

LE SYSTEME HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

PLAN

INTRODUCTION

HORMONES HYPOTHALAMIQUES

HORMONES ANTEHYPOPHYSAIRES

HORMONES POST HYPOPHYSAIRES

LA PROLACTINE

L'HORMONE DE CROISSANCE

LA VASOPRESSINE

L'OCYTOCINE

OBJECTIFS

1. Définir le système hypothalamo hypophysaire
2. Décrire le principe de fonctionnement de l'appareil hypothalamo hypophysaire.
3. Citer les différentes hormones hypophysiotropes.
4. Citer les hormones antéhypophysaires.
5. Décrire le rôle physiologique de chaque hormone antéhypophysaire.
6. Indiquer les facteurs qui régulent la sécrétion de chacune de ces hormones.
7. Décrire le rôle physiologique de l'hormone antidiurétique.
8. Indiquer les facteurs qui régulent la sécrétion de l'hormone antidiurétique.
9. Décrire le rôle de l'ocytocine.
10. Indiquer les facteurs qui régulent la sécrétion de l'ocytocine

1 INTRODUCTION

Le cerveau ne communique pas seulement avec l'organisme par l'intermédiaire de nerfs, mais aussi par des entrées et sorties hormonales qui se font au niveau d'une structure formée par la glande hypophyse (pituitaire) et une zone située à la base du cerveau, l'hypothalamus. L'ensemble constitue le système hypothalamo-hypophysaire. Ce système assure la coordination et la régulation de la fonction de différentes glandes endocrines périphériques : thyroïde, gonades, surrénales.....

L'hypothalamus contient des neurones sécrétoires et un ensemble de structures qui interviennent dans la régulation des fonctions végétatives et des comportements qui leurs sont associés (faim, soif, sexualité...). Il est directement sensible aux modifications du milieu intérieur (pression, volume, température, composition chimique..) grâce à la présence de récepteurs spécifiques et agit sur l'organisme grâce aux systèmes neuroendocrinien et nerveux végétatif dont il contrôle le fonctionnement.

L'hypothalamus dont le poids ne dépasse pas 1% du poids du cerveau est une structure indispensable à l'homéostasie du milieu intérieur.

L'hypophyse est reliée à l'hypothalamus par l'infundibulum ou tige pituitaire. Chez l'homme, l'hypophyse est formée de deux lobes :

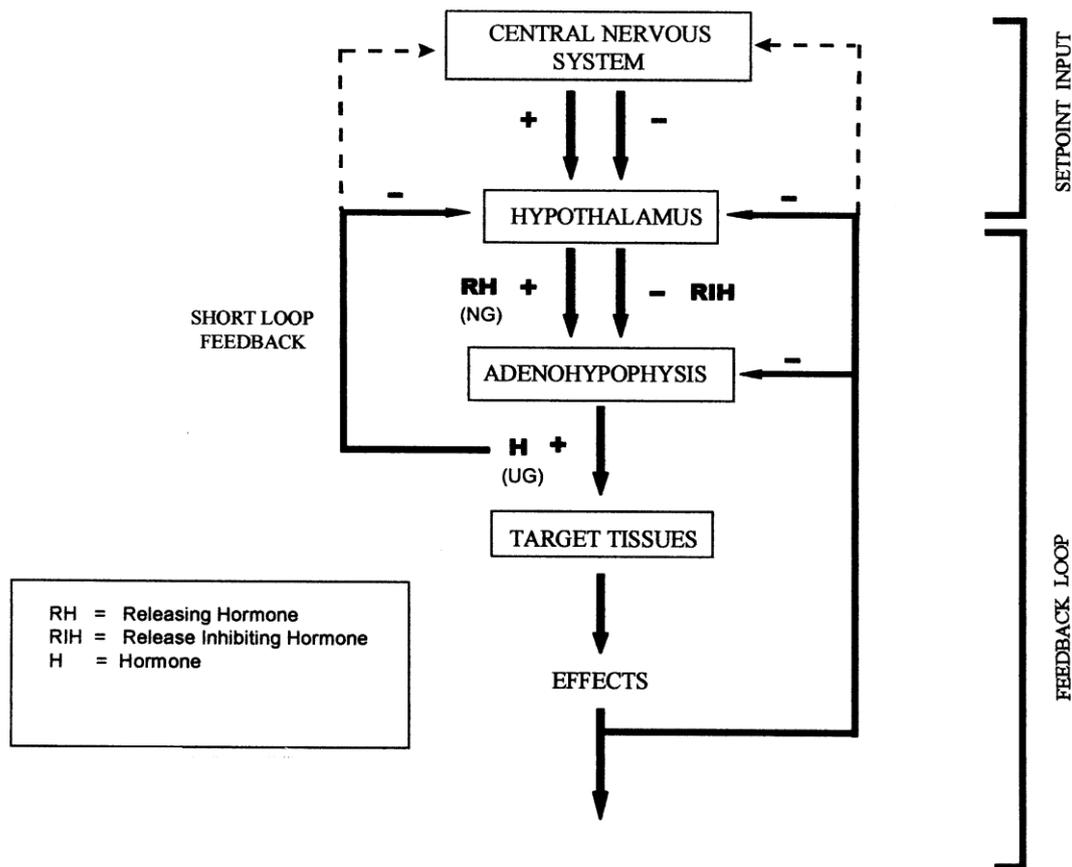
- l'antéhypophyse ou adénohypophyse, reliée indirectement à l'hypothalamus par des neuro hormones hypothalamique acheminées par un système veineux porte hypothalamo-hypophysaire.
- La posthypophyse ou neurohypophyse dérive d'un tissu nerveux. les hormones de la post hypophyse sont synthétisées au niveau de certains noyaux hypothalamiques, rassemblées dans des granules de sécrétions et cheminent le long des axones pour être stockées dans la post hypophyse.

2. LES HORMONES HYPOTHALAMIQUES

Des neurones hypothalamiques différents de ceux qui synthétisent les hormones libérées par la post hypophyse, sécrètent des hormones qui contrôlent la sécrétion de toutes les hormones antéhypophysaires. Ces hormones hypothalamiques sont appelées : hormones hypophysiotropes ou libérines ou releasing hormones....

Exception faite d'une hormone : la prolactin inhibiting hormone (PIF), toutes les hormones hypophysiotropes sont le premier maillon d'une chaîne de trois hormones : une hormone hypophysiotrope (1) contrôle la sécrétion d'une hormone antéhypophysaire (2) qui, à son tour, contrôle la sécrétion d'une hormone d'une glande endocrine périphériques (3). Cette dernière agit sur ses cellules cibles. La valeur adaptative de ce type de chaîne réside dans le fait qu'elles permettent :

- Plusieurs rétrocontrôles hormonaux
- L'amplification de la réponse en partant d'un petit nombre de neurones hypothalamiques pour aboutir à un signal hormonal périphérique



2.1 THYROLIBÉRINE OU THYROTROPIN RELEASING HORMONE (TRH)

Première des hormones hypophysiotropes isolée et purifiée en 1969. La TRH est sécrétée essentiellement dans la région périventriculaire et ventrobasale de l'hypothalamus suite à des stimulations nerveuses provoquées par la sensation de froid ou par des réflexes d'origine métabolique. Libérée dans le sang porte-hypophysaire, la TRH se lie à des récepteurs membranaires des cellules thyrotropes et lactotropes déclenchant ainsi la libération de l'hormone thyroïdienne (TSH) et de la prolactine.

La TRH est également sécrétée dans le tube digestif, le pancréas et le testicule.

2.2 SOMATOLIBÉRINE OU GROWTH HORMONE OU RELEASING HORMONE (GH - RH)

Elle est sécrétée de façon assez diffuse dans l'hypothalamus, elle augmente la sécrétion de l'hormone de croissance ou GH. La sécrétion de GH-RH dans le sang porte hypophysaire est rythmique et synchronisée avec celle de la GH hypophysaire. Elle est sécrétée pendant le sommeil lent profond. Sensible à la glycémie, l'hypoglycémie stimule la synthèse et la sécrétion de GHRH alors que l'hyperglycémie la freine. L'exercice physique stimule également la sécrétion de GHRH.

2.3 SOMATOSTATINE OU GROWTH INHIBITING RELEASING HORMONE (GH-RIH)

Elle est présente dans le système nerveux central et périphérique ainsi que dans de nombreux organes ou tissus, particulièrement le pancréas (cellules D des îlots de Langerhans), le tractus gastro-intestinal et certaines glandes annexes. La sécrétion spontanée de somatostatine est cyclique et en contraste de phase avec celle du GH-RH. La GH-RIH exerce, sur la libération hypophysaire de GH, une inhibition tonique dont le maximum correspond au nadir des cycles de la de la GH-RH et GH.

2.4 CORTICOLIBERINE OU CORTICOTROPIN RELEASING HORMONE (CRH)

Libérée dans l'éminence médiane, on en trouve aussi dans le système digestif et le placenta. Elle entraîne la sécrétion de corticotropine (ACTH) par les cellules corticotropes antéhypophysaires. Elle est à l'origine des variations nyctémérales et des variations en réponse aux agressions de l'ACTH et du cortisol.

2.5 GONADOLIBERINE OU GONADOTROPIN RELEASING HORMONE (GnRH)

Synthétisée surtout dans l'aire pré optique, sécrétée dans l'éminence médiane, elle stimule la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) et folliculostimuline (FSH) des cellules gonadotropes antéhypophysaires. La sécrétion pulsatile de GnRH est indispensable à la sécrétion de FSH et LH.

2.6 PROLACTIN INHIBITING FACTOR (PIF)

Le PIF est en fait la dopamine qui inhibe de façon tonique la sécrétion de prolactine par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse.

3. HORMONES ANTEHYPOPHYSAIRES

A la différence de la post hypophyse qui libère des hormones synthétisées dans l'hypothalamus, l'hypophyse antérieure synthétise elle-même les hormones qu'elle sécrète dans le sang. Différents types de cellules produisent six hormones peptidiques.

3.1 HORMONE THYREOTROPE (THYREOSTIMULINE, TSH)

Elle a un rôle trophique sur la glande thyroïde et stimule la synthèse et la sécrétion d'hormones thyroïdiennes.

3.2 HORMONE SOMATOTROPE (HORMONE DE CROISSANCE, STH, GH)

Elle joue le rôle est fondamental dans la croissance normale. La GH stimule la sécrétion hépatique d'une hormone peptidique appelée facteur de croissance homologue à l'insuline ou facteur de croissance insuline like ou IGFI. La GH joue un rôle important dans les métabolismes intermédiaires.

3.3 HORMONES CORTICOTROPE (ADRENOCORTICOTROPINE, ACTH), HORMONE DE STIMULATION DES MELANOCYTES (MSH), LES β LIPOTROPINES ET LES β ENDORPHINES
Elles dérivent toutes d'un précurseur unique, la pro opiomélanocortine (POMC). L'ACTH a un rôle trophique sur le cortex surrénalien et stimule la synthèse des hormones stéroïdes et la libération du cortisol. Tous ces messagers concourent à la lutte contre le stress.

3.4 HORMONES GONADOTROPES (FSH, LH)

Elles jouent des rôles différents en fonction du sexe. Chez la femme, FSH et LH sont sécrétées de façon coordonnée pour assurer la croissance du follicule, l'ovulation et la maintenance du corps jaune. La FSH stimule la sécrétion d'oestrogènes par la granulosa et la LH stimule la synthèse d'androgènes par les cellules de la thèque et de la progestérone par la granulosa lutéinisée.

Chez l'homme, contrairement à la femme, il n'existe pas de cycles de sécrétion de FSH et LH et leurs concentrations plasmatiques moyennes restent constantes d'un jour à l'autre. La LH stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig et la FSH stimule la spermatogénèse.

3.5 LA PROLACTINE

la prolactine est la seule hormone antéhypophysaire dont la principale fonction n'est pas le contrôle de la sécrétion d'une hormone par une glande endocrine.

4. LA POST HYPOPHYSE

Les hormones post hypophysaires sont au nombre de deux, toutes deux peptidiques et de structure voisine l'une de l'autre. La première est appelée vasopressine ou hormone anti-diurétique (ADH). La seconde est appelée ocytocine.

La biosynthèse de ces deux hormones a lieu au niveau des noyaux supra-optique. Le transport axonal de ces deux hormones a lieu grâce à des protéines de transport appelées neurophysines.

LA PROLACTINE

1. SECRETION

Elle est sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Sa concentration plasmatique, mesurée par radio-immunologie est voisine de 6 ng /ml chez l'enfant et l'homme adulte et de 9 ng / ml chez la femme. La demi-vie de la prolactine est d'environ 30 minutes. Elle augmente tout au long de la grossesse pour atteindre une concentration de 200 ng/ml en fin de grossesse. Elle s'abaisse progressivement durant les jours et les semaines du post-partum jusqu'à la normalisation et apparition des premières règles. Durant la période d'allaitement, la tétée provoque à chaque fois une élévation de 10-20 fois de la concentration plasmatique de prolactine.

2. EFFETS PHYSIOLOGIQUES

La prolactine contrôle la montée laiteuse après l'accouchement. Cette montée est précédée d'une préparation de la glande mammaire par: les oestrogènes, la progestérone, le cortisol et l'insuline.....

L'action de la prolactine est directe sur la glande mammaire dont les conduits galactophores ont proliféré puis ont subi un développement lobulo-alvéolaire suivi d'une hyperplasie au cours de la grossesse. La prolactine augmente le nombre de ses propres récepteurs puis active la formation d'ARN m spécifique de la caséine, l'une des principales protéines du lait. Elle active également la synthèse des lipides du lait. A des concentrations élevées la prolactine inhibe la pulsativité de Gn RH et bloque ainsi l'ovulation chez la femme et la spermatogenèse chez l'homme.

3. REGULATION DE LA SECRETION DE PROLACTINE

3.1 LES FACTEURS INHIBITEURS

L'hypothalamus exerce un effet inhibiteur tonique sur la sécrétion de prolactine par l'hypophyse. En effet, déconnectée de l'hypothalamus et transférée sous la capsule rénale ou dans un milieu de culture l'hypophyse sécrète abondamment la prolactine.

- La dopamine et les agonistes dopaminergiques réduisent in vivo comme vitro la synthèse et la sécrétion de prolactine.

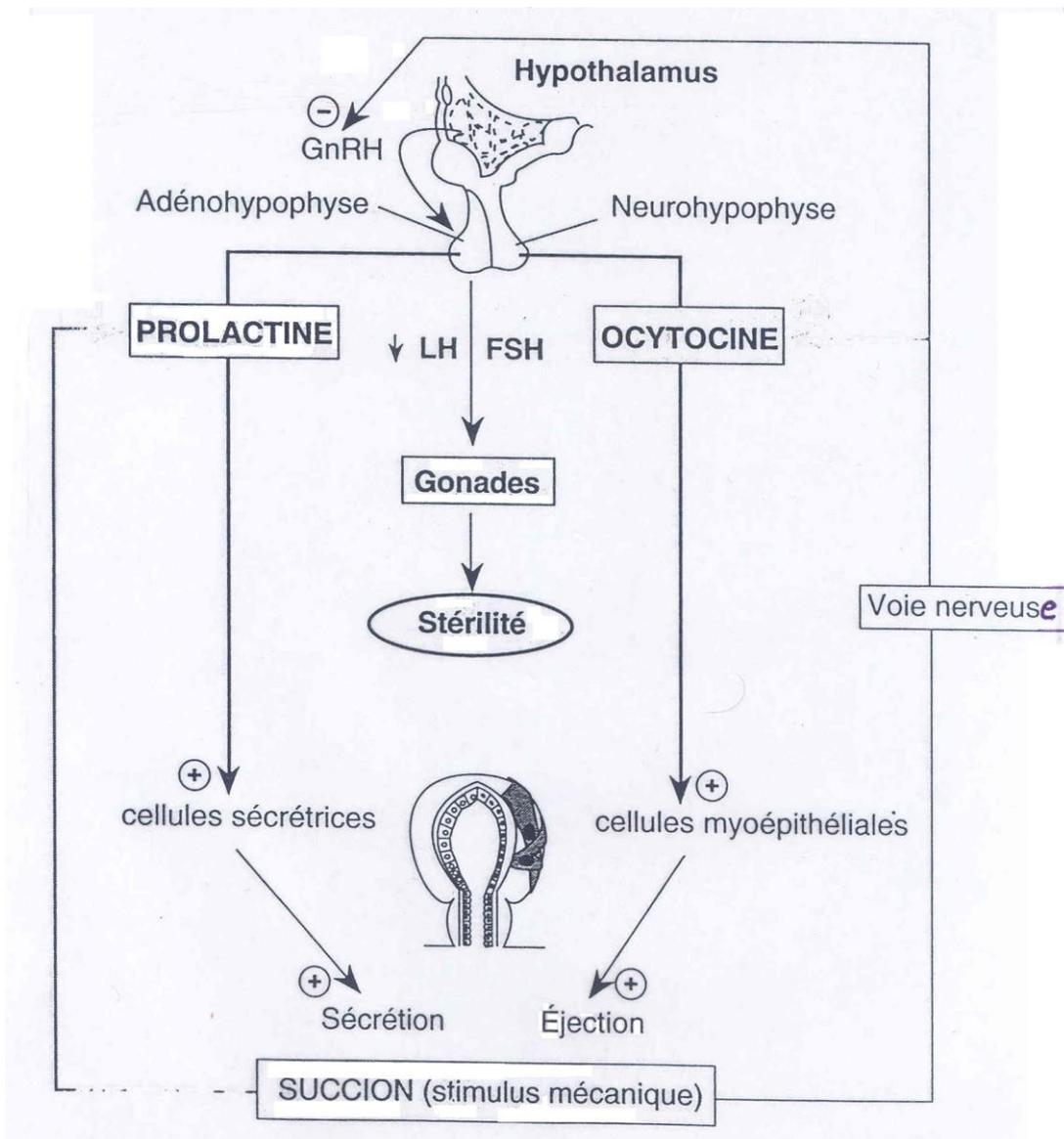
- La progestérone par contre, stimule la production de dopamine et atténue donc l'élévation de la prolactine pendant la grossesse.

- L'acide gamma aminobutyrique (GABA) et la gonadotropin releasing hormone associated peptid (GAP) inhibent aussi la sécrétion de prolactine par une action directe et spécifique.

3.2 LES FACTEURS STIMULATEURS

- **Les réflexes neuro-endocriniens** : la sécrétion de prolactine est augmentée par divers stimuli périphériques tels que la succion du mamelon au cours de la tétée et la stimulation du col utérin.

L'élévation de la prolactinémie qui accompagne la stimulation du mamelon n'est plus observée après dénervation mammaire. La quantité de prolactine sécrétée dépend de la durée et de l'intensité de la stimulation mammaire au cours de la tétée. Les influx nerveux sensitifs en provenance du mamelon gagnent la corne dorsale de la moelle puis via des fibres médullaires le tronc cérébral et l'hypothalamus où plusieurs peptides et neuro-médiateurs sont mobilisés pour aboutir à la libération concomitante de prolactine, qui entretient la sécrétion de lait, et d'ocytocine qui assure son éjection.



- **La thyrolibérine** (TRH) stimule in vivo comme in vitro la sécrétion de prolactine. Les hormones thyroïdiennes (T_3 et T_4) influencent la réponse des cellules à la TRH. Celle-ci *est* affaiblie par l'hyperthyroïdie et augmentée par l'hypothyroïdie, en raison d'un effet inhibiteur de la T_3 sur la transcription du gène de prolactine.

- **Les oestrogènes** sont capables de moduler l'action de la dopamine sur les cellules à prolactine en diminuant le nombre de récepteurs dopaminergiques. La conséquence étant une augmentation de la prolactinémie comme on le constate en période pré-ovulatoire. Les taux élevés d'oestrogènes pendant la grossesse, sont en partie responsables de l'élévation régulière de la prolactinémie au cours de cette période.

- **Le Vaso Intestinal Peptide** (VIP) est un puissant stimulateur de la sécrétion de prolactine.

- **L'ocytocine** présente dans le sang porte hypophysaire et la neurohypophyse stimule directement la sécrétion de prolactine. L'immuno-neutralisation de l'ocytocine endogène retarde et atténue l'élévation de la prolactinémie induite par la tétée.

- **Les peptides opioïdes**, principalement la β endorphine augmentent la sécrétion de prolactine probablement en inhibant la sécrétion de dopamine et en stimulant simultanément la sécrétion de sérotonine. Celle-ci inhiberait à son tour la libération de dopamine dans le sang portal mais stimulerait celle de la TRH et du VIP.

- **L'angiotensine II** stimule aussi la sécrétion de prolactine par action directe sur les cellules lactotropes. Les méthodes immuno histochimiques ont permis de localiser la rénine, l'angiotensinogène et l'enzyme de conversion dans les cellules lactotropes. Ces observations suggèrent l'existence d'une possible régulation autocrine de la sécrétion de prolactine par un système rénine-angiotensine local.

4. ANOMALIES DE LA SECRETION DE PROLACTINE

4.1 LES HYPOPROLACTINEMIES

Elle s'observe en particulier chez la femme lors de la nécrose ischémique de l'hypophyse (syndrome de Sheehan) au cours d'un accouchement hémorragique accompagné d'un état de choc.

4.2 LES HYPERPROLACTINEMIES

Elle peut être secondaire à une lésion hypothalamique ou à une tumeur sécrétant la prolactine.

Chez la femme, elle se manifeste par une lactation persistante et une aménorrhée : syndrome galactorrhée aménorrhée.

Chez l'homme, elle se manifeste par une impuissance avec trouble de la libido.

1 SECRETION DE L'HORMONE DE CROISSANCE

La GH est sécrétée par les cellules somatotropes de l'hypophyse antérieure. La GH est sécrétée de manière épisodique, avec des pics nocturnes liés aux différents stades du sommeil et des pics diurnes dont certains sont liés aux repas, à l'effort musculaire et au stress.

1.1 SECRETION NOCTURNE DE GH:

La sécrétion nocturne de GH est pulsatile. Le pic maximum est obtenu une à deux heures après l'endormissement, des pics accessoires surviennent par la suite tout le long de la nuit. En fait, il n'existe pas de vrai rythme circadien de la sécrétion nocturne de la GH car le retard de l'endormissement entraîne un décalage des pics sécrétoires.

1.2 SECRETION DIURNE DE GH:

2 Les pics sécrétoires de GH pendant la journée sont moins intenses que les pics sécrétoires nocturnes. L'apparition des pics sécrétoires diurnes dépend de plusieurs facteurs tel que l'hypoglycémie, l'activité physique et le stress physique (intervention chirurgicale) qui stimulent la sécrétion de la GH alors que le stress psychique la diminue. **MISE EN EVIDENCE DU ROLE DE LA GH**

Plusieurs expériences sur l'animal ainsi que certaines pathologies chez l'homme ont permis de comprendre et de connaître l'action de la GH sur les divers métabolismes.

- Chez l'homme, l'insuffisance congénitale en GH n'affecte pas le poids et la taille à la naissance. En effet, les enfants présentant cette anomalie ont un poids et une taille normaux à la naissance. Par contre, un retard de croissance apparaît au bout de quelques mois et devient net à l'âge d'un an. La croissance continue par la suite mais à un rythme très ralenti par rapport aux enfants normaux de même âge. Cela aboutit à un nanisme harmonieux (le rapport de la longueur des membres inférieurs sur la longueur du tronc est identique à celui d'un enfant normal de même âge). Les membres sont alors potelés avec un développement musculaire peu important et une légère augmentation de l'adiposité. Il n'y a pas d'atteinte intellectuelle. L'âge osseux est d'abord normal puis prend un retard de 1 à 3 ans à partir de l'âge de 12 ans. La puberté apparaît en général avec 2 ou 3 ans de retard. De plus, il peut exister des hypoglycémies surtout le matin à jeun.

- Les tumeurs du lobe antérieur de l'hypophyse peuvent être associées à une hypersécrétion (hyperpituitarisme) ou à une hyposécrétion (hypopituitarisme). L'hyposécrétion chez le sujet jeune entraîne un nanisme. L'hypersécrétion entraîne l'acromégalogigantisme ou l'acromégalie selon l'âge auquel a débuté la maladie. L'acromégalogigantisme survient chez l'enfant et les membres sont alors très allongés. Chez l'adulte, la croissance étant finie, il existe une augmentation du volume des tissus mous (peau, langue, viscères,...). De nombreuses complications peuvent survenir en particulier un diabète sucré et une hypertension artérielle.

3 EFFETS METABOLIQUES DE LA GH

3.1 EFFETS DE LA GH SUR LE METABOLISME PROTIDIQUE

La GH a un effet anabolisant sur le métabolisme protéidique. Cet effet est majeur et conditionne la croissance cellulaire et tissulaire.

Elle stimule la synthèse protéique indirectement par l'intermédiaire de l'hyperinsulinisme qu'elle induit.

L'effet de la GH sur la synthèse protéique s'exerce essentiellement par l'intermédiaire d'IGF1.

3.2 EFFETS DE LA GH SUR LE METABOLISME LIPIDIQUE

La GH a un effet catabolisant sur le métabolisme lipidique. Sous l'influence de l'hormone de croissance, les lipides sont utilisés pour les besoins en énergie à la place des protéines et des glucides.

3.3 EFFETS DE LA GH SUR LE METABOLISME DES GLUCIDES

La GH diminue l'utilisation des glucides, ce qui permet d'épargner le glucose pour qu'il puisse être utilisé par le système nerveux central notamment en période de jeûne. La GH stimule directement les cellules β et augmente la sécrétion d'insuline. L'administration prolongée de GH entraîne une baisse de la capture et de l'utilisation du glucose par insulino-résistance élevant ainsi la glycémie : c'est le diabète hypophysaire.

De plus, la montée de la glycémie causée par la GH stimule les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas qui se mettent à sécréter l'insuline en grande quantité. L'effet combiné de ces deux mécanismes peut entraîner un épuisement des cellules β et installation d'un diabète sucré.

4 EFFET DE LA GH SUR LA CROISSANCE:

L'action de la GH sur la croissance est directe et indirecte. La GH stimule la croissance des os longs grâce à son activité sur les chondrocytes du cartilage de croissance.

4.1 EFFET DIRECT:

La GH agit sur la différenciation en pré chondrocytes et sur la multiplication des chondrocytes. Elle contrôle le remodelage osseux.

4.2 EFFET INDIRECT:

La GH agit indirectement sur la croissance par l'intermédiaire des somatomédines.

Les somatomédines:

Les somatomédines (Sm) ou insulin growth factor (IGF) sont des intermédiaires de la GH pour son action sur le cartilage. L'effet essentiel de la GH est donc de déclencher la production de somatomédines par les tissus (foie surtout mais également rein, tube digestif et pancréas). Une absence congénitale ou une anomalie de ces récepteurs peut produire un nanisme par exemple le nanisme de Laron. Ce nanisme est caractérisé par une anomalie génétique des récepteurs de la GH.

○ **Croissance prénatale:**

Le rôle des IGF1 et de l'insuline sur la croissance et la différenciation est très précoce. L'action des IGF1 sur la prolifération cellulaire s'exerce en concert avec d'autres hormones (TSH, FSH) variant suivant les tissus.

○ **Croissance post natale:**

Les effets de la GH sur le cartilage sont médiés par la synthèse locale d'IGF1 qui est dépendante de GH. L'effet de la GH sur le cartilage médié par IGF1 qui agit par voie paracrine, n'exclut pas le rôle endocrine exercé par les IGF1 circulants. Les cellules les plus jeunes ont la plus forte concentration des récepteurs de GH alors que les cellules différenciées ont des récepteurs surtout pour IGF1. Ainsi, la GH stimule les cellules préchondrocytes dans les cartilages de conjugaison à se différencier en chondrocytes. Au cours de la différenciation, les cellules commencent à sécréter IGF1 et acquièrent la faculté de lui répondre. L'IGF1 libéré agit alors comme un agent paracrine et autocrine qui stimule les chondrocytes à se diviser.

5 REGULATION DE LA SECRETION DES IGF:

La régulation de la synthèse d'IGF1 est sous le contrôle étroit de la GH et de la nutrition.

5.1 INTERACTION ENTRE LA SECRETION DE GH ET D'IGF1:

Le rôle de la GH dans la synthèse hépatique et probablement tissulaire d'IGF1 est prédominant. De plus, les IGF1 exercent un rétro contrôle sur la sécrétion de GH par deux mécanismes: Réduction de l'expression du gène de la GH et par augmentation de la libération de somatostatine.

5.2 NUTRITION:

L'état nutritionnel a un rôle prépondérant sur la régulation d'IGF1 puisqu'un jeûne même bref entraîne une résistance à l'effet de la GH et un effondrement de la concentration plasmatique d'IGF1 malgré l'augmentation considérable des concentrations de GH. La réduction de l'apport calorique et protéique en est responsable. La reprise d'une alimentation normale restaure rapidement la sécrétion d'IGF1. Ainsi, la concentration d'IGF1 apparaît comme un bon indicateur nutritionnel. Le jeûne entraîne une diminution des récepteurs de la GH et une

anomalie post récepteur réduisant la synthèse d'IGF1. Au cours de la résistance protéique, il existe de plus une résistance aux IGF1, démontré par le fait qu'une perfusion d'IGF1 à des animaux dans cette situation nutritionnelle, ne parvient pas à induire la croissance malgré la normalisation des concentrations circulantes d'IGF1.

7 REGULATION DE LA SECRETION DE GH:

6.1 LES HORMONES HYPOTHALAMIQUES:

La sécrétion de GH est contrôlée par deux hormones hypothalamiques, une inhibitrice: la somatostatine ou GHRH et une stimulatrice: la somatocrine ou GHRH.

Il est admis que l'inter-relation entre les sécrétions de GHRH et de GHRH est responsable de la rythmicité de la sécrétion de GH. Le rythme de sécrétion de GH est conditionné par une décharge de GHRH contemporaine à une dépression de la sécrétion de GHRH, à laquelle succède un accroissement de GHRH contemporaine à un effondrement de la libération de GHRH. La libération de GHRH induit la libération de GH qui est suivie d'une libération hypothalamique de GHRH.

La sécrétion des hormones hypothalamiques est régulée par un rétrocontrôle négatif exercé par la GH et les IGF1. De plus, les sécrétions de GHRH et de GHRH influent étroitement l'une sur l'autre en une boucle de rétrocontrôle ultracourte (voir schéma). La GH inhibe sa propre sécrétion au niveau hypophysaire et au niveau hypothalamique en inhibant la sécrétion de GHRH. De plus, IGF1 inhibe la sécrétion de GHRH et stimule celle de GHRH.

6.2 NUTRITION:

L'état nutritionnel influe considérablement sur les concentrations circulantes de GH. La concentration de GH est très augmentée dans les situations chroniques de dénutrition. Dans ces situations, la concentration plasmatique d'IGF1 est diminuée.

