



FACULTE DE MEDECINE
BIOCHIMIE 2 ème année médecine
LES HORMONES HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRES

PLAN DU COURS

I. ORGANISATION DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAIRE.

1. L'HYPOTHALAMUS.
2. L'EMINENCE MEDIANE.
3. LA TIGE PITUITAIRE.
4. L'HYPOPHYSE.

II. RELATION ENTRE L'HYPOTHALAMUS ET L'HYPOPHYSE.

1. LE SYSTEME HYPOTHALAMO-NEUROHYPOPHYSIAIRE.
2. LE SYSTEME HYPOTHALAMO-ADENOHYPOPHYSIAIRE.

III. HORMONES HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRES.

- A. LES HORMONES HYPOTHALAMIQUES.
- B. LES HORMONES HYPOPHYSAIRES.

IV. LES DIFFERENTS AXES HYPOTHALAMO-ANTEHYPOPHYSAIRES.

1. AXE SOMATOTROPE.
2. AXE LACTOTROPE.
3. AXE CORTICOTROPE.
4. AXE THYREOTROPE.
5. AXE GONADOTROPE.

I. ORGANISATION DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAIRE : L'axe hypothalamo-hypophysaire ou le complexe hypothalamo-hypophysaire est un système qui organise les réponses hormonales en réponse aux stimuli provenant des centres nerveux supérieurs et du milieu intérieur de l'organisme.

-il assure la reproduction, la survie et le développement staturo-pondérale de l'espèce et de nombreuses fonctions essentielles :

- Fonctions métaboliques divers : hydrique, métabolisme des glucides, métabolisme des lipides et protéides.
- Fonctions végétatives : température corporelle, pouls, tension artérielle, soif, faim, les cycles du sommeil.
- Fonctionnements endocriniens : le cycle menstruel féminin, croissance,
- Fonctions psychiques et affectives (comportement, humeur, les émotions, défense, stress).

1-L'HYPOTHALAMUS : c'est une glande neuro-endocrine (représente 1-2% du volume cérébral) située dans la base de l'encéphale et forme le plancher et les parois inféro-latérales du 3^{ème} ventricule.

-L'hypothalamus est constituée de plusieurs sous structure appelée noyaux aux nombres de 14 noyaux anatomiquement indépendants.

- Chaque noyau est un compartiment de neurones (amas de neurones).

- Constitue un carrefour entre la glande endocrine "hypophyse" et système nerveux végétatif autonome.

2-L'EMINENCE MEDIANE : zone de l'hypothalamus en contact avec la tige pituitaire.

3-TIGE PITUITAIRE ou **TIGE HYPOPHYSAIRE** ou **INFUNDIBULUM** : tige de connexion qui relie l'hypothalamus à l'hypophyse.

4-L'HYPOPHYSE : chez l'adulte, elle pèse environs 0.6 g et peut atteindre 1 g chez la femme enceinte et mesure en moyenne 5 mm de hauteur sur 15mm de largeur et d'une épaisseur de 10mm (taille d'un gros pois).

-elle est contenue dans une loge osseuse appelée selle turcique creusée dans l'os sphénoïde.

-l'hypophyse est sous contrôle de l'hypothalamus et joue le rôle de chef d'orchestre qui régule les glandes endocrines périphériques.

- Elle est formée de deux parties distinctes, à la fois embryologiquement, anatomiquement et fonctionnellement, elle se divise en deux parties ou lobes :

✓ **Le lobe antérieur** ou **hypophyse antérieure** (près de 3/4 de la glande), appelé aussi l'antéhypophyse ou **adénohypophyse**. D'origine ectodermique, elle est constituée de cinq types de cellules définis par les hormones elles produisent et secrètent sous contrôle hypothalamique →c'est le lobe glandulaire.

✓ **Le lobe postérieur** ou hypophyse **postérieure** (près de 1/4 de la glande), appelé aussi neurohypophyse ou posthypophyse. D'origine neuro-ectodermique qui stocke et libère des neurohormones d'origine hypothalamique → c'est le lobe nerveux.

✓

II.RELATION ENTRE L'HYPOTHALAMUS ET L'HYPOPHYSE : deux types de cellules nerveuses au sein de l'hypothalamus vont mettre une correspondance avec les deux lobes de l'hypophyse à l'origine de deux types d'organisation entre l'hypothalamus et l'hypophyse selon qu'il s'agit de la partie antérieure ou postérieure de l'hypophyse

1. LE SYSTEME HYPOTHALAMO-NEUROHYPOPHYSAIRE :

-La connexion entre l'hypothalamus et la posthypophyse se fait par les neurones magnocellulaires, ce sont des neurones neuro-sécrétoires qui synthétisent des neurohormones et possèdent :

- ✓ Un corps cellulaire localisé dans le noyau supraoptiques (NSO) et le noyau paraventriculaire (NPV).
- ✓ Des axones longs qui traversent la tige pituitaire.
- ✓ Des terminaisons synaptiques se trouvent dans la posthypophyse au contact d'un réseau capillaire (lieu de libération de neurohormones).

-La posthypophyse est vascularisée par l'artère hypophysaire inférieure qui se divise en plusieurs branches pour former un réseau capillaire dans la neurohypophyse. Ce réseau capillaire est drainé par une veine hypophysaire qui déverse les neurohormones post-hypophysaires dans la circulation générale pour rejoindre les organes cibles de l'organisme.

- la neurohypophyse est formée par les axones de neurones magnocellulaire du noyau supraoptique et du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, elle ne synthétise pas d'hormones mais c'est plutôt un lieu de stockage et libération de neurohormones synthétisées au niveau de l'hypothalamus.

2-LE SYSTEME HYPOTHALAMO-ADENOHYPOPHYSAIRE : la connexion entre l'hypothalamus et l'antéhypophyse se fait par des neurones parvocellulaires qui possèdent :

- ✓ Un corps cellulaire localisé dans le noyau arqué, noyau paraventriculaire, aire préoptique et des noyaux de la zone periventriculaire et autres aires.....
- ✓ Des axones courts qui se terminent au niveau de l'éminence médiane au contact d'un réseau capillaire (lieu de libération de neurohormones).

-la vascularisation du système hypothalamo- adénohypophysaire est assuré par le système porte hypothalamo-hypophysaire qui relie 2 lits réseaux capillaires.

-l'artère hypophysaire supérieure émet un premier réseau capillaire à la base de l'hypothalamus au contact des terminaisons axonales des parvocellulaires de l'éminence médiane drainé par une veine porte qui traverse la tige pituitaire et pénètrent dans le lobe antérieur se subdivise pour forme un deuxième réseau capillaire au contact des cellules endocrines de l'antéhypophysaire (5 types de cellules antéhypophysaires) sécrétant des hormones antéhypophysaires ,ce deuxième réseau capillaire se déverse dans la veine hypophysaire permettant aux hormones antéhypophysaires de rejoindre les tissus cibles de l'organisme par la circulation sanguine générale .

-les neurohormones de l'hypothalamus atteignent directement les cellules adénohypophysaires sans être diluées dans la circulation sanguine générale.

❖ L'axe hypothalamo-adénohypophysaire peut être simplifié en 3 niveaux ou niveaux 4 :

- **Niveau 1** : l'hypothalamus synthétise des neurohormones dans le système porte qui stimulent l'antéhypophyse.
- **Niveau 2** : l'adénohypophyse produit des hormones dans la circulation générale qui agissent sur les glandes endocrines.
- **Niveau 3** : la glande endocrine libère des hormones qui vont agir sur les cellules cibles.
- **Niveau 4** : les cellules cibles.

✓ La sécrétion de ces différentes hormones à différents niveaux peut être régulée par un rétrocontrôle à un niveau ou à différents niveaux ,ce rétrocontrôle peut être positif ou négatif.

❖ **Caractéristiques du système hypothalamo-adénohypophysaire :**

✓ Le signal hypothalamique est amplifié par des réactions successives en cascade : une très faible quantité de neurohormones sécrétées par l'hypothalamique dont la concentration est de 10^{-15} - 10^{-12} M(mole)stimulent la synthèse d'hormones antéhypophyse dont la concentration est de 10^{-9} M qui vont induire la synthèse d'hormones périphériques (glandes endocrines) dont la concentration est de 10^{-6} M.

-l'antéhypophyse amplifie la voie hypothalamique X 1000 ou 1 million → relais primaire ou *amplification primaire*.

-les glandes endocrines amplifient le message antéhypophysaire → relais secondaire ou *amplification secondaire*.

✓ La libération d'hormones hypothalamiques et antéhypophysaires dans cette voie est en générale pulsatile (en pics) :

-Le rythme de libération des hormones hypothalamiques est ultradien : toutes les 2heures

-Le rythme de libération des hormones antéhypophysaires est circadien tous les 24heures

-Ceci s'explique par la présence de facteurs de stimulation différents (le facteur qui stimule l'hypothalamus est différent du facteur qui stimule l'hypophyse).

- Ce mode de libération pulsatile des hormones s'explique par une stimulation synchrone des neurones.

✓ Le système hypothalamo-antéhypophysaire est une voie de signalisation plus lente que le système hypothalamo-posthypophysaire (voie rapide).

▪ **En conclusion** : L'hypothalamus et l'hypophyse établissent des rapports vasculaires (lobe antérieur) et neurologiques (lobe postérieur) étroits pour former l'axe hypothalamo-hypophysaire.

IV.HORMONES HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRES : les hormones hypothalamiques et hypophysaires sont de nature peptidique ou protéique.

- La biosynthèse des hormones se fait en plusieurs étapes :

✓ L'ARN messager sur les ribosomes relie les acides aminés pour former une chaîne polypeptidique appelée préprohormone : il s'agit d'un précurseur protéique de grande taille biologiquement inactif.

✓ Le peptide signal est une séquence située à l'extrémité N-terminale du préprohormone qui la dirige dans la lumière du réticulum endoplasmique rugueux.

✓ Les enzymes du réticulum endoplasmique coupent le peptide signal générant la prohormone inactive.

✓ La maturation prohormone nécessite plusieurs modifications post-traductionnelles (ponts disulfures ,... ,glycosylation), elle débute dans le réticulum endoplasmique et se termine dans l'appareil de Golgi.

- ✓ La pro-hormone est internalisée dans des vésicules vers l'appareil de Golgi ou elle subit un clivage par des maturases en hormone active et peptide(s) de clivage.
- ✓ L'hormone et peptide(s) de clivage sont stockés dans vésicules de sécrétion puis libérés dans le liquide extracellulaire puis dans le sang par exocytose suite à un stimulus.

A-LES HORMONES HYPOTHALAMIQUES : la sécrétion des hormones antéhypophysaires est sous contrôle de neurohormones hypothalamiques, l'hypothalamus sécrète deux types d'hormones :

- **Les hormones de libération (libériennes/stimulines)** : désignées par le terme de releasing hormone (RH) ou releasing factor (RF) : stimulent la sécrétion d'hormones par l'antéhypophyse.
- **Les hormones d'inhibition (inhibines)** : désignées par le terme d'inhibiting hormone (IH) ou d'inhibiting factor (IF): Inhibent la sécrétion d'hormones par l'antéhypophyse.

B-LES HORMONES HYPOPHYSAIRES.

B1-LES HORMONES DE LA POSTHYPOPHYSE : la posthypophyse libère principalement deux neuro-hormones de nature polypeptides synthétisées et secrétées par l'hypothalamus.

❖ Structure de l'ocytocine et l'ADH :

- Nonapeptide bouclé.
- Constituée de 9 Acides aminés avec un pont disulfure intramoléculaire entre deux résidus de cystéine en position : Cys1-Cys6.

ADH NH₂- Cys¹-Tyr-Phe³-Gln-Asn-Cys⁶-Pro-Arg⁸-Gly-COOH

Ocytocine NH₂- Cys¹-Tyr-Ile³-Gln-Asn-Cys⁶-Pro-Leu⁸-Gly-COOH

- L'ocytocine et l'ADH ou AVP sont synthétisée dans l'hypothalamus par les neurones du noyau paraventriculaire et noyau supraoptique.

A1-1-L'hormone antidiurétique ADH ou encore appelée **vasopressine ou arginine vasopressine AVP**, règle dans l'organisme, le bilan de l'eau dont elle contrôle la réabsorption au niveau de la partie distale des néphrons participant ainsi au maintien du capitale hydrique. Elle est à ce titre l'une des composantes principales du système de régulation de la pression artérielle, aux côtés de l'aldostérone et de l'ANF (Atrial Natriuretic Factor).

- ❖ **L'hormonosynthèse** : le gène qui code pour l'AVP ou l'ADH siège sur le chromosome 20 très proche du gène de l'ocytocine.
 - le gène de l'AVP est exclusivement exprimé dans les neurones vasopressinergiques et jamais conjointement à l'ocytocine au sein d'un même neurone.
 - L'AVP est synthétisée sous la forme d'un prépropeptide : préproarginine vasopressine (PPAVP) dans les ribosomes des corps cellulaires des neurones du noyau paraventriculaire et du noyau supra-optique.
 - La PPAVP de 166 AA dont les 19 premiers correspondent au peptide signal (PS). Le PS est immédiatement suivi de l'AVP, séparée par trois Aa (-Gly-Lys-Arg-) de à son transporteur neurophysine II (NP) dont la fonction connue est de lier l'AVP. La NP II est séparée par un AA (-Arg-) d'un glycopeptide de 39 AA.
 - Cette PPAVP gagne ensuite le réticulum endoplasmique rugueux où se forme la proarginine vasopressine (PAVP) qui rejoint l'appareil de Golgi au niveau de vésicules neurosécrétoires migrant le long des axones jusqu'à l'hypophyse postérieure en 12 heures environ.
 - Le clivage de la PAVP par plusieurs enzymes maturases s'effectue au sein des vésicules neurosécrétoires, depuis l'hypothalamus jusqu'à la neurohypophyse où les complexes AVP-NP II sont stockés sous forme de granules, puis libérés par exocytose dans le sang circulant.
 - La sécrétion se fait par exocytose des vésicules sécrétoires après stimulation du corps cellulaire de neurones provoquant une dépolarisation de la membrane qui se propage jusqu' aux terminaisons synaptiques.
- ❖ **Le mode de libération de l'ADH** : est tonique dans la circulation sanguine
 - Ce mode de libération d'ADH s'explique par une stimulation asynchrone des neurones à ADH.
- ❖ **Concentration plasmatique de l'ADH** : est très faible de 1 - 5 pg/ml.
- ❖ **Dans la circulation sanguine elle se trouve sous deux formes en équilibre** :
 - ADH libre.

- ADH lié aux plaquettes sanguines.

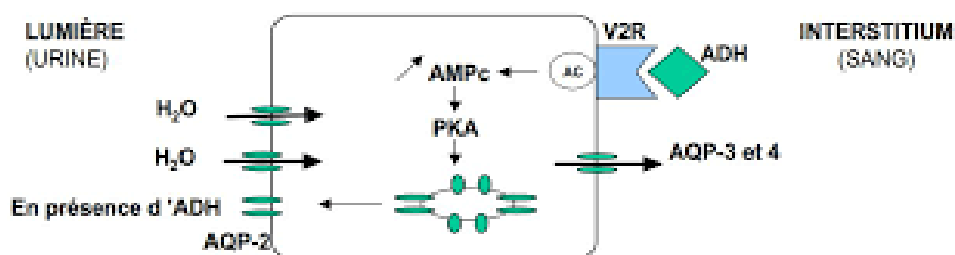
❖ **Demi-vie** : 5 à 10 min.

❖ **Le catabolisme de l'ADH** est essentiellement hépatique, rénal (urines) et pulmonaire.

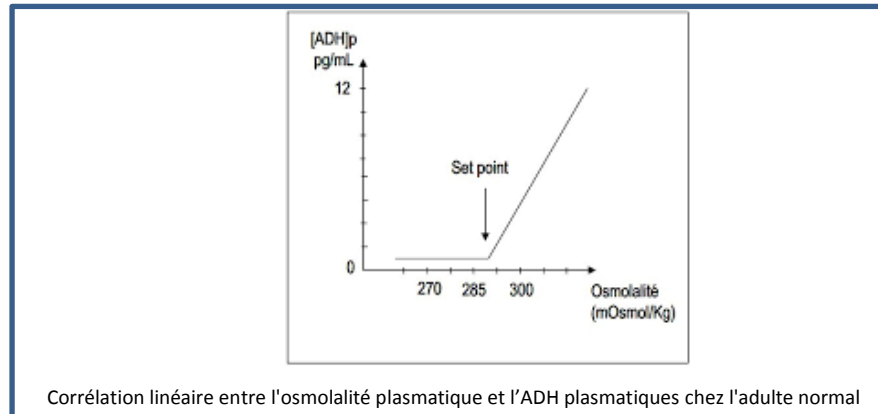
❖ **Récepteurs de l'ADH** : Les actions physiologiques de l'ADH s'exercent par le biais de récepteurs membranaires couplés aux protéines G spécifiques situés à la surface des cellules cibles.

-L'ADH agit sur trois types de récepteurs : V1, V2 et V3.

- **Les récepteurs V1** : récepteurs couplés aux protéines G qui active la Phospholipase C β (PLC) entraînant suite au clivage de la PIP2 une production de l'IP3 et DAG avec mobilisation du calcium
 - les récepteurs V1 sont présents au niveau :
 - Du muscle lisse des vaisseaux : contraction muscles lisses
 - Du foie : stimulation de la glycogénolyse (hyperglycémiant).
 - Des plaquettes : stimulation de l'adhésion plaquettaire
 - Du système nerveux central impliqué dans :
 - la régulation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.
 - le comportement social : plus précisément dans le comportement amoureux et dans attachement pour le partenaire et l'attachement pour sa progéniture.
- **Les récepteurs V2** sont situés à la membrane baso-latérale des cellules du canal collecteur rénal et des tubes contournés distaux, ils sont impliqués dans la fonction de réabsorption d'eau par l'ADH.
 - L'occupation de V2 récepteurs couplés à la protéine G (Gq) par l'ADH stimule l'adenylate cyclase AC, accroît l'acide adénosine monophosphorique cyclique (AMPc) et active la protéine-kinase A (PKA) dépendante de l'AMPc.
- **Les récepteurs V3** : récepteurs couplés aux protéines G qui active la Phospholipase C β PLC entraînant une production de l'IP3 et DAG avec mobilisation du calcium.
 - Action sur les cellules antéhypophysaires corticotropes : stimulation de la libération de l'hormone adénocorticotrope (ACTH).
- **Mécanisme d'action de l'ADH sur les récepteurs V2** : les tubes contournés distaux TDC et collecteurs TC des néphrons sont tapissés par un épithélium, ce dernier est en contact du milieu extra-cellulaire (urines) par le biais du pôle apical et vasculaire par le pôle basal.
 - l'ADH se lie aux récepteurs V2 membranaires au niveau du pôle du basale des cellules épithéliales entraînant une activation de la protéine G (PG) et l'adenylate cyclase (AC), formation de l'AMPc activant la protéine kinase A dépendante de l'AMPc.
 - La PKA phosphoryle diverses protéines incluant vraisemblablement celles qui contrôlent le nombre de canaux hydriques fonctionnels AQP-2 (les aquaporines 2) ce qui permet l'insertion à la membrane apicale de vésicules contenant un (AQP-2) induisant le passage de l'eau à l'intérieure de la cellule.
 - chaque aquaporine AQP-2 transporte une molécule d'eau.
 - L'eau ainsi absorbée quitte la cellule par le pôle basolatéral qui est perméable à l'eau en permanence du fait de la présence d'aquaporines 3 et 4.
 - En l'absence d'ADH, l'AQP-2 apicale est ré-internalisée et la membrane apicale redevient imperméable à l'eau.



- **Régulation de la sécrétion de l'ADH** : elle est sous le contrôle de l'osmolalité et de la volémie
 1. **L'osmolalité** : les osmorécepteurs hypothalamiques sont très sensibles à des faibles variations de 1% de l'osmolalité plasmatique. Quand l'osmolalité plasmatique augmente, les osmorécepteurs envoient des signaux aux cellules posthypophysaires qui sécrètent alors rapidement l'ADH. On appelle « set-point » ou seuil d'osmolalité plasmatique qui se situe entre 285 et 290 mOsmol/kg (mais varie d'un individu à l'autre) à partir duquel la sécrétion d'ADH commence.



-**L'osmolalité** : correspond à la quantité d'osmoles de particules dissoutes exerçant un pouvoir osmotique par rapport aux molécules d'eau.

2. La volémie : Toute diminution du volume sanguin ou toute diminution de la pression artérielle stimule la sécrétion d'ADH. Les récepteurs qui interviennent sont des barorécepteurs « basse pression » (situés dans l'oreille gauche et les vaisseaux pulmonaires) et des barorécepteurs « hautes pressions » (situés dans la crosse aortique et le sinus carotidien). Ils sont sensibles à des variations de 5 à 10% de volume ou de pression artérielle.

3. Autres facteurs :

- L'action d'ADH est inhibée par :
 - Le froid, l'alcool.
 - Les hormones :
 - L'augmentation du cortisol (hypercortisolémie).
 - L'ANF (facteur atrial natriurétique).
 - La carbamazépine (psychotrope) diminue la sensibilité de la réponse de l'ADH.
- L'action d'ADH est stimulée par :
 - Le stress, la douleur, nausées, chaleur, émotion, exercice physique.
 - L'angiotensine II.
 - La nicotine.
 - Le lithium augmente la sensibilité de la réponse de l'ADH.
 - Les Antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques.
- **Pathologies liées à l'ADH** :
 1. Défaut de production d'ADH (partiel ou total) : diabète insipide central.
 2. Insuffisance d'action de l'ADH : diabète insipide néphrogénique.
 3. Excès de production de l'ADH : syndrome inapproprié en antidiurèse (SIAD).

A1-2-L'ocytocine :

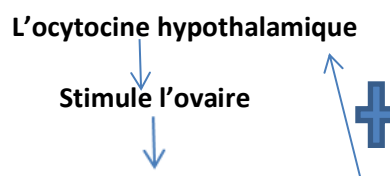
- ❖ **Transport de l'ocytocine :** transportée Le long des axones sous forme liée à la neurophysine-I vers la posthypophyse ou elle est stockée et libérée par exocytose des granules sécrétion dans la circulation sanguine.
- ❖ **La concentration plasmatique de l'ocytocine** est de quelques pg/ml.
- ❖ **La demi-vie** est de l'ordre de quelques minutes.
- ❖ **Les récepteurs de l'ocytocine :** sont des récepteurs couplés à la protéine G présents dans les cellules de muscles lisses du myomètre utérin et des cellules myo-épithéliales des canaux galactophores de la glande mammaire.
 - le nombre de récepteurs augmente en fin de grossesse.
- ❖ **Mécanisme d'action :** les récepteurs de l'ocytocine sont couplés aux protéines G, ils stimulent la phospholipase C bêta (PLCβ) qui clive l'PIP2 (phosphatidylinositol-4,5bisphosphate) en IP3 (inositol trisphosphate ou trisphosphoinositol) et le DAG (diacylglycérol).
 - l'IP3 messenger secondaire se fixe sur son récepteur –canal calcique de la membrane du réticulum endoplasmique entraînant un relargage du calcium dans le cytosol.
 - Le calcium se fixe la calmoduline, puis le complexe calcium-calmoduline s'associe à la kinase des chaînes légères de la myosine (MLCK) inactive devient MLCK active.
 - la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine par la MLCK active modifie son interaction avec la chaîne lourde, ce qui augmente l'activité ATPasique de cette dernière, fournissant à la cellule l'énergie nécessaire à la contraction du muscle lisse.
- ❖ **Effets biologiques de l'ocytocine :**
 - A/chez la femme enceinte (fin de grossesse) :** elle déclenche les contractions utérines lors de la parturition (travail) et l'éjection du lait lors de l'allaitement (après l'accouchement).

1- L'utérus : Au cours de la grossesse deux hormones sont synthétisées la progestérone (P4) et l'œstradiol(E2).

-vers la fin de la grossesse il y a baisse de la P4 et augmentation alors de l'E2 fait que le rapport le rapport P4/E2 baisse ce qui déclenche la libération d'ocytocine hypothalamique en grande quantité responsable de contractions utérines déclenchant l'accouchement.

-Après expulsion du fœtus l'ocytocine permet aussi de rétracte l'utérus pour qu'il retrouve sa position initiale et contribue aussi au réflexe d'éjection du placenta (la délivrance), permettant ainsi de réduire les risques d'hémorragie (prévient l'hémorragie de la délivrance qui la première cause de mortalité maternelle).

1- Les ovaires :



-il existe une amplification réciproque entre l'ocytocine hypothalamique et l'ocytocine ovarienne (cycle vertueux), induisant à chaque fois une augmentation de la production de l'ocytocine et des contractions utérines de plus en plus fortes jusqu'à ce qu'elles atteignent le seuil et induisent l'accouchement.

2- Les glandes mammaires (après l'accouchement) : lorsque le mamelon est sucé par le nouveau-né ceci induit La contraction des canaux galactophores de la glande mammaire provoquant l'éjection du lait.

-l'ocytocine n'induit pas la biosynthèse lactée (le lait est synthétisé sous contrôle de la prolactine antéhypophysaire).

4- Les effets sur le comportement : l'ocytocine intracérébrale

- **Régule le comportement reproductif :** favorise l'accouplement.
- **Régule certains comportements sociaux :** elle favorise l'attachement pour le partenaire et l'attachement maternel.

- **Rôle dans la mémorisation** : elle efface les mauvais souvenirs (efface de la mémoire le phénomène douloureux de l'accouchement).
- **Hormone anti-stress.**

B- Effets biologiques chez l'homme : elle régule la spermatogenèse en stimule la contraction des tubes séminifères du testicule entraînant l'excrétion des spermatozoïdes.

❖ **Régulation de la sécrétion de l'ocytocine hypothalamique :**

A/Chez la femme enceinte : se fait essentiellement par voie nerveuse.

1- La tétée (après accouchement) : L'éjection (excrétion) du lait est provoquée par un réflexe neuroendocrinien déclenché par la succion du mamelon par le nouveau-né.

2- La parturition (au cours du travail) : l'ocytocine est provoquée par un réflexe neuroendocrinien déclenché par la dilatation du col de l'utérus lors de la descente du fœtus dans la cavité utéro-vaginale.

-la Tétée et la dilatation du col de l'utérus induisent une stimulation synchrone des neurones à l'ocytocine et donc libération selon le mode pulsatile (pics).

B/Chez l'homme et la femme :

1- Stress.

2- Coït.

3- Dilatation vaginale chez la femme.

} Ces trois éléments induisent libération tonique l'ocytocine en réponse à une stimulation nerveuse asynchrone

B2-LES HORMONES DE L'ANTEHYPOPHYSE : l'antéhypophyse de nature glandulaire est composée de 5 types de cellules épithéliales glandulaires, chaque groupe cellulaire étant responsable de la sécrétion d'une hormone (parfois deux) antéhypophysaire sous contrôle d'une hormone hypothalamique.

-l'antéhypophyse sécrète principalement six hormones :

- **GH** : hormone de croissance ou STH Hormone Somatotrope.
- **LH** : hormone lutéinisante.
- **FSH** : hormone folliculostimulante.
- **ACTH** : hormone corticotrope ou adrénocorticotrophine ou corticostimuline.
- **PRL** : Prolactine.
- **TSH** : hormone thyroestimulante ou thyroestimuline.

B3-LES HORMONES LOBE INTERMEDIAIRE DE L'HYPOPHYSE : produit l'hormone mélanocytaire α -MSH et des endorphines.

A-LES HORMONES HYPOTHALAMIQUE : synthétise deux types d'hormones.

A1-Les libérines : (Releasing hormon)

- TRH: thyrotropin releasing hormone
- GnRH(LHRH): gonadotropin releasing hormone
- CRH (CRF): corticotropin releasing hormone
- GHRH(GHRF) : growth hormone releasing hormone
- PRH : prolactin releasing hormone

B1-Les inhibines (Inhibiting hormon) ou(Inhibiting Factor)

- SRIF(GHIH): Somatotropin releasing inhibiting factor ou Somatostatine
- PIF: prolactine inhibiting factor ou DA (dopamine)

IV.LES DIFFERENTS AXES HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRES : la relation entre l'hypothalamus et l'adénohypophyse permet la construction de 5 axes fonctionnels :

1. L'axe somatotrope :

- ❖ **Organisation de l'axe somatotrope** : 3 organes impliqués dans l'organisation de l'axe somatotrope.

1-l'hypothalamus :

- **Les effecteurs positifs** : trois molécules qui stimulent la GH.

- ✓ **La somatocrine ou somatolibérine ou la GHRH (growth hormone releasing hormone) ou GRF (growth releasing factor)** : Peptide de 44 acides aminés qui possède une action prépondérante stimulatrice sur la synthèse de la GH.
- ✓ **La ghréline** : hormone gastrique stimulant la prise alimentaire.
- ✓ **La TRH** : stimule à libération de la GH.
- **Un effecteur négatif** : qui inhibe la GH.
 - ✓ **La SRIF (somatotropin releasing inhibiting factor) ou GHIF (growth hormone releasing hormone) ou somatostatine SS14** :
 - Elle existe sous deux formes actives, produites par un clivage alternatif d'une même préprotéine : l'une de 28 acides aminés, et une autre de 14 acides aminés avec un pont disulfure.
 - La somatostatine 14 prédomine dans tous les tissus par rapport à la somatostatine 28 à l'exception de l'iléon et le duodénum.
 - La somatostatine SS-14 ses récepteurs et inhibent l'adénylate cyclase en activant la protéine Gi.

2-l'antéhypophyse : synthétise l'hormone de croissance GH ou somatotropine STH par les cellules somatotropes (représentent 40-50% des cellules antéhypophysaires).

a-Synthèse de la GH : le gène de la GH est situé sur le chromosome 17

-c'est une hormone Polypeptide de 191 acides aminés 2 ponts disulfures intra-chaines.

-elle présente une homologie structurale interne par l'existence de 4 domaines homologues issus d'un gène ancestral par double duplication.

-la GH présente une spécificité d'espèce, elle n'est active que chez l'espèce qui la synthétise.

b-Sécrétion de la GH : sécrétée par exocytose selon un mode pulsatile (pics) avec une fréquence moyenne de 8-13 pics /24heures, selon un rythme circadien .

- La sécrétion physiologique de la GH varie en fonction du :

- ✓ Sexe : la sécrétion basale chez la femme réglée est 50% supérieure à celle d'un homme du même âge.
- ✓ L'âge : le taux de GH triple pendant la puberté.
- ✓ La prise alimentaire : pics de GH 2-3 heures après la prise d'un repas.
- ✓ Le sommeil :
 - Une heure après le début du sommeil les pics de GH sont plus nombreux et plus amples la nuit.
 - En fonction des phases du sommeil :la sécrétion de la GH maximale pendant le sommeil profond (phases 3 et 4 du sommeil) et minimale pendant le sommeil paradoxal.

c-Formes circulantes de La GH : la GH se trouve dans le sang sous deux formes :

- ✓ **Forme libre (minoritaire)** : c'est la forme biologiquement active de la GH.
- ✓ **Forme liée à des protéines** :
 - **Liée à la GHBP (forme majoritaire)** : protéine spécifique produite par clivage de la partie extracellulaire (extrémité N-terminal) du récepteur de la GH.
 - **$\alpha 2$ macroglobuline** : protéine non spécifique.

d-Demi-vie de la GH libre est très courte 25-30 minutes et celle de la GH lié est de 10-12 heures.

e-Récepteurs de la GH: agit sur des récepteurs couplés à la tyrosine kinase RCTK (un récepteur membranaire monomère), ceci conduit à une dimérisation du récepteur et au rapprochement de deux protéines Jak2cytoplasmiques de type tyrosine-kinase qui s'activent alors mutuellement. Ces protéines phosphorylent d'autres cibles intracellulaires, dont des facteurs de transcription STAT 5 qui agissent sur l'expression des gènes de la cellule (exemple l'expression du gène codant pour la protéine IGF1 et l'IGF1PB3).

f-Effets de la GH

f-1-Effets directs sur de nombreux tissus:

❖ **Sur le métabolisme :**

- Des glucides : elle active néoglucogenèse (GH est hyperglycémiant).
- Des lipides : elle active la lipolyse.
- Des protéines : augmente le transport des acides aminés dans la cellule musculaire et la synthèse de protéines dont l'IGF1.

❖ **Sur la croissance osseuse**, au niveau des chondrocytes des cartilages de conjugaison (elle stimule la croissance des os longs)

f-2-Effets indirects via L'IGFI ou somatomédine C : la GH stimule la synthèse de l'IGF1.

3-Foie et tissus périphériques cibles : l'IGF1 est une protéine de 70 acides aminés synthétisée majoritairement par le foie (50%) mais aussi au sein même des tissus cibles de la GH, en particulier les chondrocytes.

- ❖ Dans la circulation générale l'IGF1 existe sous deux formes :
 - **Forme liée à l'IGF1PB (binding protein) >90%** dont la demi-vie est de 12-18 heures (Il existe 6 protéines différentes d'IGF1PB_(1,2,3,4,5,6), l'IGF1PB₃ assure le transport de 75% IGF1 et celle-ci est GH dépendante).
 - **Forme libre < 10%** dont la demi-vie est de 30 minutes.
- ❖ **-Récepteurs de l'IGF1(IGF1R) :** agit sur des récepteurs tyrosine kinase membranaire dimérique.
- ❖ **-l'IGF1 a deux effets principaux :**
 - ✓ En se fixant sur ses propres récepteurs (RCK) : elle stimule la multiplication des cellules cartilagineuses et la synthèse de substrats spécifiques nécessaire à la croissance osseuse.
 - ✓ En se fixant sur les récepteurs à insuline (IGF1 présente une homologie structurale avec l'insuline) : elle est hypoglycémisante.

❖ **Régulation de l'axe somatotrope :**

- ✓ **A doses physiologiques :**
 - La GHRH induit la sécrétion de GH.
 - La ghréline induit la sécrétion de GHRH et la sécrétion de GH.
 - La somatostatine 14 ou SS14 inhibe la sécrétion de GHRH et GH.
 - La GH stimule la synthèse de l'IGF1.
- ✓ **A doses supraphysiologiques :**
 - La GHRH Inhibe sa propre sécrétion et stimule la sécrétion de SS14 pour freiner la libération de la GH.
 - La somatostatine sa propre sécrétion lorsqu'elle est augmentée.
 - La GH exerce un rétrocontrôle négatif au niveau hypothalamique inhibe la GHRH.
 - L'IGF1 exerce un rétrocontrôle au niveau hypophysaire et hypothalamique (inhibe la GH et la GHRH et stimule la SS14).

LES EFFECTEURS REGULATEURS DE LA GH	
Les effecteurs positifs de la GH	Les effecteurs négatifs de la GH
-Le cortisol aigue. -Le sommeil profond (phases 3 et 4). -L'hypoglycémie, le jeûne, l'insuline. -Exercice physique, le stress. -Repas riche en protéines particulièrement en acides aminés basiques (Arginine, Ornithine). -Stéroïdes sexuels : œstradiol, testostérone. -Hormones thyroïdiennes.	-Les glucocorticoïdes chroniques. -Le sommeil paradoxal. -L'hyperglycémie. -L'obésité. -Les acides gras libres. -L'hypothyroïdie.

❖ **Perturbation de l'axe somatotrope :**

- Hypersécrétion de GH :
 - Chez l'enfant : gigantisme
 - Chez l'adulte : acromégalie
- Hyposécrétion de GH ou déficit en GH : nanisme chez l'enfant.

2. L'Axe de la prolactine ou axe lactotrope.

❖ Organisation de l'axe lactotrope en trois niveaux.

A-Niveau hypothalamique : L'hypothalamus sécrète :

✓ Trois inhibiteurs :

- **La dopamine** ou **prolactin inhibiting factor (PIF)** : la prolactine est soumise à une régulation inhibitrice permanente assurée par la dopamine hypothalamique.
- **La somatostatine SS14.**
- **La GAP (GnRH associated peptide)** : polypeptide de 56 acide aminé inhibe la PRL et active la FSH et la LH, la synthèse de la GnRH se fait sous forme de préprohormone qui va subir un clivage du peptide signal avec libération de la GnRH(décapeptide) et GAP (GnRH associated peptide).

✓ Un activateur : la TRH ou PRF (**prolactine releasing hormon**) d'importance physiologique réduite.

B-Niveau hypophysaire : la prolactine : la prolactine (PRL) polypeptide de 199 acides aminés avec 3 ponts disulfures, sécrétée par cellules lactotropes (15-20% de la population cellulaire de l'antéhypophyse).

-La structure de la PRL présente une homologie interne faite de quatre domaines (deux duplications successives du gène ancestral) et présente une analogie structurale avec la GH (à 48 %).

- Elle est synthétisée par d'autres tissus extra-hypophysaires, active in situ (seins, placenta, utérus, ovaires, testicules, lymphocytes, cerveau).

✓ **Sécrétion la prolactine PRL** : pulsatile avec rythme nyctéméral (sécrétion nocturne).

- Chez le fœtus la PRL est synthétisée par l'antéhypophyse à partir de la 5ème semaine de la gestation.
- Au moment de la puberté : la prolactine augmente chez la fille alors qu'elle varie peu chez le garçon.
- Au cours du cycle menstruel : le taux plasmatique de la PRL est plus élevé chez la femme réglée que la fille prépubère et la femme ménopausée avec un taux maximale lors du pic ovulatoire et minimale au cours de phase folliculaire, la PRL de la phase lutéale reste inférieure à celle du pic ovulatoire mais supérieure à celle de la phase folliculaire.
- Au cours de la grossesse : la PRL augmente à partir du premier trimestre pour atteindre dix fois la valeur initiale en fin de grossesse.

✓ **Effets de la PRL sus les glandes mammaires** : intervient après l'accouchement dans la synthèse du lait maternel et dans toutes les situations de développement et de différenciation du sein en agissant sur la glande mammaire en synergie avec d'autres hormones :

- PRL+ GH+ Cortisol +E2+ P4 →croissance du sein (puberté).
- PRL + Cortisol +insuline+T3→ lactogénese (synthèse du lait).
- PRL + Cortisol→ galactopoïèse (entretien la sécrétion du lait).

-les récepteurs de la PRL sont des récepteurs couplés à la tyrosine kinase.

-Elle agit sur les glandes mammaires en se fixant sur 2 types de récepteurs membranaires : R1 (291 acides aminés) et R2 (598 acides aminés) possèdent le même domaine extracellulaire mais sont fonctionnellement différents.

-la fixation de la PRL sur les récepteurs R2 active de voie JaK/STAT comme la GH (homologie structurale des récepteurs de la GH et R2 de la PRL).

✓ **Autres effets de la PRL** :

- Elle stimule la synthèse de protéines hépatiques et la prolifération des hépatocytes (rôle trophique et mitotique)
- Elle agit sur les lymphocytes de l'appareil digestif, induit la migration des lymphocytes B vers les glandes mammaires pour la production des IgA dans lait maternel.

❖ Régulation de l'axe lactotrope :

- Lorsque la PRL est très augmentée elle freine sa propre sécrétion par feed-back en inhibant la GnRH et en stimulant la dopamine.
- Effecteurs positifs (+) : allaitement, stimulation du mamelon, rapports sexuels, exercice physique, stress, froid, hypoglycémie, Estradiol, ocytocine, sérotonine, Angiotensine II, Peptide vasoactif intestinal (VIP), bombésine, sérotonine.
- Effecteurs négatifs (-) : Acide gamma aminobutyrique (GABA), P4, T3 et T4 à dose très augmentée.

- ❖ **Perturbations de l'axe lactotrope** : l'hyperprolactinémie entraîne une altération de la sécrétion pulsatile de GnRH responsable d'un défaut de stimulation de la production des hormones gonadotropes (LH et FSH) ce qui inhibe l'ovulation chez la femme et inhibe la spermatogenèse chez l'homme à l'origine d'une infertilité.

3-Axe corticotrope.

- ❖ **Organisation de l'axe corticotrope** : trois niveaux.

A- L'hypothalamus :

- **La CRH (Corticotropin Releasing Hormone) ou la corticolibérine** : est un peptide de 41 acides aminés synthétisé dans les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus, passe dans le système porte hypothalamo-hypophysaire sous forme lié à la CRH-binding-protein, au niveau de l'adénohypophyse elle induit l'activation de l'expression du gène de la proopiomélanocortine (POMC).
- **L'AVP** : les vasopressines activent et potentialise l'effet de la CRH.

- B- **L'antéhypophyse** : sécrète l'ACTH adenocorticotrophique hormone ou corticotrophine ou corticostimuline par les cellules corticotropes (15-20 % des cellules antéhypophysaires) en réponse à une stimulation de la CRH et à moindre degré sous celle de l'AVP.

-l'ACTH est un polypeptide de 39 acides aminés dérive d'un précurseur La proopiomélanocortine (POMC) de 267 AA produit d'un gène situé sur le bras court du chromosome 2 dont la protéolyse a lieu soit :

- ✓ Dans l'antéhypophyse : elle est clivée en ACTH (39 acides aminés) et β -LPH (β -lipotropine).
- ✓ Dans le lobe intermédiaire :
 - l'ACTH est clivé en α -MSH hormone mélanostimulante ou mélanotropine et en CLIP (corticotropin like intermediate lobe peptide)
 - la β -LPH est clivée en γ -LPH et β -endorphine (par clivage la β -MSH provient de la γ -LPH et les α -endorphines et γ -endorphines du clivage de la β -endorphine).

-**Sécrétion de l'ACTH** : est pulsatile environ 40 pulses par 24 heures avec un rythme nyctéméral :

- de 0 à 6 h : élévation de la sécrétion de l'ACTH avec un pic à 6h.
- de 6 à 12h : décroissance rapide.
- de 12 à 23h : sécrétion faible.

-**Les récepteurs de l'ACTH** : l'ACTH agit sur des récepteurs couplés aux protéines G voie de l'adénylate cyclase (AC) à seconds messagers (AMPC, PKA) localisés dans la membrane plasmique des cellules de la zone fasciculée et réticulée des surrénales.

-**Action de l'ACTH** : l'ACTH agit sur les glandes surrénales

- ✓ Au niveau de la zone fasciculée : stimule la synthèse des glucocorticoïdes (cortisol).
- ✓ Au niveau de la zone réticulée : stimule la synthèse des androgènes surrénales.
- ✓ Active la croissance et le développement des glandes surrénales.

-elle a également un effet extrasurrénalien mélanotrope par une séquence commune avec hormone mélanotrope (MSH).

- C- **Les 2 glandes surrénales** : synthétise le cortisol (principale glucocorticoïde dont la sécrétion suit un cycle nyctéméral avec une cortisolémie maximale à 8 heure du matin et minimale à minuit.

-le cortisol agit sur des récepteurs nucléaires des cellules cibles.

- ❖ **Régulation de l'axe corticotrope** :

- Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur la libération d'ACTH, CRF et AVP.
- Effecteur négatif (+) : le stress, traumatisme, brûlures, maladies (affections psychiatriques), hypotension, Jeûne, hypoglycémie, exercice physique, douleur, froid.
- Neuromédiateurs positifs (+) : acétylcholine, sérotonine.
- Neuromédiateurs négatifs (-) : Acide gamma aminobutyrique (GABA), dopamine.

4-l'axe thyroïdienne (voir le cours des hormones thyroïdiennes)

- ❖ **Organisation de l'axe thyroïdienne** : s'organise en trois niveaux.

- A- **L'hypothalamus** : synthétise l'hormone TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) ou Thyrolibérine qui stimule essentiellement la sécrétion de la TSH antéhypophysaire.

-La TRH est un tripeptide dont la sécrétion se fait par pulses, formée à partir d'un précurseur préproTSH dont le clivage libère 5 molécules de TRH.

B- L'antéhypophyse : TSH (Thyroid Stimulating Hormone) ou Thyrostimuline est synthétisée par les cellules thyrotropes qui représentent 10% de l'antéhypophyse, c'est une glycoprotéine hétéro dimérique constituée de 2 sous-unités α et β .

- la sous unité α codées par un seul gène est commune aux hormones : LH, FSH, hCG (hormone chorionique gonadotrope).
- la sous unité β est spécifique de la TSH.

C- La glande thyroïde : synthétise les hormones thyroïdiennes : T3 (Triiodothyronine) et T4 (Thyroxine ou Tetraiodothyronine), qui dérivent de l'acide aminé tyrosine.

❖ **Régulation de l'axe thyrotrope :**

- La somatostatine SS14 hypothalamique inhibe la sécrétion de la TSH antéhypophysaire.
- L'augmentation des hormones thyroïdiennes par feed-back négatif inhibe la sécrétion de la TSH antéhypophysaire et de la TRH hypothalamique.
- Effecteurs positifs (+) : froid et cortisol (aigu).
- Effecteur négatif (-) : cortisol (chronique).
- Neuromédiateurs positifs (+) : noradrénaline, sérotonine.
- Neuromédiateurs négatifs (-) : Acide gamma aminobutyrique (GABA), dopamine.

5-Axe gonadotrope.

❖ **Organisation de l'axe gonadotrope.**

A- **L'hypothalamus** : synthétise

- **La GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) ou LHRH gonadolibérine** dont la sécrétion pulsatile à partir d'un précurseur préprohormone dont le clivage élimine un peptide signal (23AA) et libère l'hormone GnRH(décapeptide) et la GAP : GnRH associated peptide de 56 acides aminés.
- **La GAP (GnRH associated peptide).**

B- **L'antéhypophyse** : les cellules gonadotropes (10-15% des cellules l'antéhypophyse) libèrent dans la circulation sanguine deux hormones la **LH (luténizing hormone)** ou hormone lutéinisante ou hormone Lutéinostimuline et la **FSH (follicle stimulating hormone)** ou hormone folliculaire ou Folliculostimuline.

- les hormones FSH et LH se lient à leurs récepteurs respectifs R-FSH et R-LH par la sous unité α grâce à une spécificité hormonale dite négative liée à la sous unité β .

- ✓ La sous unité β LH permet à la sous unité α à laquelle elle est liée de reconnaître et de se lier au récepteur R-LH et non au récepteur R-FSH.
- ✓ La sous unité β FSH permet à la sous unité α à laquelle elle est liée de reconnaître et de se lier au récepteur R-FSH et non au récepteur R-LH

C- **Les gonades** : synthétisent des stéroïdes sexuels ; la testostérone par les testicules et l'œstradiol (E2) et la progestérone (P4) par les ovaires.

❖ **Régulation de l'axe gonadotrope :**

- **Régulation de l'axe ovarien** : l'ovaire peut être subdivisé en deux régions : la région des cellules de la thèque interne qui produisent des androgènes et la région des cellules de la granulosa qui produisent une inhibine.
- Il existe une coopération entre les deux régions de l'ovaire, les androgènes de la thèque interne agissent de manière paracrine sur les cellules de la granulosa et stimulent la synthèse de l'inhibine et l'inhibine à son tour stimule cellules de la thèque interne pour la libération des androgènes.
- Les deux hormones hypothalamique GnRH et GAP stimulent à la fois la libération de la LH et de la FSH.
- La LH et la FSH libérés vont agir sur les deux régions ovariennes pour stimuler réciproquement la synthèse d'androgènes et inhibine.
- Les androgènes inhibent par feedback négatif la LH et GnRH et l'inhibine inhibe par feed back négatif la FSH.
- Quand le taux d'androgène local et plasmatique augmente : l'androgène ovarien inhibe indirectement la libération de la FSH par le biais de l'inhibine et directement la libération de la FSH par feed back négatif sur la GnRH.
- L'activine stimule la libération de la FSH et inhibe la synthèse des androgènes par la thèque interne.
- **Régulation de l'axe testiculaire** : même régulation que l'axe ovarien, le testicule comporte une région des cellules leydig qui produisent des androgènes et la région des cellules de sertoli qui produisent une inhibine.