

PHYSIOLOGIE DE L'AXE HYPOTHALAMO HYPOPHYSAIRE

I- GENERALITES

Le système endocrinien est constitué de l'ensemble des glandes endocrines, c'est le second système de régulation de l'organisme, il fonctionne en synergie avec le SN. Il agit sur les cellules de l'organisme par l'intermédiaire des hormones. La réponse des cellules cibles survient après un temps de latence de quelque seconde à plusieurs jours. Il comprend le cerveau, les glandes endocrines, les hormones qu'elles sécrètent et les récepteurs hormonaux

Il permet de réguler la croissance et le développement à tous les âges de la vie (de la croissance fœtale au vieillissement), et permet à l'organisme de s'adapter aux différentes situations physiologique et pathologique, garantissant ainsi l'homéostasie de l'individu.

Les principales glandes endocrines sont : l'hypothalamus, qui fait partie intégrante du système nerveux mais qui sécrète aussi des hormones, l'hypophyse, la thyroïde, les parathyroïdes, les surrénales, le pancréas (insuline et glucagon) et les gonades.

II- ANATOMIE FONCTIONNELLE

L'hypothalamus, situé à la base de l'encéphale dans le plancher du troisième ventricule, est un centre nerveux intégrateur très important qui présente une fonction endocrine. Il est sous le contrôle des centres supérieurs du cerveau. C'est le principal organe d'intégration pour la régulation des milieux intérieurs, du rythme veille-sommeil, ainsi que de la croissance, du développement corporel et mental et de la reproduction de l'espèce.

L'hypophyse est une glande endocrine appelée également glande pituitaire, elle est présente dans le cerveau de tous les vertébrés, elle peut être considérée comme l'une des glandes endocrines les plus importantes par le nombre des hormones qu'elle sécrète et par la variété des activités biologiques qu'elle contrôle. Elle se loge dans la selle turcique juste au dessous de l'hypothalamus auquel elle est reliée par une tige appelée infundibulum ou tige pituitaire contenant des fibres nerveuses et des petits vaisseaux sanguins. Elle est composée de 2 parties morphologiquement et embryologiquement distinctes: l'adéno-hypophyse ou antéhypophyse, et la neuro-hypophyse ou posthypophyse.

La posthypophyse est le lieu de stockage et de sécrétion d'hormones synthétisées par l'hypothalamus

Les relations entre l'hypothalamus et l'hypophyse sont de 2 types :

- Relations d'ordre vasculaire avec l'antéhypophyse
- Relation de continuité d'ordre nerveux avec la posthypophyse

L'axe hypothalamo-hypophysaire désigne l'ensemble des relations qui s'établissent entre l'hypothalamus et l'hypophyse.

L'hypothalamus contrôle l'ensemble des fonctions hypophysaires et subit un rétrocontrôle hypophysaire ou des organes cibles de l'hypophyse.

III- LES HORMONES HYPOTHALAMIQUE

Les neurones hypothalamiques sécrètent des neuromédiateurs activateurs ou inhibiteurs de la sécrétion des hormones hypophysaires appelés Releasing Factors ou Facteurs de libération hormonale qui sont acheminés d'abord le long des axones puis déversés dans le réseau vasculaire hypophysaire, qui les conduit jusqu'aux cellules antéhypophysaires

Les liaisons avec la posthypophyse étant nerveuses, les hormones hypothalamiques sont acheminées le long des axones jusqu'au lobe postérieur de l'hypophyse où elles sont stockées

A- LES FACTEURS DE LIBERATION HORMONALE

De nature polypeptidique

TRH (thyrotropin releasing hormone).

CRH (Corticotropin Releasing Hormone)

Gn-RH ou LH-RH (Luteotropin Releasing Hormone).

GH-RH (Growth Hormone Releasing Hormone).

GHIH ou SRIF (Somatotropin Release Inhibiting Factor) ou Somatostatine

PIF (Prolactin Inhibiting Factor).

PRH (Prolactin Releasing Factor)

B- LES HORMONES POSTHYPOPHYSAIRES

Elles sont fabriquées par l'hypothalamus mais stockées puis libérées par la posthypophyse.

2 hormones l'ADH et l'ocytocine qui présentent de grandes analogies structurales.

1- ARGININE VASOPRESSINE : HORMONE ANTIDIURETIQUE (ADH)

De nature peptidique, synthétisée dans le noyau supra-optique sous forme de préprohormone. Après clivage l'ADH est stockée dans des granules neurosécrétoires qui sont transportés par les neurophysines I le long d'un axone dans la posthypophyse, où elles sont stockées. L'ADH est libérée selon les besoins, en réponse à l'hyperosmolarité ou à l'hypovolémie. Sa demi vie est très courte (quelques mn)

a- Stimulation de la sécrétion de l'ADH

- **Stimulation osmotique** : Les osmorécepteurs hypothalamiques sont très sensibles à des faibles variations (1-2%) de l'osmolalité plasmatique. Une fois stimulés ils envoient des signaux aux cellules post hypophysaires qui sécrètent alors rapidement de petite quantité d'ADH. On appelle set point le seuil d'osmolalité plasmatique à partir duquel la sécrétion d'ADH commence. Ce set point varie d'un individu à l'autre entre 280 et 290 mOsm/kg d'eau

Le seuil osmotique physiologique de sécrétion d'ADH correspond en moyenne à une osmolalité extracellulaire de 280 mOsm/kg d'H₂O. En dessous de ce seuil, la concentration d'ADH circulante est indétectable. Au-dessus de ce seuil, la relation entre la sécrétion d'ADH et l'osmolalité plasmatique est linéaire, une augmentation de 1 mOsmole/Kg d'eau augmente de 0,5 pg/mL la concentration d'ADH circulante.

- **stimulation volémique** : Toute diminution du volume sanguin ou toute diminution de la pression artérielle stimule la sécrétion d'ADH. Les récepteurs qui interviennent sont les barorécepteurs aortiques et carotidiens et les volorécepteurs de l'oreillette droite. Ils sont sensibles à des variations de 15% de la volémie, l'hypophyse répond à cette stimulation par la libération de grande quantité d'ADH.

b- Les récepteurs de l'ADH : trois types de récepteurs

Les récepteurs V1 : présents au niveau vasculaire et confèrent à l'ADH une action vasoconstrictive.

Les récepteurs V2 : situés à la membrane basolatérale des cellules du canal collecteur rénal et sont impliqués dans la fonction de réabsorption d'eau par l'ADH

Les récepteurs V3 : situés au niveau des cellules corticotropes de l'antéhypophyse.

c- Effets biologiques

- **EFFETS SUR LE REIN** : L'ADH a pour principal rôle d'augmenter la perméabilité à l'eau du tube collecteur, en se fixant au récepteur V2. Ce récepteur est couplé à une protéine G, le second messenger est l'AMPc.

La réponse cellulaire étant l'ouverture des aquaporine 2.

- **Effets sur les vaisseaux** : A forte concentration l'ADH agit sur les récepteurs V1 des muscles lisses des artérioles, par

la voie de la phospholipase C et les IPP qui augmentent la concentration du Ca⁺⁺ intracellulaire (Second messenger). Il en résulte une vasoconstriction et élévation de la PA. La vasoconstriction concerne les territoires suivants: Peau, muscle squelettique, tissu adipeux, pancréas, thyroïde, artères mésentériques, coronaires et cérébrales

- **Effet sur l'antéhypophyse** : elle stimule la sécrétion de l'ACTH par action sur le récepteur V1b ou V3 via la voie de la phospholipase C, IPP, IP, le second messenger étant le Ca⁺⁺.

d- Régulation de la sécrétion

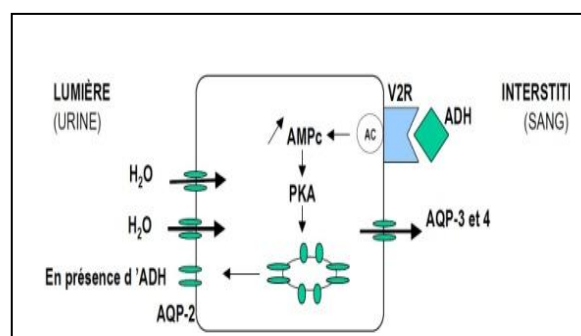
La sécrétion d'ADH est favorisée par l'hyperosmolarité, l'hypovolémie, l'angiotensine II, l'aldostérone et le SNC. Cependant elle est inhibée par le froid et l'alcool

2- OCYTOCINE

C'est une hormone peptidique synthétisée par les noyaux para ventriculaire de l'hypothalamus et sécrétée par l'hypophyse postérieure, agit principalement sur les muscles lisses de l'utérus et des glandes mammaires.

a- Effets biologiques

- L'ocytocine est une hormone utérotonique, elle entraîne la contraction du muscle lisse utérin et joue un rôle important, dans l'initiation et le déroulement du travail au terme de la gestation. Dans l'utérus, le nombre de récepteurs à l'ocytocine augmente en fin de grossesse, rendant toute stimulation de plus en plus efficace.



- Au niveau des seins, elle stimule les contractions des cellules myoépithéliales des lobules mammaires permettant ainsi l'éjection de lait

L'ocytocine agit sur des récepteurs couplés à la protéine G présents sur la membrane des cellules musculaires lisses de l'utérus et du sein, le mécanisme se fait par la voie de la phospholipase C. Le second messager : Ca^{++}

b- Régulation de la sécrétion

La dilation du col utérin pendant le travail stimule l'hypothalamus libérant ainsi l'ocytocine en grande quantité.

Les mouvements fœtaux et la pression sur le col utérin provoquent un stimulus nerveux vers l'hypothalamus.

La succion du mamelon permet une sécrétion de l'ocytocine au bout de 30 – 60s par voie réflexe.

Il existe un mécanisme de rétroaction positive (réflexe de Ferguson) : les contractions utérines stimulent la libération de l'ocytocine par la posthypophyse. Le stress émotionnel et l'alcool inhibent la libération de l'hormone

IV- HORMONES ANTEHYPOPHYSAIRES

On trouve dans la glande antéhypophysaire au moins 5 types de cellules. Ces cellules n'ont pas une activité continue. Elles libèrent leurs produits de sécrétion par période \pm longue.

On distingue :

- ✓ Les cellules lactotropes : sécrétant la prolactine qui agit sur les glandes mammaires.
- ✓ Les cellules somatotropes : sécrétant l'hormone de croissance qui agit sur l'os, le muscle, le tissu adipeux et le foie.
- ✓ Les cellules corticotropes : sécrètent l'ACTH qui agit sur le cortex surrénalien.
- ✓ Les cellules thyrotropes : sécrétant la TSH qui agit sur la thyroïde.
- ✓ Les cellules gonadotropes : sécrétant les gonadotrophines LH et FSH qui agissent sur les ovaires et les testicules

A- HORMONE DE CROISSANCE GH

Appelé aussi somatotropine (STH), Hormone peptidique, présente une grande spécificité zoologique. Les cellules somatotropes représentent 50 % des cellules hypophysaires

1- LIBERATION

La libération de la GH s'effectue par exocytose. Elle apparaît au cours de la vie fœtale après 70 jours de gestation. Chez l'enfant, la sécrétion de GH au cours du nyctémère est intermittente. Des pulses surviennent toutes les 3 à 4 heures et les pulses les plus importantes sont observées 2 heures après le début du sommeil profond. Sa sécrétion augmente de façon importante pendant la phase pré-pubertaire.

Dans le sang, la GH se trouve à l'état libre. Sa demi-vie est très courte.

2- EFFETS BIOLOGIQUE

Les effets biologiques de la GH sont multiples. Elles s'exercent sur presque tous les tissus principalement osseux et musculaire et tous les viscères à l'exception du cerveau.

La GH n'agit pas toujours directement sur les cellules cibles. Elle permet parfois la synthèse et l'action d'un ensemble de facteurs d'origine hépatique :

Les somatomédines ou **insulin-like Growth-factor IGFs** : Ce sont des intermédiaires de la majorité des actions de la GH sur la croissance et la synthèse protéique. IGF1 et IGF2 sont des peptides de la famille de l'insuline synthétisés dans la majorité des tissus mais principalement dans le foie. Le rôle de l'IGF1 dans la croissance est prédominant, alors que le rôle physiologique de l'IGF2 qui est indépendante de la GH n'est pas encore connu. La synthèse et la sécrétion de l'IGF1, sont stimulées par la GH et transporté par les binding-protein (IGF-BP).

On distingue donc des effets directs de la GH et des effets indirects via les somatomédines.

- Augmente le rythme de croissance du squelette et des muscles squelettiques pendant l'enfance et l'adolescence par la formation du cartilage de conjugaison (qui sépare les épiphyses des diaphyses) qui permet la croissance en longueur des os longs, dont dépendra la taille définitive de l'adulte.
- Assure le développement harmonieux du corps
- Effet anabolisant majeur : synthèse des protéines et prolifération cellulaire qui permet la croissance structurale. les organes s'hypertrophient.
- Effets métaboliques (c'est un effet diabétogène) : une résistance à l'insuline au niveau des tissus et une lipolyse au niveau du tissu adipeux
- Elle stimulerait également la libération par les cellules hépatiques de glucose dans le sang
- Chez l'adulte, contribue au maintien des masses musculaire et osseuse, et favorise la cicatrisation et la réparation des tissus

3- REGULATION DE LA SECRETION

1- Le GHRH (Growth Releasing Hormon ou **somatocrinine**) hypothalamique se lie à des récepteurs spécifiques sur les cellules somatotropes et stimule la synthèse de la GH. La libération de GHRH est tributaire d'un contrôle multifactoriel.

2- La somatostatine GHIH secrétée par l'hypothalamus, le SN central et périphérique ainsi que d'autres organes comme le pancréas et le tractus gastro-intestinal. Elle a un pouvoir inhibiteur sur la sécrétion de GH. La sécrétion spontanée de somatostatine est cyclique.

Le rythme de la sécrétion de GH est donc contrôlé par l'interaction complexe des deux hormones hypothalamiques, l'une inhibitrice, l'autre stimulatrice.

La synthèse et la sécrétion de somatostatine sont stimulées par une élévation des taux sériques de GH et de somatomédine.

3- La ghréline synthétisée dans le noyau arqué et l'estomac stimule la libération de la GH

B- LA PROLACTINE

Hormone polypeptidique, synthétisée et sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Sa sécrétion est sensible au stress, sa demi-vie est de l'ordre de 30 min, son taux plasmatique de l'ordre de 20 ng/mL chez la femme et inférieur de 15 ng/mL chez l'homme.

Pendant la grossesse : la prolactine s'élève progressivement durant toute la grossesse, à partir de la 8ème semaine elle est sécrétée à une concentration de 100 ng/mL. Le taux à terme est autour de 200ng/ml

1- EFFETS BIOLOGIQUES

Effet mammotrope : permet en synergie avec la progestérone et les œstrogènes le développement des glandes mammaires.

Effet lactogénique : - permet la montée laiteuse et l'entretien de la lactation après l'accouchement

- Élaboration du lait par les cellules acineuses puis leur sécrétion dans la lumière des acini.

Pendant la grossesse le taux de prolactine s'élève et participe au développement de la glande mammaire mais les œstrogènes bloquent les effets de la prolactine sur la lactation. Après l'accouchement, la chute des estrogènes et de la progestérone permet l'initiation de la lactation.

L'action de la prolactine est facilitée par diverses hormones notamment le cortisol, la thyroxine, l'insuline, l'IGFI, l'œstrogène et la progestérone ...

A concentration élevée, la prolactine bloque la synthèse de GnRH et inhibe l'ovulation chez la femme.

2- REGULATION DE LA SECRETION DE PROLACTINE

La PRF (Prolactin Releasing Factor) stimule la libération de prolactine

La TRH (Thyreotropin Releasing Hormone) est un puissant stimulateur de la sécrétion de Prolactine.

La PIF (Prolactin Inhibiting Factor) inhibe la libération de la prolactine. Cette hormone a été identifiée plus tard comme étant la dopamine.

Les œstrogènes augmentent le taux de prolactine en diminuant la sécrétion de dopamine et en agissant directement sur l'hypophyse. La succion entraîne une stimulation du complexe aréolo-mammaire, qui lui-même stimule le complexe hypothalamo-hypophysaire. Le réflexe de succion envoie des signaux par la voie nerveuse afférente pour inhiber la sécrétion de la dopamine par l'hypothalamus. La levée de l'inhibition, augmente la sécrétion de la prolactine à chaque tétée et augmente la lactogénèse.

Après sevrage, la lactation diminue progressivement pour s'interrompre dans 2 semaines et la sécrétion de la prolactine diminue. Il en résulte une atrophie mécanique des cellules épithéliales et destruction des cellules alvéolaires, les débris sont nettoyés par les macrophages.