

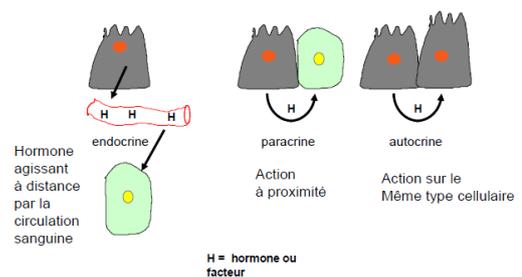
COURS 1 : Le système hypothalamo-hypophysaire

Plan rapide du cours :

- I) Rappels : définitions et anatomie
- II) Mise en place des différents axes
- III) Mise en évidence du rôle de l'hypophyse
- IV) Régulation des sécrétions de l'anté-hypophyse
- V) Mécanismes d'action des hormones (hypothalamiques et hypophysaires)

I) Rappels : définitions et anatomie

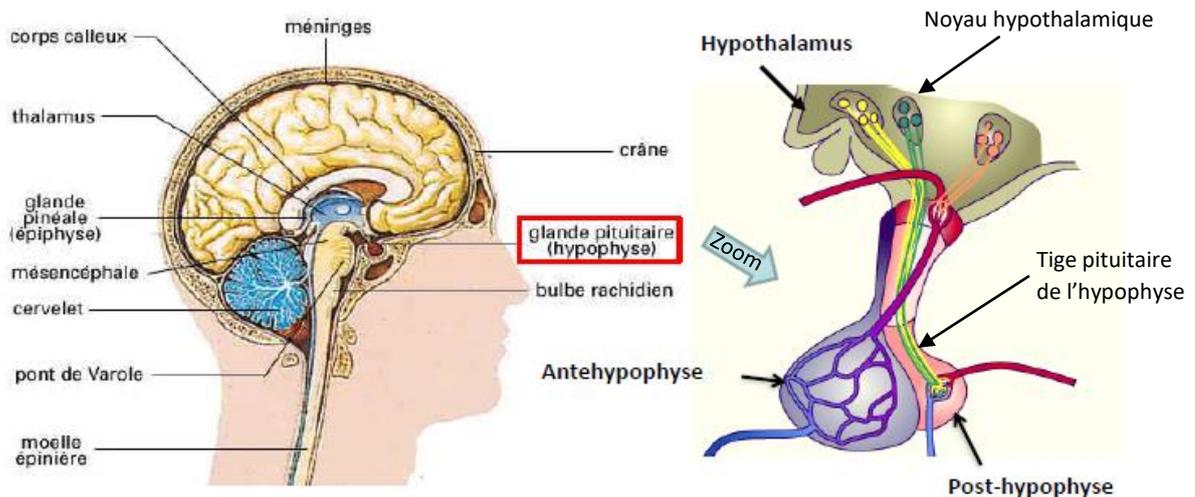
Préambule : Une **hormone** est un messageur ou un facteur agissant à distance sur un organe via le sang (action **endocrine**). Tout le système endocrinien est basé sur cette notion d'hormone. Cependant, on a remarqué que les hormones pouvaient aussi avoir une action à proximité (**paracrine**) ou bien une action sur le même type cellulaire (**autocrine**).



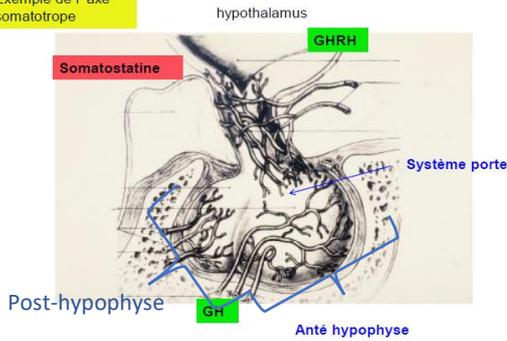
Rappels d'anatomie : A la **base du cerveau** (au niveau de la selle turcique) se trouvent l'hypothalamus et les noyaux hypothalamiques. Situés sous le cortex, il va y avoir intégration de signaux corticaux. A la base de l'hypothalamus se trouve une tige (**la tige pituitaire de l'hypophyse**), qui va se terminer par la post-hypophyse. L'hypophyse est donc une glande centrale dans le contrôle endocrinien.

AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

Anatomie hypothalamo-hypophysaire



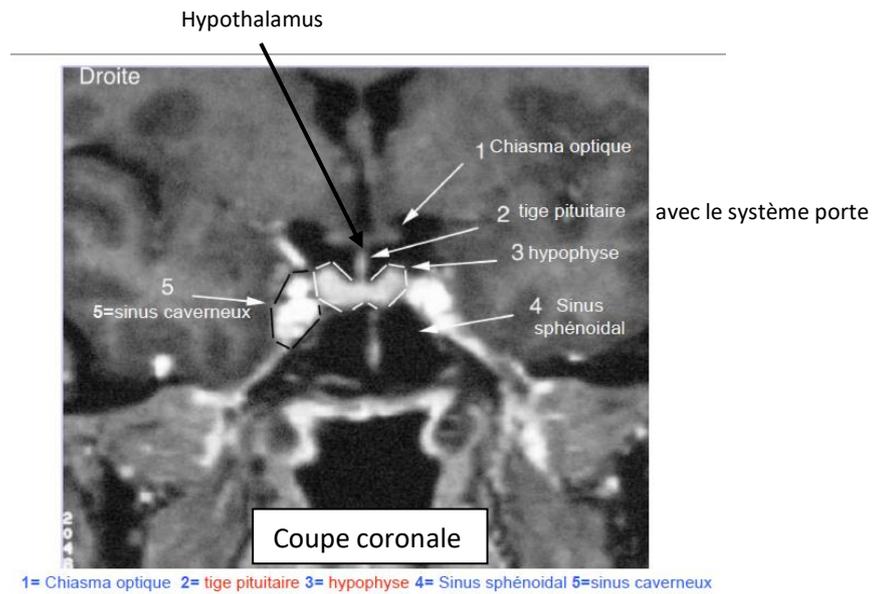
Exemple de l'axe somatotrope



Prenons l'exemple de l'axe somatotrope (axe de la croissance). Les facteurs hypothalamiques **inhibiteurs (somatostatine)** ou **excitateurs (GHRH)** vont passer par le système porte de la tige de l'hypophyse pour aller dans l'anté-hypophyse, afin d'avoir une action **positive** ou **négative** sur la fabrication de l'**hormone de croissance GH** (Growth Hormone)

On peut visualiser l'anté-hypophyse par une IRM centrée sur l'hypophyse.

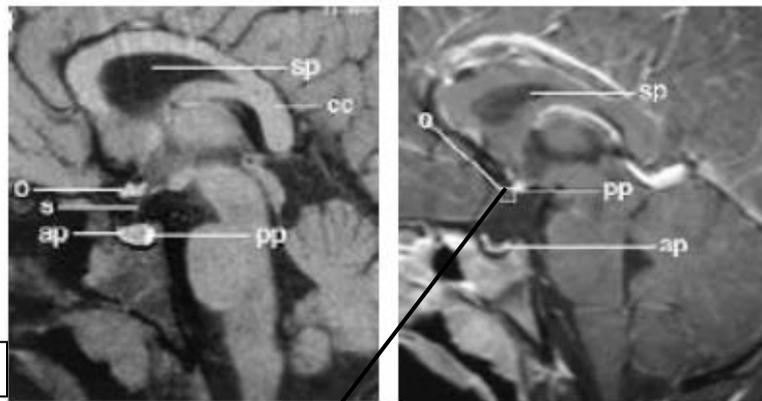
Info pathologie: En cas d'adénome (tumeur) de l'anté-hypophyse, il peut y avoir compression des chiasmas optiques et donc entraîner une cécité. L'intervention chirurgicale doit être faite en urgence.



1= Chiasma optique 2= tige pituitaire 3= hypophyse 4= Sinus sphénoïdal 5=sinus caverneux

- cc = Corps calleux
- O = Hypothalamus
- S = Tige de l'hypophyse
- ap = Anté-hypophyse
- pp = Post-hypophyse

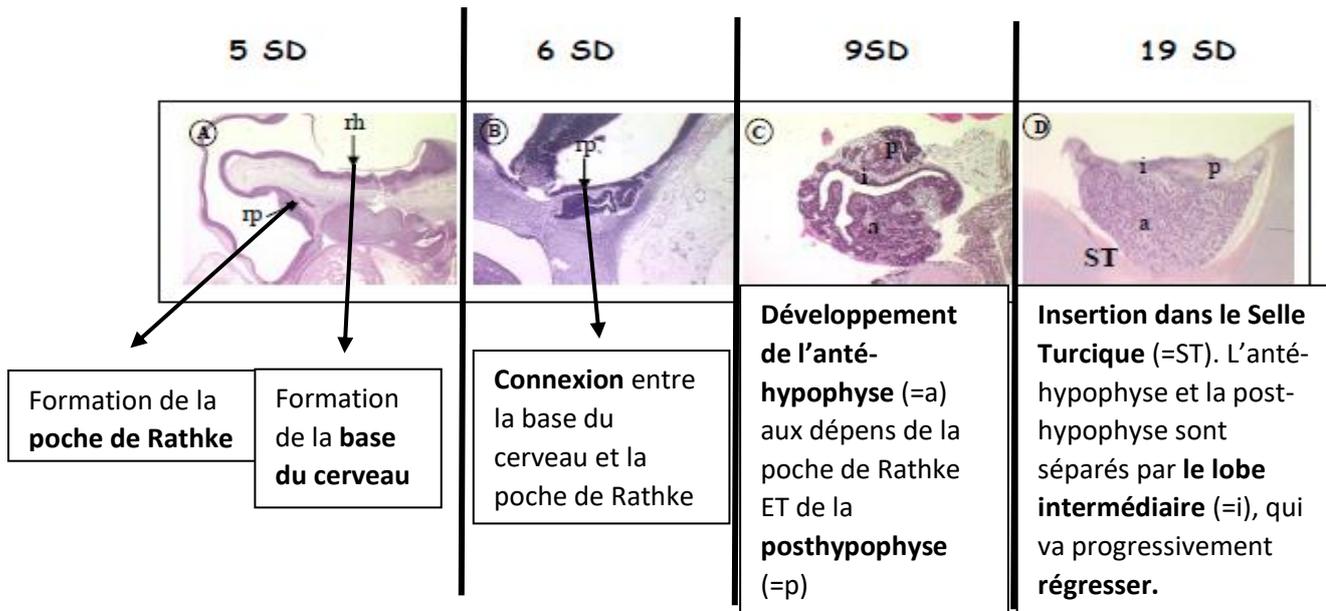
Coupe sagittale



Ici, on peut voir que la post-hypophyse est restée appendue au plancher de l'hypothalamus (mauvaise migration). La tige est anormale, avec une mauvaise connexion hypothalamo-hypophysaire, entraînant un **déficit antéhypophysaire**.

II) Mise en place des différents axes

Le développement hypophysaire est **extrêmement précoce**. (SD=Semaine de Développement)

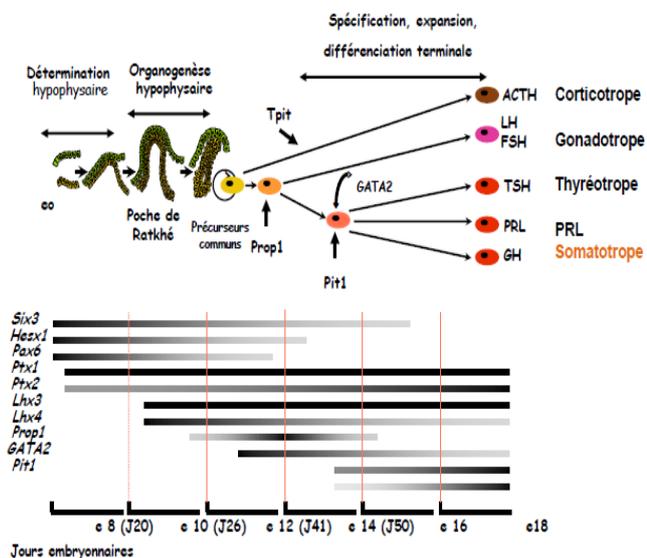


Si on enlève la base du cerveau (l'hypothalamus), il n'y a **pas de développement ni de l'antéhypophyse, ni de la posthypophyse**. La formation de l'hypophyse dépend donc grandement de **facteurs sécrétés par l'hypothalamus**.

La poche de Rathke est composée au départ de cellules identiques **d'origine ectodermique**. Grâce à l'action d'une cascade **séquentielle** de facteurs de transcription (*qu'on n'a pas besoin de connaître*) venant de l'hypothalamus ou de l'anté-hypophyse, on va arriver à une anté-hypophyse **très différenciée avec 5 types de cellules différentes fabriquant 6 hormones antéhypophysaire différentes** :

HYPOPHYSE

Développement Antéhypophysaire



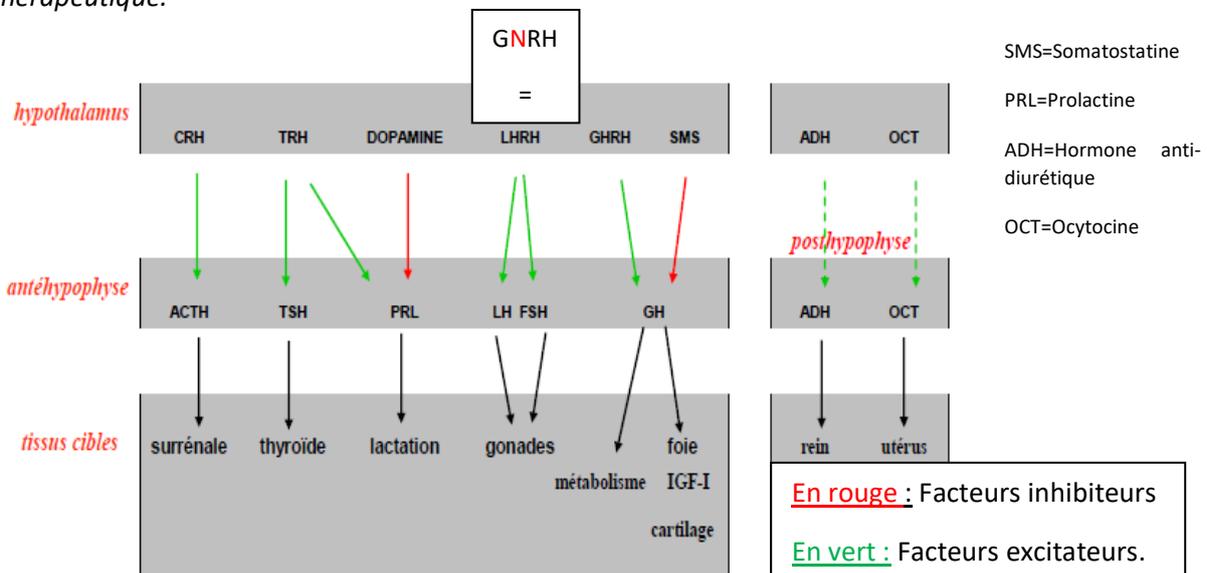
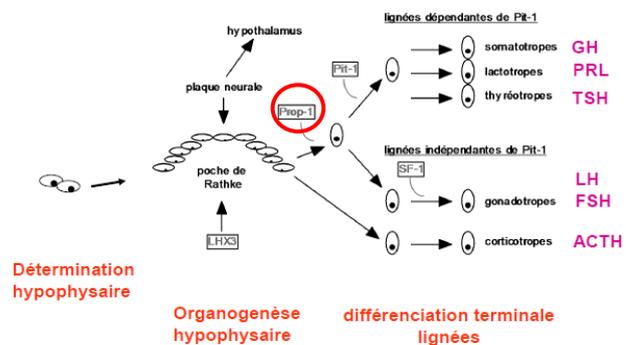
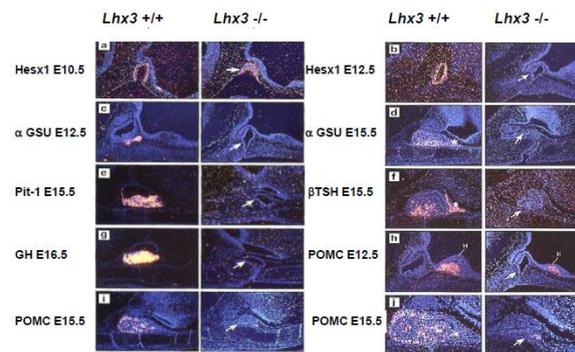
- Les cellules **somatotropes** vont fabriquer l'hormone de croissance (GH)
- Les **cellules à PRL** vont fabriquer la prolactine (importante pour la lactation) qui va stimuler la glande mammaire. *Parfois, on peut avoir des adénomes fabriquant de la prolactine même en dehors de la grossesse, ce qui va provoquer des galactorrhées (production de lait au niveau des mamelons)*
- Les cellules **thyréotropes** vont fabriquer la TSH, stimulant la création d'hormones thyroïdiennes.
- Les cellules **gonadotropes** vont stimuler les gonades (ovaires ou testicules) via la sécrétion de LH et de FSH.
- Les cellules **corticotropes** vont stimuler la glande surrénale via ACTH pour la production de cortisol.

On a pu réaliser au cours du temps différents modèles animaux afin de tester quels sont les facteurs qui influent dans le développement de l'anté-hypophyse.

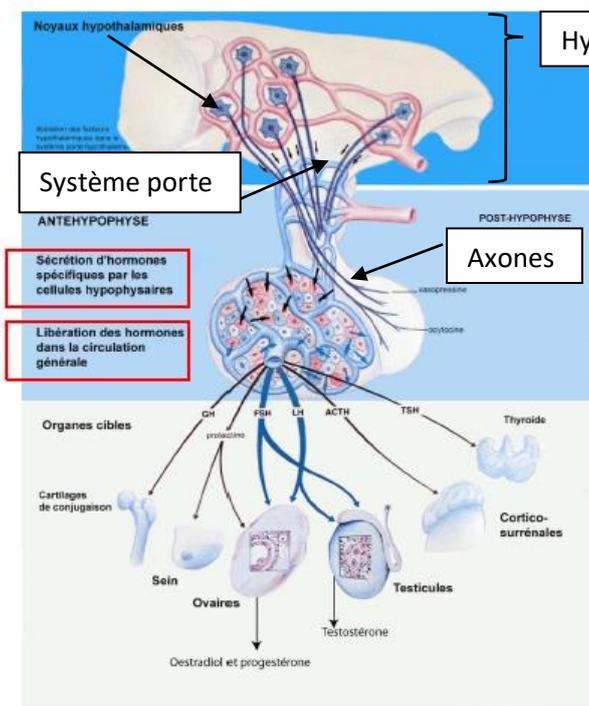
Exemple 1 : Si on invalide Lhx3, on voit qu'il n'y a aucun marqueur de développement antéhypophysaire.

Exemple 2 : Si on invalide Prop1 (entouré en rouge), il n'y a plus de formation de LH/FSH/TSH/PRL/GH. Par contre, la formation d'ACTH reste assurée car ce facteur n'influe pas sur la formation des cellules corticotropes.

Point avenir : Si on connaît bien les cascades de transcription permettant d'obtenir des cellules différenciées, on peut à partir de cellules souches reproduire des cellules très spécialisées qu'on pourra utiliser en thérapeutique.



Le système post-hypophysaire est différent du système antéhypophysaire : les noyaux hypothalamiques fabriquent l'ADH et l'OCT qui vont cheminer dans les axones vers la post-hypophyse, où les vésicules d'ADH et d'OCT seront libérées si nécessaire. L'ADH permet la réabsorption d'eau. En cas de déficit, on parle de diabète insipide (car les urines ne sont plus assez concentrées). L'OCT est une hormone de l'accouchement permettant la contraction des muscles lisses de l'utérus.



La tige de l'hypophyse est composée de deux structures :

- Le **système porte**, qui va transporter les facteurs hypothalamiques (inhibiteurs ou excitateurs) vers l'anté-hypophyse.
- Les **axones**, qui vont transporter l'ADH et l'OCT vers la post-hypophyse.

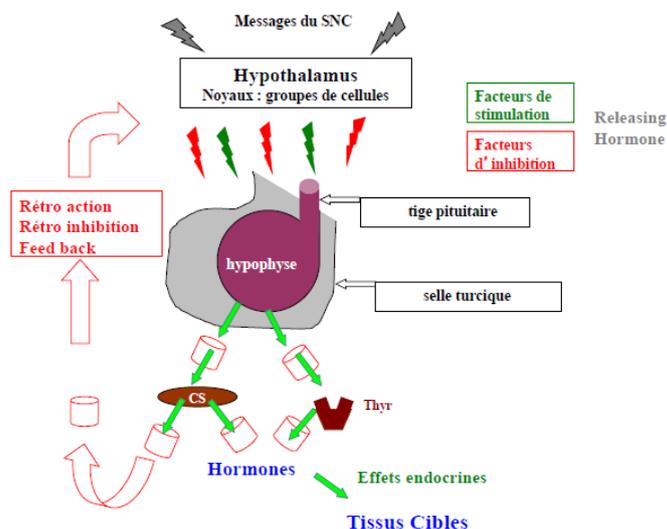
En cas d'accident de voiture (décélération brutale), il peut y avoir section de la tige pituitaire. Il n'y a **plus de connexion avec l'anté-hypophyse**, ce qui va créer un **déficit en hormones antéhypophysaires (irréversible)**. Cependant, une **mini-posthypophyse peut se recréer**, ce qui permet la reprise de la synthèse d'OCT et d'ADH.

En cas d'accouchement très hémorragique, il peut y avoir **nécrose de l'anté-hypophyse**, avec les mêmes conséquences que dans un accident de voiture.

Il existe toutes sortes de **messages du SNC** qui peuvent avoir une influence sur les noyaux hypothalamiques (peur, sommeil, lumière).

Ces noyaux vont fabriquer des hormones (**releasing hormone**) soit **stimulantes** soit **inhibitrices** sur l'anté-hypophyse. L'anté-hypophyse va elle-même fabriquer des **hormones hypophysaires** vers les tissus cibles, qui vont eux-mêmes fabriquer des **hormones périphériques**.

Cependant, on veut qu'il y ait suffisamment d'hormones hypophysaires, mais pas trop non plus. Il y a donc des systèmes de **rétroaction** de la part des hormones périphériques fabriqués par les tissus cibles. Quand il n'y aura pas assez d'hormones, la rétroaction sera levée.



III) Mise en évidence du rôle de l'hypophyse.

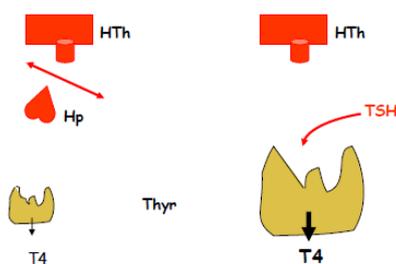
1) Par ablation de l'hypophyse

Suite à un accident de voiture ou à une hémorragie importante à l'accouchement, l'hypophyse peut **ne plus devenir fonctionnelle** (ce qui équivaut à une ablation de l'hypophyse).

Cela va entraîner plusieurs conséquences :

- **Chez l'enfant**, la croissance est stoppée (la vitesse de croissance va diminuer, entraînant un nanisme, dû à un manque d'hormones thyroïdiennes suite à un manque de TSH et à un manque de GH). La puberté est aussi arrêtée (à cause d'un manque de LH et de FSH)
- **Chez l'adulte qui a fini sa croissance et sa puberté**, le volume des glandes périphériques diminue car les hormones hypophysaires ont un rôle trophique. On va observer :
 - *Glande thyroïde* : Des signes d'hypothyroïdie en hormones thyroïdiennes dus à un manque de TSH
 - *Cortex surrénalien* : Les zones produisant les glucocorticoïdes (cortisol) et les androgènes (zone fasciculée et réticulée) sont touchées. Au sein des surrénales, seule la zone glomérulée (à l'origine de l'aldostérone) est normale, car elle n'est pas sous le contrôle de l'ACTH.
 - *Gonades* : Hypotrophie des gonades (il n'y a plus d'ovocytes et plus de spermatogénèse) à cause d'un déficit en œstradiol et en testostérone, lui-même dû à un déficit en LH et en FSH.

2) Après déconnexion hypothalamus/hypophyse, lors d'une supplémentation en hormone hypophysaire spécifique



S'il n'y a plus de connexion hypothalamus/anté-hypophyse, il n'y a plus de fabrication de TSH par l'anté-hypophyse. La glande thyroïdienne va être hypotrophique, et il n'y a **plus de synthèse d'hormone thyroïdienne comme T4**.

En revanche, si on extrait du TSH des anté-hypophyses, et qu'on l'injecte, **la glande thyroïdienne refonctionne** et grossit pour refabriquer des hormones thyroïdiennes comme le T4.

On peut citer d'autres conséquences (des troubles métaboliques) en cas de rupture de la tige entre l'hypothalamus et l'hypophyse :

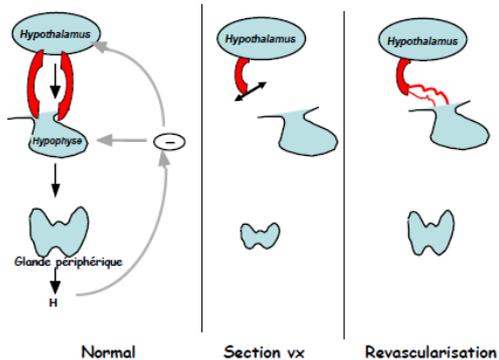
- Glucides : Des **hypoglycémies** secondaires au manque de GH et d'ACTH/Cortisol
- Lipides : Une tendance à **l'accumulation de graisse** à cause d'un manque de GH
- Protides : Une **perte azotée** à cause d'un manque de GH et de stéroïdes sexuels.

Si la connexion hypothalamus/post-hypophysaire est rompue, il peut quand même y avoir une **reconstitution de la post-hypophyse** car les axones vont repousser. Le déficit en ADH n'étant que passager, le **diabète insipide ne sera que transitoire**.

Point histoire : On parle de diabète quand on urine beaucoup, et de diabète insipide en cas de déficit en ADH, en opposition au diabète sucré en cas de glycosurie (glucose dans les urines). Les médecins de l'Antiquité goûtaient les urines : quand le patient urinait beaucoup et que cette urine est sucrée, le diabète est sucré ; si cette urine est insipide, le diabète est insipide.

IV) Régulation des sécrétions de l'anté-hypophyse

Hypophyse est contrôlée par l'hypothalamus (informations centrales)



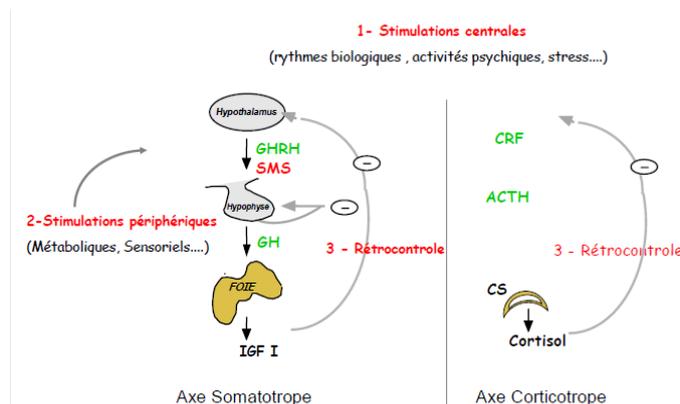
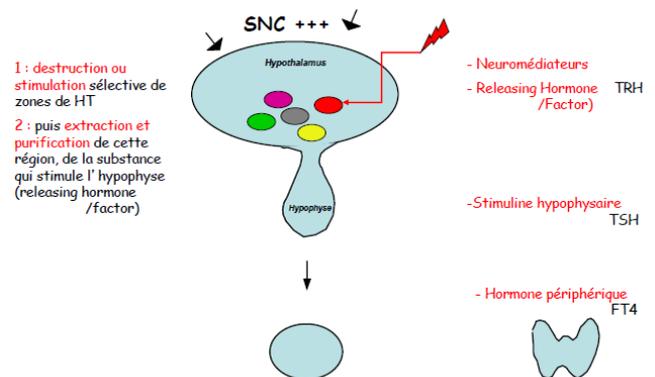
Comme on l'a vu tout à l'heure, il existe un **rétrocontrôle négatif** de la part des hormones périphériques sur l'hypophyse et l'hypothalamus.

Si on sectionne les vaisseaux du système porte, l'hypophyse et les glandes périphériques ne fonctionnent plus.

Par contre, si on revascularise (par greffe), les glandes périphériques reprennent leur taille initiale.

Chaque noyau hypothalamique va fabriquer **une seule sorte de releasing hormone**. On a réussi à démontrer cela grâce à une destruction de zones précises de l'hypothalamus, correspondant à des noyaux hypothalamiques différents.

On sait maintenant quels noyaux hypothalamiques vont fabriquer une releasing hormone donnée, et quelles seront les régions de l'hypophyse sensibles grâce notamment à des IRM fonctionnelles.



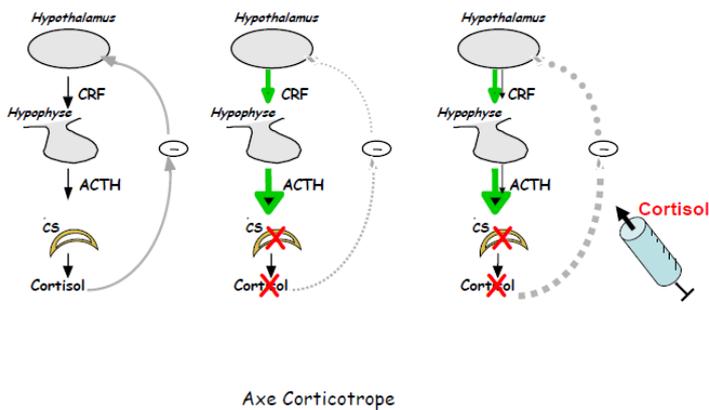
L'hypothalamus va intégrer plusieurs types de stimulations :

- **Des stimulations centrales :**
 - Le rythme biologique par exemple (on fabrique beaucoup plus de cortisol le matin par rapport à l'après-midi pour que l'on se réveille, d'ailleurs c'est pour ça qu'on est fatigués lors d'un décalage horaire même si on a beaucoup dormi dans l'avion)

- Le stress (si on voit un lion par exemple, la formation de cortisol sera accrue pour être en état d'éveil).
- La dépression ou l'activité physique peuvent aussi avoir un impact sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.
- Exemple : Quand des femmes vivent ensemble en colocation, elles finissent par avoir leurs règles en même temps.
- **Des stimulations périphériques :** Métaboliques, Sensoriels, etc.
- **Un rétrocontrôle :** De la part des hormones périphériques.

On peut mettre en évidence ce **rétrocontrôle**.

Mise en évidence du rétrocontrôle (information d'origine périphérique)



Axe Corticotrope

En **temps normal**, l'hypothalamus produit du CRF pour l'hypophyse, qui fabrique de l'ACTH vers les surrénales produisant le cortisol, qui induit un rétrocontrôle sur l'hypothalamus.

Si la **glande surrénale ne fonctionne pas bien**, il n'y a plus de production de cortisol. Le rétrocontrôle est levé, et la synthèse de CRF (et donc d'ACTH) sera accrue.

Si on **injecte du cortisol*** alors même que les **surrénales ne fonctionnent plus**, le rétrocontrôle reprend, et la synthèse de CRF (et donc d'ACTH) est diminuée.

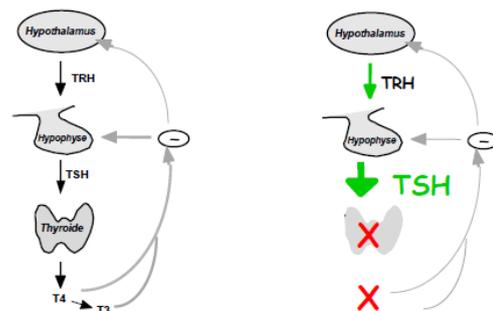
**On n'injecte pas directement du cortisol, mais des glucocorticoïdes, qui ont des structures très proches. Les corticoïdes sont des traitements antiinflammatoires, qu'on utilise notamment dans certains cancers et rhumatismes.*

Le rétrocontrôle existe **pour tous les axes**. Dans l'axe thyroïdienne, la thyroïde fabrique T4. Seule T3 (issue de T4) est active. Cependant, T3 et T4 vont tous les deux exercer un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'anté-hypophyse.

En cas d'hypothyroïdie périphérique (c'est la thyroïde qui ne fonctionne pas bien), le rétrocontrôle est levé, et la fabrication de TRH et de TSH est accrue.

C'est pour ça qu'on demande aux médecins généralistes de tester le taux de TSH lors de la détection d'une hypothyroïdie (car c'est beaucoup plus rare qu'on ait une hypothyroïdie centrale)

Mise en évidence du rétrocontrôle (information d'origine périphérique)



Axe thyroïdienne

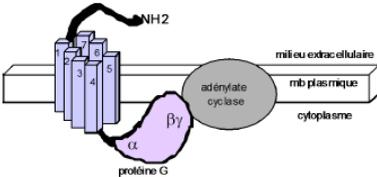
V) Mécanisme d'action des hormones (hypophysaires ou hypothalamiques)

Une hormone, c'est comme une clé qui va se fixer au niveau des serrures qui sont les récepteurs. Il existe :

- **Des récepteurs membranaires** (à protéine G, à tyrosine kinase, à sérine/thréonine kinase, de la famille des cytokines), concernant les hormones qui ne peuvent pas traverser la membrane cellulaire
- **Des récepteurs nucléaires** pour les hormones thyroïdiennes et stéroïdiennes, dérivées du cholestérol, et capables de traverser la membrane cellulaire car lipophiles

1) Les récepteurs membranaires

Récepteurs couplés à une protéine G, R à 7 domaines transmembranaires
 exemples de récepteurs de ce type:
 R-ACTH, R-CRH, R-LH, R-FSH, R-GHRH, R-β2 adrénérique, R- glucagon.....



Récepteurs tyrosine-kinase :

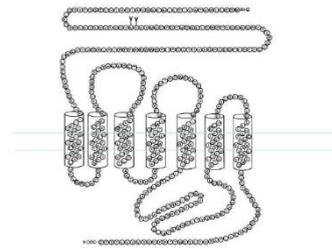
Insuline, IGF-I et nombreux autres facteurs de croissance

Récepteurs sérine / thréonine kinase

récepteur du facteur antimüllérien, des activines, des facteurs de croissance comme le TGFβ.

Récepteurs de la famille des cytokines : GH, Prolactine

récepteur à 7 domaines transmembranaires et leurs signalisations, protéines G

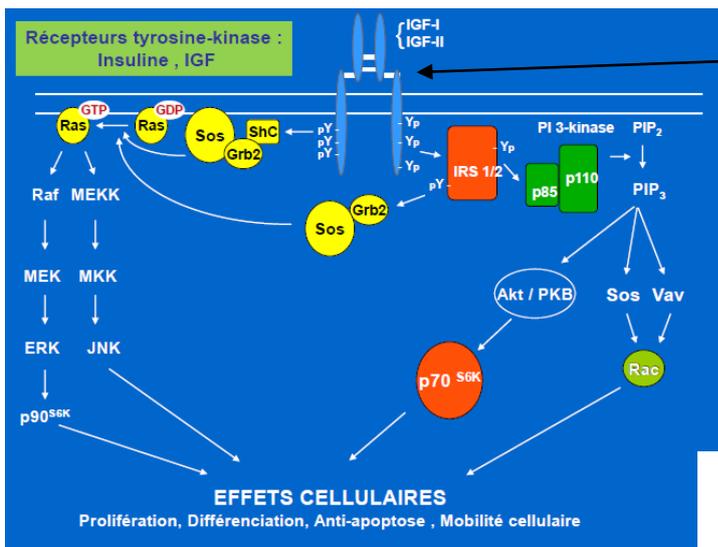
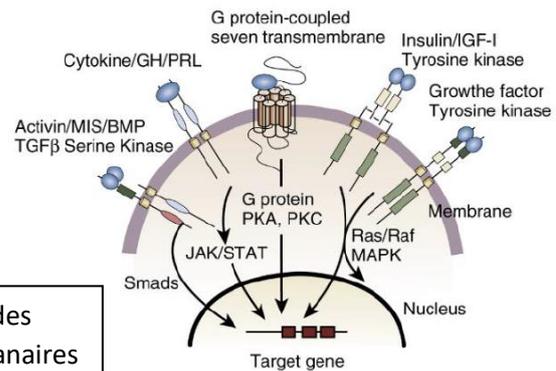


R=Récepteur

Facteur antimüllérien=AMH

Après activation d'un récepteur par une hormone, il y a activation de gènes cibles (qui vont moduler le métabolisme et la réponse cellulaire) via des intermédiaires que sont les **messagers intracellulaires**, qui sont différents selon le type de récepteur membranaire activé.

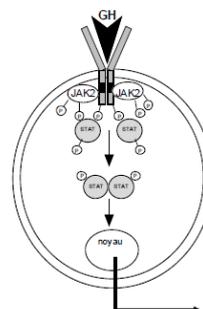
Les différentes familles des récepteurs transmembranaires



Dimérisation par auto transphosphorylation

Exemple du récepteur à insuline (tyrosine-kinase)
 (Pas besoin de connaître toute la cascade de signalisation...)

Exemple du récepteur à hormone de croissance GH (de type cytokine)



- 1) Dimérisation
- 2) Phosphorylation des JAK2
- 3) Activation des STAT5
- 4) Activation des gènes
- 5) Fabrication d'IGF-1.

JAK 2

STAT 5

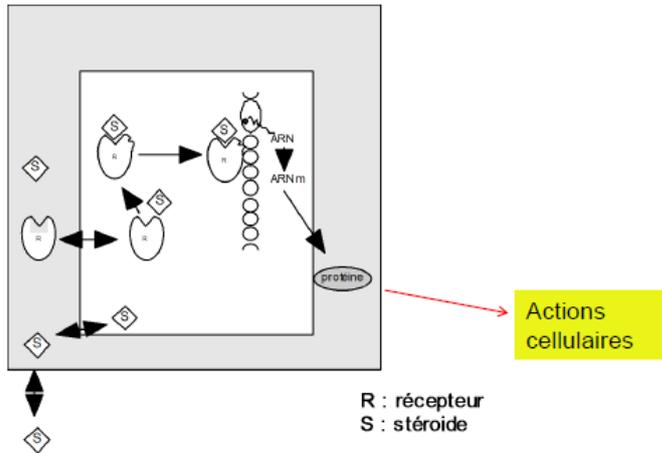
IGF 1

Tissus cellules

2) Les récepteurs nucléaires

RECEPTEURS NUCLEAIRES

Stéroïdes, T3, Vit D



Le récepteur est à l'intérieur des cellules. C'est le **complexe récepteur-hormone** qui va directement agir sur l'ADN (il n'y a pas de cascade intracellulaire)