2015 ; Paepegaey et al., 2016**).

4.2. Teneurs en FSH et LH :

Les concentrations de la FSH et de la LH sont recueillies à partir des fiches cliniques individuelles de chaque patiente.

4.3. Valeurs usuelles de la PRL, FSH et LH :

Les valeurs de référence (concentrations physiologiques) des trois hormones sont résumées dans le **tableau 4**.

Il faut noter qu'au cours de la grossesse le taux de la PRL augmente régulièrement jusqu'à atteindre 250ug/l peu avant l'accouchement. Après l'accouchement, les concentrations se normalisent en deux semaines en l'absence d'allaitement.

5. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm erreur standard ($X \pm ES$). La comparaison de deux moyennes est effectuée à l'aide d'un test t de *student*. Le seuil de signification retenu est celui qui est habituellement considéré, soit 5 %.

Tableau 4 : Valeurs usuelles de la PRL, FSH et la LH.

Valeurs usuels	PRL	FSH	LH
Femmes	<20ug/l ou 600Mu/l	2 à 10 UI/L	0.5 à 5 UI/L
Hommes	<15ug/l ou 450Mu/l	3 à 7 UI/L	3 à 7 UI/L

Résultats

1. Répartition des patientes selon les tranches d'âge

Dans notre étude, 15 cas sont inclus. Ces différents cas sont répartis en trois différentes tranches d'âge. 7 cas présentent un âge moyen entre 30 à 40 ans, 5 cas entre 20 à 30 ans et seulement 3 cas ont un âge supérieur à 40 ans (**Tableau 5**).

2. Répartition des patientes selon l'HPRL

Nos résultats montrent que parmi les 15 cas suivis, seulement 5 présentent une HPRL et que la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 30 à 40 ans suivie par la tranche d'âge comprise entre 20 à 30 ans (**Tableau 6**). La **figure 12** montre une comparaison de la concentration en prolactine chez des femmes malades et saines.

3. Répartition des patientes selon le taux de la FSH

Dans notre travail, 1 cas seulement âgé de plus de 40 ans, a un taux élevé de FSH (**Tableau 7**).

4. Répartition des patientes selon la LH

Dans notre population, deux femmes uniquement présentent un taux élevé de LH. Ces deux cas appartiennent aux tranches d'âge comprises entre 20 à 30 ans et plus de 40 ans (**Tableau 8**).

5. Impact des variations du taux de la FSH et de la LH sur la concentration de la PRL

Le **tableau 9** montre les variations des concentrations en FSH, LH et prolactine chez la population étudiée. Les valeurs entourées en rouge montrent un taux élevé de chaque hormone. Nos résultats montrent clairement que l'hyperprolactinémie est indépendante des variations de la concentration en FSH et celle de la LH.

Tableau 5 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge.

Tranches d'âges	20-30 ans	30-40 ans	> 40 ans
Nombre de cas	05	07	03

Tableau 6 : Patientes présentant une HPRL réparties selon les tranches d'âge.

Tranches d'âges	20-30 ans	30-40 ans	> 40 ans
Nombre de cas	05	07	03
HPRL	02	03	00

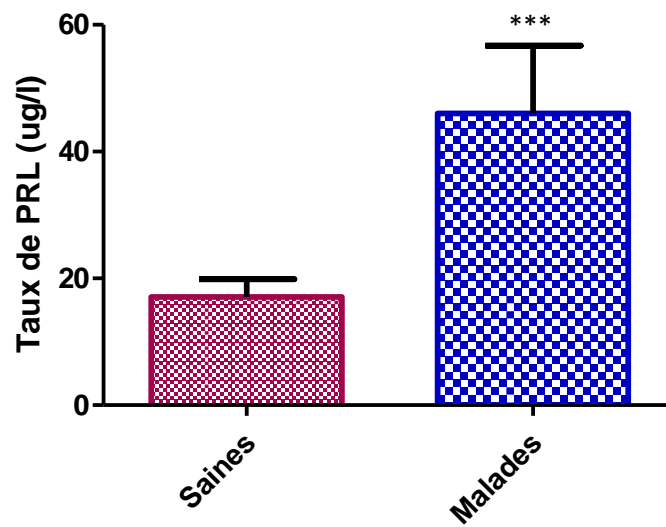


Figure 12 : Taux de la prolactine chez des femmes souffrant de troubles hormonaux comparé à des femmes saines (n=5).

Tableau 7 : Patientes présentant un taux élevé de FSH réparties selon les tranches d'âge.

Tranches d'âges	20-30 ans	30-40 ans	> 40 ans
Nombre de cas	05	07	03
FSH ↑	00	00	01

Tableau 8 : Patientes présentant un taux élevé de LH réparties selon les tranches d'âge.

Tranches d'âges	20-30 ans	30-40 ans	> 40 ans
Nombre de cas	05	07	03
LH ↑	01	00	01

Tableau 9 : Variations des concentrations en hormones lactogènes (FSH, LH et prolactine) chez la population étudiée.

Patientes	L'âge	FSH	LH	PRL
1	36	8,19	4,16	27,27
2	35	7,55	5,71	36,77
3	39	3,3	2,43	27,78
4	28	4,93	1,67	26,77
5	43	3,02	4,92	26,11
6	22	6,78	2,26	37,68
7	21	7,18	13,67	19,33
8	28	3,42	3,04	16,51
9	31	5,58	6,77	11,92
10	31	2,69	1,57	88,57
11	21	2,35	2,26	31,07
12	42	49,23	23,37	14,32
13	32	5,55	2,24	36,04
14	42	8,61	2,24	10,87
15	37	3,2	1,77	26,64

Discussion

Discussion

Cette étude est menée dans le but d'étudier les variations du taux de la prolactine chez des femmes de la région de Mostaganem et de vérifier si ces variations sont influencées par une augmentation du taux de deux hormones gonadotropes ; la FSH (hormone folliculo-stimulante) et la LH (hormone lutéinisante).

Dans notre travail, le taux de la FSH et de la LH sont recueillis à partir des fiches cliniques individuelles de chaque patiente alors que la prolactine est dosée par une technique immunométrique non compétitive grâce à un dosage sandwich. C'est un dosage sensible et spécifique basé sur l'utilisation de deux anticorps monoclonaux.

Certains dosages mesurent non seulement la forme active de la PRL mais aussi une autre forme de prolactine, appelée macroprolactine. Cette molécule formée d'une prolactine glycosylée couplée à une immunoglobuline est une forme de prolactine non active. En effet, la forme majoritaire de prolactine est la forme non glycosylée, d'un poids moléculaire de 23 kDA. Elle représente la forme active de la prolactine (**Paepegaey et al., 2016**).

Dans notre population féminine, nous avons trouvé seulement 5 cas d'hyperprolactinémie. La période d'étude était relativement courte (1 mois), et n'a concerné qu'un petit effectif (15 patientes) au niveau du laboratoire d'analyses médicales de la wilaya de Mostaganem. La tranche d'âge 30-40 ans était la plus touchée.

L'hyperprolactinémie représente une cause fréquente de troubles des fonctions gonadiques dans les deux sexes. Elle peut survenir à tous les âges dans la population générale (**Chanson et Young, 2015**). À notre connaissance, il n'existe pas des études qui précisent l'âge où l'HPRL pourrait survenir. Cependant, elle est considérée comme l'anomalie hormonale la plus fréquente. Sa forte prévalence a été rapportée dans plusieurs études en Afrique et ailleurs (**Goswani et coll, 2009**). Dans la littérature, des taux d'HPRL de 25 à 75 %, 25 à 55 % et 30% ont été rapportés dans les études de **Kleinclauss et al., (2005)** ; **Kharbach et al., (2016)** et **Valdes, (2002)** respectivement . Chez le sexe féminin, des taux de 70 à 90 % et 42 % ont été décrit (**Panaye et al., 2014 ; Gauchard et al., 2016**).

Dans notre étude, l'hyperprolactinémie n'était pas influencée par l'augmentation des concentrations de la FSH et de la LH.

La prolactine est une hormone majeure de l'axe gonadotrope. En effet, son élévation induit une baisse des gonadotrophines et donc une insuffisance gonadotrope. Elle doit donc être suspectée devant des anomalies du cycle menstruel, une galactorrhée ou une infertilité **(Paepegaey et al., 2016)**.

Cependant, de nombreuses situations physiologiques sont à l'origine d'une augmentation de la prolactinémie, comme le stress, imposant ainsi le recueil du sang pour le dosage de prolactine 15 minutes après la pose du cathéter **(Hale, 2003)**.

Pendant la grossesse, son taux sérique augmente essentiellement à partir de 10 semaines de grossesse, pour culminer aux alentours de 150 à 250 µg/l pendant le 3^{ème} trimestre de grossesse. Avant l'accouchement, la progestérone inhibe l'impact de la prolactine sur ses récepteurs au niveau des lactocytes. De plus, la prolactine abaisse la fixation des oestrogènes sur leurs récepteurs, et elle exerce une compétition avec les glucocorticoïdes pour leur fixation sur leurs récepteurs **(Hale, 2003)**.

Ainsi, pendant la lactation, les variations sont similaires à celles décrites hors grossesse, avec des pics supplémentaires liés aux tétées, et un taux pouvant aller de 40 à 300 µg/l. la prolactine est liée à une protéine (Pro-lactin Binding Protein, PBP) à 36% ; un taux circulant élevé de PBP inhibe l'activité de la prolactine. Cette protéine fixe aussi l'HGH **(Freeman et al., 2000)**.

Conclusion

Conclusion

Le travail présenté dans ce mémoire a pour but d'évaluer les variations du taux de la prolactine ainsi que les effets d'une augmentation des concentrations de la FSH et de la LH sur ces variations.

Nous avons évalué le taux de la PRL par un dosage immunométrique non compétitif chez des femmes ayant des troubles hormonaux de la wilaya de Mostaganem. L'effet de deux hormones gonadotropes (la FSH et la LH) sur l'hyperprolactinémie a été également déterminé.

Les résultats que nous avons obtenus, sur 1 mois d'étude, montrent un taux élevé de PRL (c'est-à-dire une hyperprolactinémie) chez 5 femmes d'un âge compris entre 30 et 40 ans.

Dans notre étude, l'effet de la FSH et la LH sur l'hyperprolactinémie n'a pas été mis en évidence.

Références bibliographiques

- **Agnus, E.** (2013). La contraception hormonale : mode d'action, risques et alternatives. *Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie* . Toulouse, université toulouse iii paul sabatier faculté des sciences pharmaceutiques, france.
- **Argy, E.** (1996). Prolactinémie : dosage et interpretation . *These pour diplome de docteur en pharmacie* . LIMOGES, FRANCE .
- **Barillier, H.** (2007). These pour le diplome d'état de docteur en pharmacie . La stérilité féminine Prise en charge actuelle en France . Université de Caen, France.
- **Ben-Jonathan, N., Hnasko, R.** (2001). Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev.* 6:724-63.
- **Ben-Jonathan, N., Mershon, J. L., Allen, D. L., Steinmetz, R. W.** (1996). Extrapituitary Prolactin: Distribution, Regulation, Functions, and Clinical Aspects*. *Endocrine reviews*, 17(6), 639-669.
- **Blanc, B., Porcu, G.** (2002). Stérilité. *ARNETTE* .
- **Bole-Feysot, C., Goffin, V., Edery, M., Binart, N., Kelly, P. A.** (1998). Prolactin (PRL) and its receptor: actions signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocrine reviews*, 19(3), 225-268.
- **Bouilly J, Sonigo C, Carré N, et al.** (2012). Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest* ; 122 : 3791–3795
- **Brue, T., Delemer, B.** (2007). *Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies- Consensus d'experts de la Société Française d'Endocrinologie*. Récupéré sur PubMed | Google Scholar
- **Chafik, A., El Mghar, G., El Ans, N.** (2016). Hyperprolactinémie: coexistence rare d'une hypothyroïdie périphérique et d'un microprolactinome. *Pan African Medical Journal* , 2.
- **Chanson P, Young J.**(2008). Hyperprolactinémie. *EMC - Endocrinol.-Nutr.* 2015;12
- **Chanson, P.** (2002). Adénomes hypophysaires . *La revue du praticien* , pp. 1261-1270.
- **Claire, L.** (2017). These pour le diplome d'etat de docteur en pharmacie. *La procreation medicale assistee et sa prise en charge a l'officine*. lille, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, France.

- **Crosignani, G.** (2006). Current treatment issues in female hyperprolactinaemia . *European Journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology* , 152-164.
- **CROSIGNANI, G.** (2006). Current treatment issues in female hyperprolactinaemia . *European Journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology* , 152-164.
- **Cusimano, Goguen.** (2016). Interdisciplinary Pituitary Disorders Centre of Excellence. *stmichaelshospital (72519)* . canada, University of Toronto.
- **De Tourris, H., Magnin, G., Pierre, F.** (2000). Gynécologie et obstétrique (éd. 7). Issy-les-Moulineaux: Masson.
- **DeGroot, L.J.** (1989). Endocrinology (2nd ed. Vol. 3). Philadelphia: Saunders, Toronto.
- **Derome, P. J., Peillon, F., Bard, R. H., Jedynek, C. P., Racadot, J., Guiot, G.** (1979). Adénome a prolactine resultats du traitement chirurgical 120 cas féminins,30 cas masculins. *Nouv Press Méd* , 577-583.
- **Dumazeau, O.** (2009). Traitements medical et chirurgical des hyperprolactinemies . *Thèse pour le diplome de docteur en pharmacie* . Limoges, Faculté De Pharmacie , france.
- **Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G.** (2000). Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol. Rev.*80:1523–1631.
- **Gauchard G, Lion A, Peultier L, Chanliau J, Frimat L, Perrin P.** (2016).Influence de la pathologie rénale sur le contrôle postural chez le patient dialysé. *Néphrologie Thérapeutique.* 12:330.
- **Germain, M.** (2012). Mémoire présenté à la Faculté de Médecine en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en sciences biomédicales Option sciences psychiatrique. *Effets des variations oestrogéniques féminines sur les potentiels évoqués cognitifs durant une tâche de rotation mentale* . Montréal , Faculté de médecine .
- **Goffin, V., Touraine, P.** (2005). Physiologie de la prolactineProlactin physiology. Dans *EMC - Endocrinologie* (Vol. 2, pp. 50-76).
- **Goffin, V., Touraine, P., Binart, N., Kelly, P. A.** (2001). Vers une nouvelle perception de la prolactine. *Méd* , 6 .

- **Goswani B., coll.** (2009). Correlation of Prolactine and Thyroid hormone Concentration with Menstrual Patterns in Infertile Women *J.Reprod. Infertil*; vol 10(3):207-12.
- **Hale TW.** (2003). The pharmacology of prolactin. LLLI 31st Annual Seminar for Physicians on Breastfeeding. San Francisco.
- **Hedon B., Barocco L.** (1998). Stérilité conjugale In :Gynécologie/ed par B HEDUN, P.MADELENAT ,D.DARGENT,S.FRYDMAN. Paris, Ellipses.-p400-10 (Universités francophones)
- **Heffner, L. J.** (2003). *Reproduction humaine* (éd. 1). Paris: De Boeck.
- **Houssay, B. A.** (2016,). Role Physiologique de la Prolactine. *Acta Clinica Belgica International Journal of Clinical and Laboratory Medicine* , 10:177-190.
- **Keeler, C., Dannies, P., Hodsdon, M.** (2003). The tertiary structure and backbone dynamics of human prolactin. *Mol Biol* , 328.
- **Kelly, P. A., Djiane, J., Boutin, J.-M., Edery, M.** (1990). La structure des récepteurs de la prolactine et de l 'hormone de croissance est maintenant connue. *médecine/sciences* , 6 (8), p. 779 .
- **Kharbach Y, Bourouhou H, Tenkorang S, Mellas S, EL Ammari J, Tazi MF, et al.** (2016). Corrélations entre la dysfonction sexuelle et le profil clinicobiologique de l'insuffisant rénal en hémodialyse. *Afr. J. Urol.*22:310-4.
- **Kleinclauss F, Kleinclauss C, Bittard H.** (2005). Dysfonction érectile chez les patients insuffisants rénaux et transplantés rénaux. *Prog Urol.*15:447–456.
- **Kulvinder, K., Mandeep, S., Virk, S. P.** (2003). Prolactinomas in infertility. Reviews in gynecological practice , pp. 180-187.
- **Lachaîne, R., Marieb, E.** (2005). *Anatomie et physiologie humaines*. PARIS: Pearson Education.
- **Lansac J, Guérif F, Barrière P, Bouchot O.** (2005). Collectif. AMP : L'assistance médicale à la procréation en pratique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- **Le Brun, G., Charlier Bret, N., Boucher, B.** (2008). Rapport du controle de marche des dispositifs medicaux de diagnostic in vitro de dosage de prolactine. *Agence française de securite sanitaire de produits de santé* , 3. Département Surveillance du Marché.

- **LE COZ, S.** (2014). Traitements actuels de l'infertilité en vue d'une procréation médicalement assistée. These pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie . France, science pharmaceutique et biologique, nantes .
- **Leveque, S.** (2003). These pour e diplome d'état de docteur en pharmacie. Etude comparative des resultats de l'ICSI au CHU de nantes selon l'origine des spermatozoides . université Université de nantesNantes.
- **Maï, H. A.** (2016). Thèse Pour l'obtention du diplôme de Doctorat 3ème Cycle Spécialité Science Biologique. Facteurs de risque de l'infertilité féminine dans l'ouest de l'Algérie (Région d'Oran et Sidi Bel Abbès) . Sidi Bel-Abbés, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Algérie.
- **Maiter, D.** (2018). Hyperprolactinémie en pratique courante. *louvain med* , 131-140. Belgique., Cliniques universitaires Saint-Luc Service d'Endocrinologie et Nutrition.
- **Marieb, E. N.** (2008). Biologie humaine : principes d'anatomie et de physiologie. Pearson .
- **Marion, F.** (2015). These pour le diplome d'état de docteur en pharmacie . *L'adénome hypophysaire à prolactine* . Pharmacie , France.
- **Molitch, M. E.** (2005). Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* . , 1050–1057
- **Nouhaud, E.** (2015). Thèse Pour Lede Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. Sterilite Feminine Et Son Traitement Role Du Pharmacien d'officine Dans Le Parcours De Soins De La Patiente . Universite De Limoges .
- **Paepegaey, A. C., Veron, L., Wimmer, M. C., Christin-Maitre, S.** (2016). Misleading diagnosis of hyperprolactinemia in women. Dans *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* (Vol. 44, pp. 181-186).
- **Peveler, R. C., Branford, D., Citrome, I., Fitzgerald, P., Harvey, P. W., Holt, R. L., et al.** (2008). Antipsychotics and hyperprolactinaemia: clinical recommendations. *Journal of psychopharmacologie* , 98-103.
- **Rui, H., Djeu, J., Evan, G., Kelly, P., Farrar, W.** (1992). Prolactin receptor triggering : evidence for rapid tyrosine kinase activation. *Biol Chem* .

- **Sapin R.** Interférences dans les immunodosages : mécanismes et conséquences en endocrinologie. *Ann. Endocrinol*;69:415-25
- **Scanlon, V. C., Sanders, T.** (2007). The reproductive systems. Dans V. C. Scanlon, & T. Sanders, *Essentials of Anatomy and Physiology* (p. 464). F. A. Davis Company.
- **Sherwood, L.** (2006). *Fundamentals of physiology* (éd. 3). thomson brooks.
- **Sonigo, C., Bouilly, J., Carré, N.** (2012). Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest* , 122 , 3791–3795.
- **Teilum, K., Hoch, J. C., Goffin, V., Kinet, S., Martial, J. A., Kragelund, B. B.** (2005). JMB journal of molecular biology. *Solution Structure of Human Prolactin* , 351 , 810-823.
- **Todd, J. F.** (2005). Prolactine disorders. *medecine* , 16-17.
- **Tourniaire, J.** (1979). Hyperprolactinémie et insuffisance luteale. *Ann endocrinole* , 324-328.
- **Valdes Socin HG, Magis D, Betea D, Dechenne C, Legros J-J, Beckers A.** (2002). Anomalies hypophysaires chez le sujet age avec insuffisance renale chronique. *Rev. Médicale Liège*.57:375–381.
- **Zorn , J., Savale , M.,**(2005). Stérilité du couple. 2ème édition éd. s.l.:Masson.