

Le Complexe Hypothalamo-Hypophysaire

A. Introduction :

L'hypophyse est une glande impaire appendue au plancher du diencephale et logée dans la selle turcique (cavité du sphénoïde). Elle est constituée par l'accolement de deux parties qui se distinguent à la fois par la structure et par l'origine embryologique : l'adénohypophyse et la neurohypophyse. Néanmoins ces deux glandes dépendent étroitement de l'hypothalamus qu'il convient de les décrire simultanément : cela est évident pour la neurohypophyse qui est le lieu de stockage de neurosécrétats formés dans l'hypothalamus ; ainsi que pour l'adénohypophyse dont le fonctionnement est contrôlé par les neurohormones hypothalamiques.

On peut distinguer deux axes :

- L'axe hypothalamo-neurohypophysaire.
- L'axe hypothalamo-adénohypophysaire.

Dans les deux cas les neurones présentent toutes les caractéristiques d'une cellule nerveuse (histologique, électrique) mais qui en plus sécrètent des substances qui sont déversées dans la circulation alors que pour les autres neurones, le transmetteur reste purement local.

B. Développement Embryologique :

L'hypophyse se développe à partir de deux ébauches différentes :

- L'adénohypophyse provient de la poche de Rathke qui est une évagination de l'ectoblaste du stomodaeum, située en avant de la membrane pharyngienne.
- La neurohypophyse provient du neurectoblaste.

C. Structure histologique de l'adénohypophyse :

A. Généralités :

C'est une glande trabéculaire non orientée faite de larges cordons cellulaires anastomosés et contournés entre lesquels cheminent les capillaires. Ces cordons sont limités en périphérie par une basale péricordonale.

Ils renferment :

- Des cellules non hormonogènes,
- Des cellules hormonogènes, plus nombreuses et de types variés.

Longtemps les cellules de l'adénohypophyse ont été identifiées en fonction de leurs modifications dans les états pathologiques ou expérimentaux et en fonction de leurs affinités tinctoriales. De nombreuses classifications successives ont été proposées, suivant les méthodes de coloration utilisée (la dernière des colorations de référence a été le tétrachrome de Herlant, 1960). Maintenant, les différents types cellulaires sont définis par leurs produits de sécrétion et sont identifiés par des méthodes immuno-histochimiques.

Il existe 8 hormones principales adénohypophysaires

- *05 hormones polypeptidiques :*
 - L'hormone somatotrope ou somatotropine ou STH (somatotropic hormone) ou GH (Growth Hormone)
 - La prolactine (PRL)

- L'hormone corticotrope ou corticotropine ou ACTH (Adreno Cortico Tropic Hormone)
- L'hormone mélanotrope ou mélanotropine ou MSH (Melanocyte Stimulating Hormone)
- L'hormone lipotrope ou lipotropine ou LPH (Lipotropic Hormone).
- *03 hormones glycoprotéiques :*
- L'hormone thyroïdienne ou thyrotropine ou TSH (Thyroid Stimulating Hormone)
- L'hormone folliculo-stimulante ou FSH (Follicle Stimulating Hormone)
- L'hormone lutéinisante ou lutéotropine ou LH (Luteinizing Hormone = ICSH = Interstitial Cell Stimulating Hormone).

Certaines de ces hormones sont présentes simultanément dans une même cellule. Il existe 5 types de cellules hormonogènes, mélangées dans les cordons parenchymateux.

Les proportions relatives de ces différents éléments varient suivant les parties de l'adénohypophyse (lobe antérieur, lobe tubéral et zone intermédiaire).

De plus, la proximité des différents types de cellules hormonogènes rend vraisemblable l'existence d'une régulation paracrine au sein même des cordons glandulaires.

B. Les cellules du lobe antérieur :

1. Les cellules non hormonogènes :

Elles correspondent aux cellules chromophobes décrites en histologie.

Elles représentent 10 à 15 % des cellules de l'adénohypophyse.

- Certaines sont groupées au centre des cordons et entourent de petites cavités à contenu colloïde. Ce sont *les cellules folliculaires*.

- D'autres ont des prolongements qui s'insinuent entre les cellules hormonogènes. Ce sont *les cellules stellaires*.

Le rôle des cellules chromophobes est mal connu. Elles pourraient se transformer en cellules hormonogènes. Elles ont des propriétés phagocytaires et peuvent intervenir dans les transports ioniques.

2. Les cellules somatotropes :

Elles sont nombreuses (environ 55 % des cellules des cordons) et leur nombre est très stable durant la vie. Elles sont plus abondantes à la périphérie des cordons et dans les zones latérales du lobe antérieur.

Les grains de sécrétion, de 300 à 400 nm de diamètre, se colorent par l'orange-G du tétrachrome de Herlant. Le réticulum granuleux est abondant et les mitochondries sont volumineuses.

3. Les cellules mammatropes :

Elles sont peu nombreuses dans le sexe masculin et chez la femme en dehors de la grossesse, où elles représentent 5% des cellules de l'adénohypophyse (elles sont plus abondantes dans la zone périphérique du lobe antérieur).

Chez la mère, à partir du 4^{ème} mois de la grossesse, elles envahissent le lobe antérieur pour former des cordons palissadiques. Leur prolifération est responsable de l'augmentation de l'hypophyse qui atteint 1,2 g à la fin de la

grossesse. Elles persistent pendant la lactation.

Ce sont les anciennes cellules h de De Romeis, caractérisées par leurs granulations assez volumineuses (0,5 à 0,7 μm), colorables par l'érythrosine (au tétrachrome de Herlant). Le noyau est assez volumineux et nucléolé. Le réticulum granuleux est abondant. L'appareil de Golgi est développé et les mitochondries sont volumineuses.

4. Les cellules cortico-mélano-lipotropes :

Elles représentent environ 5 % des cellules de l'adénohypophyse et sont plutôt au centre du lobe antérieur.

Elles ont longtemps posé des problèmes de classification : Leur aspect est variable (suivant les espèces, et même chez l'homme). Ce sont les anciennes cellules e (acidophiles) et b (basophiles).

Les cellules cortico-mélano-lipotropes renferment des granules polyédriques (0,2 à 0,7 μm), basophiles, colorables par le Bleu d'Aniline (suivant Herlant). Le cytoplasme contient de volumineux lysosomes et de petites mitochondries. Il est PAS + .

Certaines cellules cortico-mélano-lipotropes (correspondant aux cellules e) renferment de fines granulations acidophiles. Leurs produits de sécrétion, protéiques, sont multiples.

Ils proviennent d'un précurseur commun : *La pro-opio-mélanocortine (POMC)*

5. Les cellules thyrotropes :

Elles représentent environ 10 % des cellules de l'adénohypophyse. Elles sont situées à l'intérieur des travées et ont une forme irrégulière avec des prolongements vers la basale externe.

Le cytoplasme est légèrement basophile clair et pauvre en granules de petite taille (100 à 150 nm). Elles sont colorables par le PAS et le Bleu Alcian (qui colore les mucopolysaccharides acides). Le réticulum est vacuolaire.

Elles élaborent la thyrostimuline ou l'hormone thyrotrope ou T.S.H., hormone glycoprotéique de 28000 Da.

6. Les cellules gonadotropes :

Elles représentent environ 10 % des cellules de l'adénohypophyse. Peu repérables, elles sont plus nombreuses au centre du lobe antérieur et surtout dans le lobe tubéral. Elles sont uniformément distribuées dans les cordons.

Le cytoplasme est légèrement basophile et est également colorable par le PAS et le Bleu Alcian. Il renferme des granulations (200 et 600 nm) et des mitochondries allongées. Le réticulum est vacuolé et fragmenté.

Les cellules gonadotropes sécrètent 02 hormones gonadotropes glycoprotéiques FSH et LH (environ 30 000 Da). Leur sécrétion et les mécanismes de régulation sont indépendants pour chacune.

Environ 70% des cellules ont une sécrétion bi-hormonale, les autres sécrètent soit FSH, soit LH.

C. Le lobe intermédiaire :

Peu développé chez l'homme, il renferme de nombreuses petites formations kystiques résultant de la fragmentation de la fente hypophysaire.

Le parenchyme, qui n'a pas de limite nette avec le lobe antérieur, renferme principalement des cellules cortico-mélano-lipotropes de type I.

D. Le lobe tubéral :

Il est riche en tissu conjonctif de soutien et renferme des vaisseaux destinés au lobe antérieur.

Le parenchyme est constitué de longues travées cellulaires parallèles constituées de quelques cellules gonadotropes et surtout de cellules chromophobes, entourant parfois des vésicules à contenu colloïde.

Les autres types cellulaires sont très rares.

E. Le stroma conjonctivo-vasculaire :

L'hypophyse est entourée d'une capsule conjonctive adhérente aux parois de la selle turcique. Cette capsule envoie des cloisons conjonctivo-vasculaires intra-parenchymateuses, en particulier le faisceau conjonctivo-vasculaire latéral.

La capsule s'épaissit autour de l'orifice de la cavité pour former le diaphragme sellaire et se continue, autour de la tige hypophysaire, par la pie-mère.

Les capillaires forment un réseau dense entre les cordons cellulaires. Ce sont des capillaires sinusoïdes à endothélium fenêtré.

D. Structure de la neurohypophyse :

Généralités :

Ce n'est pas une glande endocrine au sens habituel du terme, mais du tissu nerveux dépendant de l'hypothalamus.

Les cellules de l'hypothalamus sont des neurones avec leurs fonctions propres (réception, intégration et transmission d'influx nerveux), qui possèdent de plus une fonction sécrétoire : Elles libèrent des hormones peptidiques à l'extrémité de l'axone. Les neurones hypothalamiques sont rassemblés en amas qui constituent les "noyaux hypothalamiques".

Les axones des neurones hypothalamiques se dirigent vers des régions variées de l'encéphale, mais les mieux connus sont ceux destinés à l'hypophyse. Ces derniers neurones forment 2 systèmes différents :

- *Le système hypothalamo-Post-Hypophysaire :*

Les axones se terminent dans le lobe postérieur de l'hypophyse. Les produits de sécrétion passent dans la circulation générale.

- *Le système Hypothalamo-Infundibulaire :*

Les axones se terminent dans l'Infundibulum et dans la partie supérieure de la tige infundibulaire. Les produits de sécrétion passent dans la circulation porte destinée à l'adénohypophyse.

A. Le système hypothalamo-Post-Hypophysaire :

1. Les neurones hypothalamiques :

- Le corps cellulaire est situé dans les noyaux magno-cellulaires (cellules de grande taille) de l'hypothalamus : noyaux supra-optiques et para-ventriculaires)
- Le noyau est volumineux et nucléolé.
- Le cytoplasme renferme des corps de Nissl, un Golgi développé et de nombreux

grains de neurosécrétats (130 à 200 nm de diamètre, denses en microscopie électronique, colorables par l'hématoxyline chromique de Gomori). Ils contiennent les peptides hormonaux liés à des protéines, les neurophysines.

- Les dendrites sont courtes.

- L'axone, amyélinique, transporte et stocke ces grains de sécrétion. Il renferme des mitochondries et présente des dilatations où s'accumulent les grains de sécrétion, **les Corps de Herring**.

L'extrémité de l'axone ne présente pas de synapse, mais libère par exocytose le contenu des grains (hormone et neurophysines), qui diffusent à travers la basale dans l'espace péricapillaire.

2. Le lobe postérieur :

C'est du tissu nerveux très richement vascularisé.

➤ Le Tissu Nerveux :

- Il est séparé du conjonctif par une basale dite "parenchymateuse". Il contient des axones amyéliniques provenant de l'hypothalamus, mais pas de corps de neurones.

- Ces axones portent de volumineux Corps de Nissl, pouvant atteindre plusieurs μm de diamètre (colorables par l'hématoxyline chromique de Gomori).

- Entre les fibres se trouvent des astrocytes fibreux et par des éléments gliaux propres à la neurohypophyse : **les pituicytes**. Leur forme est très variable. Ils ont des prolongements qui atteignent la basale parenchymateuse entre les fibres nerveuses. Leur cytoplasme, siège d'une intense activité métabolique (Golgi développé, mitochondries nombreuses, lysosomes), renferme des inclusions lipidiques et, chez le sujet âgé, des pigments. Ils peuvent acquérir des fonctions macrophagiques.

➤ Les Vaisseaux :

- La vascularisation de la post-hypophyse, assurée par les artères hypophysaires inférieures. Elle est indépendante de la vascularisation anté-hypophysaire et infundibulaire.

- Les capillaires sont étroits. Ils possèdent un endothélium fenêtré, reposent sur une basale, mais il n'existe pas de limitante névroglie continue.

➤ Les espaces péricapillaires :

- Ce sont de fins espaces conjonctifs situés entre la basale parenchymateuse et la basale capillaire. Ils s'étendent à distance des vaisseaux et se ramifient.

- Ils représentent un espace de diffusion obligatoire pour les neurosécrétats avant leur passage dans la circulation.

3. Les produits de sécrétion hypothalamo-posthypophysaires :

Il s'agit de 2 hormones peptidiques cycliques de 9 acides aminés (environ 1000 Da) qui sont synthétisées par des neurones différents.

La régulation de leur sécrétion est uniquement nerveuse et est soumise à des interactions complexes.

➤ L'ocytocine :

Elle est associée à la neurophysine I.

Elle stimule les cellules myo-épithéliales de la glande mammaire et les cellules musculaires lisses de l'utérus.

(son rôle est fondamental au moment de l'accouchement).

Sa sécrétion est sous le contrôle d'un réflexe neurosécrétoire. Le stimulus est le contact du mamelon au cours de la tétée, la distension du col utérin au cours de l'accouchement, et celle du vagin au cours du coït.

Elle est également produite par l'ovaire.

➤ L'ADH ou hormone antidiurétique :

Elle est associée à la neurophysine II.

Elle provoque la réabsorption d'eau par l'épithélium du tube rénal (fin du tube contourné distal et tubes collecteurs). Une sécrétion insuffisante se traduit par un syndrome polyurique-polydipsique ou diabète insipide hypophysaire.

Elle augmente le tonus vasculaire, d'où son nom.

Elle stimule la production d'ACTH par les cellules cortico-mélano-lipotropes de l'hypophyse (et potentialise l'action du CRF).

Sa production est stimulée par l'augmentation de l'osmolarité du plasma dans les vaisseaux hypothalamiques, mais augmente également au cours de stress divers.

B. Le Système hypothalamo-infundibulaire :

1. Les Neurones :

Moins volumineux que ceux du système hypothalamo-post-hypophysaire, ils sont situés dans différentes régions du cerveau mais la plupart proviennent de l'hypothalamus et des régions supra-mammillaires.

En regard des noyaux hypothalamiques, au niveau du Tuber cinereum, la paroi du 3^e ventricule se modifie. Les cellules épithéliales épendymaires s'allongent (tanicytes). Leurs extrémités entrent en rapport avec de nombreuses anses capillaires tourillonnées sous-jacentes. Cette différenciation favorise l'échange de médiateurs entre le L.C.R et l'hypothalamus.

2. Structure de l'infundibulum :

C'est du parenchyme, dépourvu de corps de neurones, ressemblant au parenchyme du lobe postérieur.

Les axones, de calibre variable renferment des grains de sécrétion, mais ils ne s'accumulent pas (il n'y a pas de corps de Herring). Les axones se terminent à proximité des glomus vasculaires des plexus portes primaires, où sont libérés les médiateurs à destination de l'hypophyse glandulaire.

3. Les produits de neurosécrétion :

Ce sont des peptides de taille variée. Ils sont transportés par la vascularisation porte et agissent sur les cellules de l'adéno-hypophyse, d'où leur nom de peptides hypophysiotropes. Ces peptides sont classés suivant leur activité en 2 groupes :

➤ Les libérines ou Releasing Factors :

Ces molécules stimulent la sécrétion des cellules de l'anté-hypophyse. Elles sont nombreuses regroupant des molécules spécifiques d'un type cellulaire et des médiateurs ayant d'autres fonctions dans l'organisme.

Les libérines proprement dites sont :

- La Somatocrinine (ou G.R.F. = Growth releasing factor) de 44 acides aminés. Elle agit sur les cellules somatotropes. Sa sécrétion est pulsatile (périodes de 3 h.), entraînant une sécrétion également pulsatile de l'hormone de croissance.
- La Corticolibérine (ou C.R.F = Corticotropin releasing Factor). C'est un peptide de 41 a.a. qui agit sur les cellules à pro-opio-mélanocortine.
- La Thyrolibérine (ou T.R.H. = Thyéotropin Releasing hormone), tri-peptide agissant sur les cellules thyrotropes.

- Les Gonadolibérines (ou GnRH = Gonadotrophin Releasing Hormone). Il s'agit d'un peptide de 10 acides aminés, agissant sur les cellules gonadotropes. Cette libérine stimule la sécrétion de L.H. et celle de F.S.H. mais de façon indépendante : Lorsque la stimulation par GnRH est continue, il y a production préférentielle de F.S.H.. Quand la stimulation est pulsatile (périodes de 90 min environ), la cellule élabore préférentiellement de la L.H.

➤ Les statines ou inhibiting factors :

Ce sont des peptides hypophysiotropes sécrétés par l'hypothalamus qui inhibent ou freinent l'activité sécrétoire des cellules anté-hypophysaires. La Somatostatine inhibe les cellules somatotropes. Il s'agit de 2 peptides de 14 et 28 acides aminés, identiques à ceux produits par les cellules endocrines du tube digestif (estomac et intestin) et par les cellules D du pancréas endocrine.

- La somatostatine inhibe également les cellules thyroïdiques et les cellules corticotropes.
- Le PIF (Prolactin Inhibiting Factor). Il correspond très vraisemblablement à un peptide de 56 acides aminés, Le G.A.P. (Gn-RH Associated Peptide), produit en même temps que le GnRH. Ce facteur inhibe les cellules mammatropes. c'est le principal régulateur de la sécrétion mammatrope. En plus de ces molécules spécifiques, d'autres médiateurs ont des effets inhibiteurs plus ou moins accentués : dopamine, sérotonine, mélatonine.

Applications cliniques :

A. Gigantisme et Acromégalie :

Une tumeur bénigne de l'hypophyse, appelé adénome, peut être à l'origine d'une sécrétion excessive d'hormone de croissance.

Lorsque la tumeur hormono-sécrétante apparaît dans l'enfance ou à la puberté, à une période où les cartilages de conjugaison sont encore en activité, on observe un gigantisme. Si la sécrétion excessive d'hormone de croissance survient à l'âge adulte, lorsque les cartilages de conjugaison sont devenus inactifs, on parle d'acromégalie, les mains, les pieds, les mâchoires et les tissus mous deviennent anormalement grands. La longueur des os longs n'augmente pas mais le cartilage (nez, oreilles) et les os membraneux (mandibule et voûte crânienne) continuent à grandir, provoquant des déformations grossières.

Une diminution de la sécrétion d'hormone de croissance chez l'enfant provoque un nanisme (taille anormalement petite)

B. Hyperprolactinémie :

Les tumeurs sécrétant de la prolactine perdurent l'axe hypothalamo-hypophyse-gonades, entraînant un déficit en gonadotrophines. Chez la femme, l'hypersécrétion de prolactine peut être associée à une stérilité liée à une absence d'ovulation et à une oligoménorrhée ou une aménorrhée (troubles des règles). Chez l'homme, on observe une diminution de la fertilité et de la libido. Ces effets sur la fertilité se

retrouvent dans les deux sexes et sont habituellement réversibles. La galactorrhée (sécrétion de lait en dehors du post partum) est un signe classique d'hyperprolactinémie et peut également s'observer chez l'homme.

C. Stérilité :

La sécrétion de gonadotrophines peut diminuer en cas de déficit de sécrétion de GnRh, lié à une anorexie ou à une tumeur de l'hypophyse qui, en détruisant les cellules gonadotropes, entraîne une diminution de la sécrétion de FSH et de LH

Une baisse de la fertilité et des capacités reproductrices peut s'observer dans les deux sexes. Les femmes peuvent présenter des troubles du cycle menstruel. Chez l'homme, un déficit de sécrétion de GnRh peut provoquer une atrophie testiculaire et une stérilité (hypogonadisme hypogonadotrope)

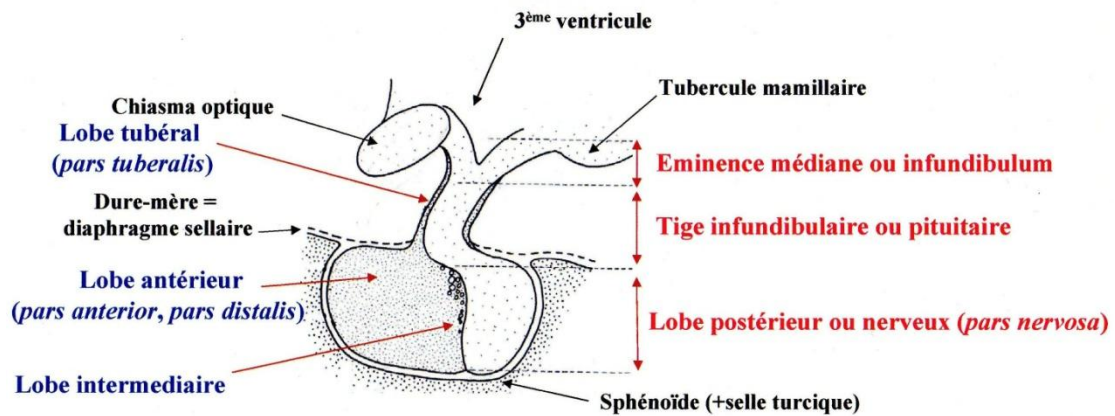
D. Maladie de Cushing :

La maladie de Cushing est due à un adénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH. Cette maladie se caractérise par une augmentation de la production du cortisol par la zone fasciculée du cortex surrénalien, une obésité, une ostéoporose et une atrophie musculaire. Une diminution de la sécrétion d'ACTH entraîne une diminution de la sécrétion de cortisol et une hypoglycémie.

HISTOLOGIE DE L'HYPOPHYSE

Organisation générale et topographie

- Glande endocrine impaire et médiane
- Partiellement intracrânienne et en relation étroite avec le diencephale



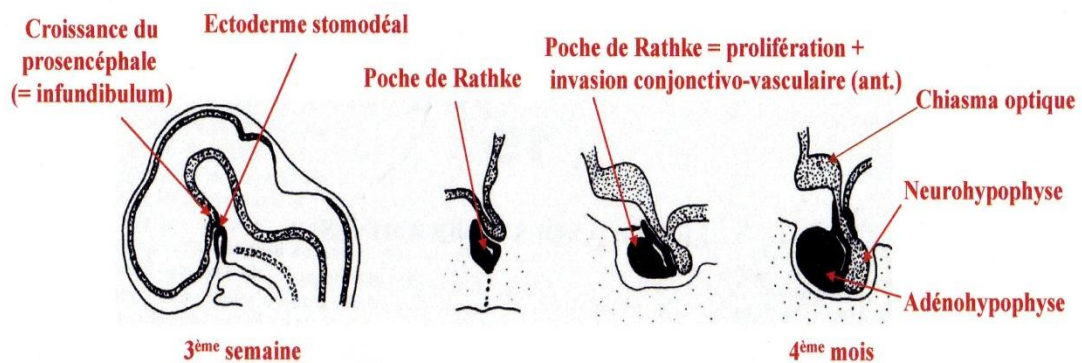
(En bleu: adénohypophyse; en rouge: neurohypophyse)

HISTOLOGIE DE L'HYPOPHYSE

Développement

Adénohypophyse → Invagination du pharynx embryonnaire (origine ectoblastique)

Neurohypophyse → Évagination: Croissance vers le bas du diencephale (origine neurectoblastique)

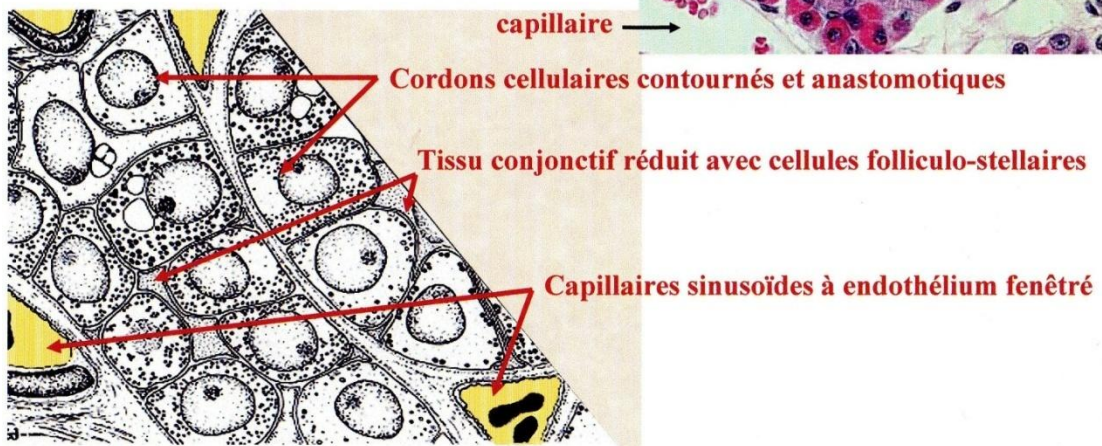


HISTOLOGIE DE L'HYPOPHYSE

Histologie de l'adénohypophyse

1. Lobe antérieur

→ Glande réticulée

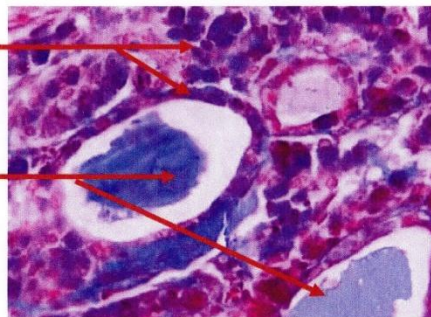


HISTOLOGIE DE L'HYPOPHYSE

2. Lobe intermédiaire

Cellules glandulaires
basophiles

Kystes
colloïdaux



Synthèse de l'hormone
mélanotrope
(α -MSH)

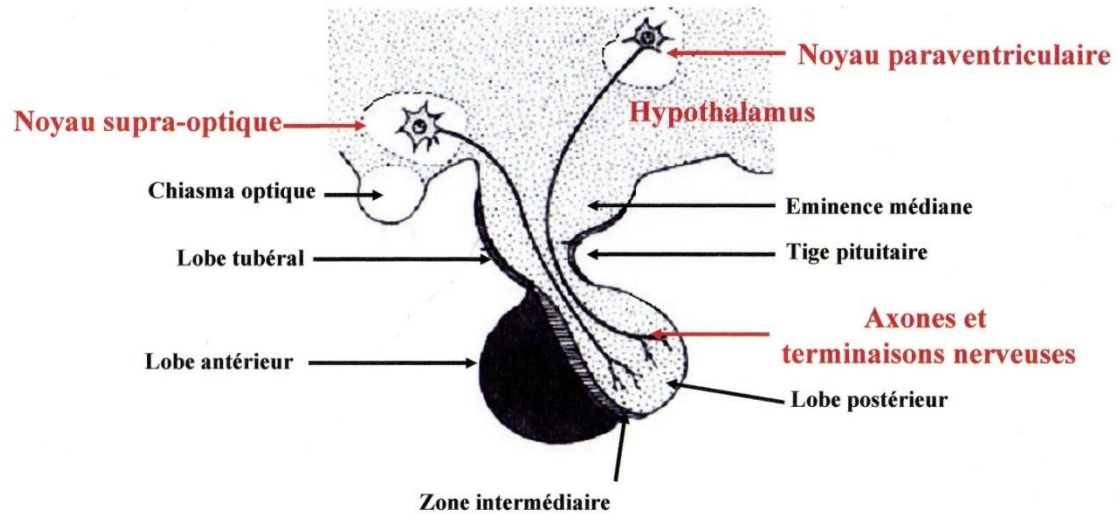
+ nombreux capillaires

3. Lobe tubéral

- Cellules chromophobes majoritaires, riches en glycogène
- Organisation en cordons de cellules épithéliales
- Région la plus vascularisée de la glande
- Hormones gonadotropes (FSH, LH) et thyroïdienne (TSH)
- Nombreux récepteurs à la mélatonine (épiphyse)

HISTOLOGIE DE L'HYPOPHYSE

Histologie de la neurohypophyse



HISTOLOGIE DE L'HYPOPHYSE

- Névrogie → Cellules gliales
- Pituicytes: cellules uni-, bi- ou multipolaires
- Axones et terminaisons nerveuses de fibres nerveuses amyéliniques → Transport et stockage de produits de sécrétions

