

Axe hypothalamohypophysaire

Dr BOUKHEKHAL

Introduction:

La transmission d'information est essentielle à la coordination et à la modulation des différentes activités des systèmes biologiques, elle s'effectue par voie nerveuse et par voie chimique.

Le terme hormone = exciter

il s'agit de molécules chimiques coordonnant l'activité des différents organes, produites par des cellules endocrines dans la circulation sanguine et se fixent sur des récepteurs cellulaires spécifiques pour engendrer des réponses spécifiques.

Les hormones peuvent être classées en :

- * hormones peptidiques : La majorité ; dont la taille varie entre 03 AA pour la TRH et 191 pour la GH. Certaines sont constituées de deux chaînes peptidiques comme la (LH) ou l'insuline.
- * hormones synthétisées à partir d'un AA : Il s'agit des catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine) et des hormones thyroïdiennes, toutes dérivées de la tyrosine.
- * hormones stéroïdes : Les stéroïdes sexuels, les glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes, la vitamine D et ses métabolites, sont synthétisés à partir du cholestérol.

L'axe hypothalamo – hypophysaire :

L'hypothalamus et l'hypophyse constituent un ensemble anatomofonctionnel.

L'HT est au-dessus de l'HP qui est enchâssée dans une structure osseuse : selle turcique de l'os sphénoïde.

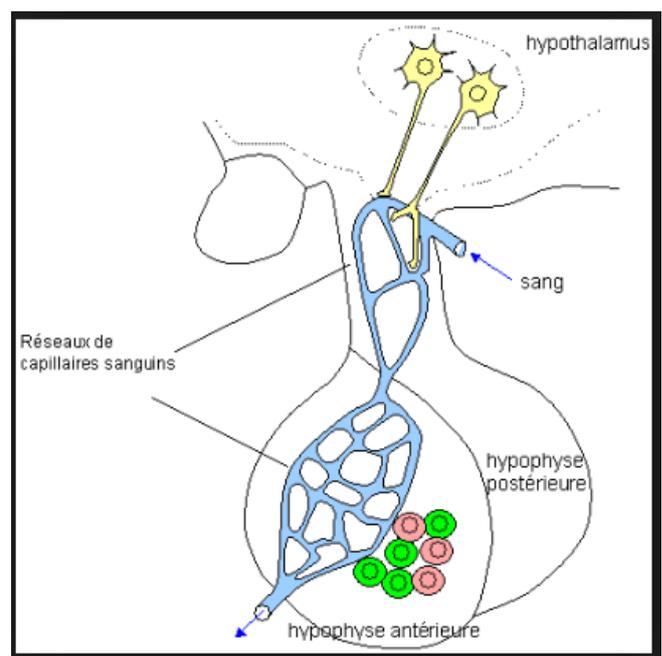
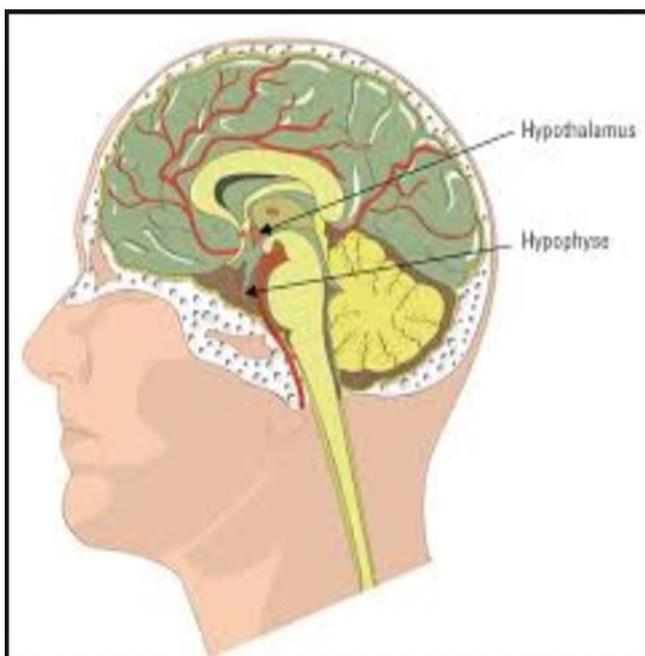
Le complexe Hypothalamo-Hypophysaire est l'interface entre le SNC et le système endocrinien périphérique.

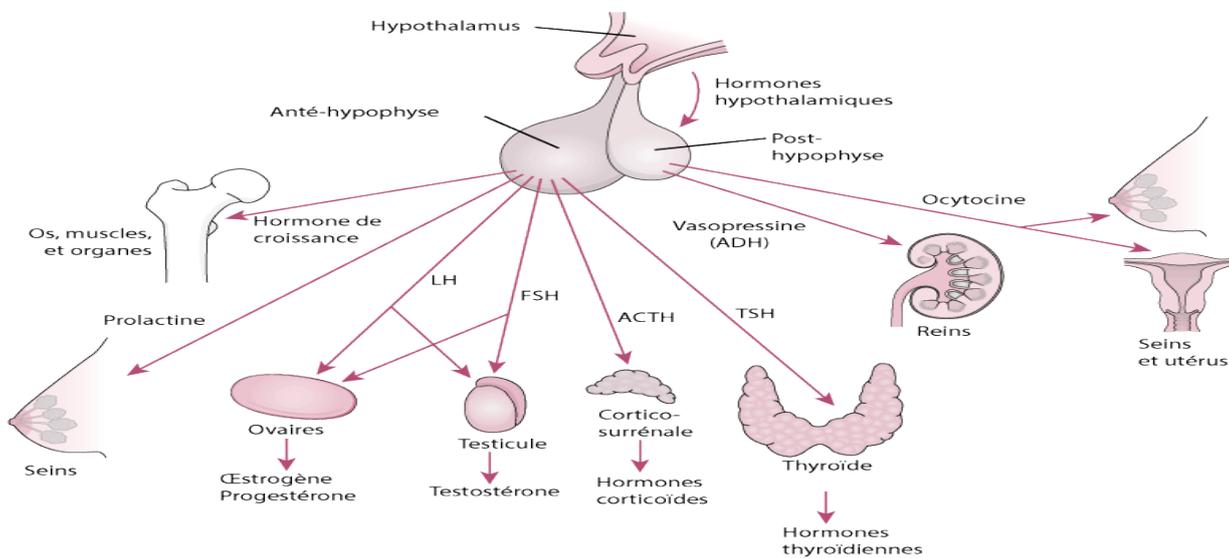
L'HT est à la fois l'intégrateur neuronal des réflexes affectant les fonctions végétatives (régulation de la T°, contrôle de la faim par ex) et une glande endocrine sécrétant des neurohormones .

L'HP est composé de 2 portions : l'adéno-hypophyse (antéhypophyse) et la neuro-hypophyse (posthypophyse).

Les 2 lobes sont histologiquement, embryologiquement et fonctionnellement différents :

- L'adénohypophyse est formé de cellules endocriniennes. Son activité sécrétoire est régie par les hormones hypothalamiques.
- La neurohypophyse est formé essentiellement d'axones et de cellules gliales. Il libère des neurohormones qu'il reçoit préfabriquées de l'hypothalamus

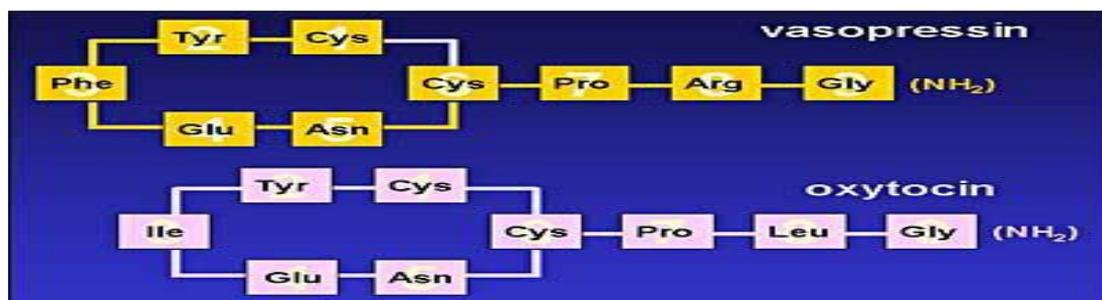




I/ LA NEUROHYPOPHYSE ET L'HYPOTHALAMUS

L'hypophyse postérieure sécrète 02 types d'hormones : la vasopressine (ADH) et l'ocytocine. Ces hormones sont synthétisées au niveau de l'hypothalamus et passent par migration axonale dans l'hypophyse postérieure d'où elle sont libérées dans la circulation .

L'ADH et l'ocytocine : 2 nonapeptides de formule connue ne diffèrent que de 2 AA



I-1 / ADH : hormone antidiurétique

-Effets biologiques :

Sur le rein : ↑ la perméabilité du canal collecteur à l'eau.

Sur les Vx : vasoconstriction à fortes doses (d'où l'appellation vasopressine).

L'ADH a pour rôle de conserver l'homéostasie de : ↑ La volémie, ↑ La pression artérielle, conserve L'osmolalité.

-Régulation de la libération de l'ADH :

Facteurs Stimulateurs de la Libération d'ADH : Hypertonie Plasmatique, Baisse de la Pression Artérielle, Hypovolémie, Autres stimuli (Angiotensine II, Nicotine / Stress, Psychotropes).

Facteurs Inhibiteurs de la Libération d'ADH : Hypercortisolémie, Froid, Ethanol, Lithium

-Pathologie :

Excès : L'ADH peut augmenter de façon inappropriée. Ce hypervasopressinisme conduit à une rétention hydrique avec hyponatrémie résultant d'une antidiurèse.

Clinique : Oligurie, Signes neuromusculaires, Céphalées, Nausées, vomissements, crampes et Fatigabilité musculaire... coma

Biologie : Hyponatrémie, Natriurie conservée >20 mmol/24 h, hypo-Osm_p (L'Osm_U > l'Osm_P), baisse de l'hématocrite. La sécrétion inappropriée d'ADH peut être affirmée par le dosage immunochimique de l'hormone.

-étiologies : Tumeurs hypothalamiques, Tumeurs ectopiques (Carcinomes bronchiques à petites cellules, Thymus, Pancréas, Duodénum...), Médicaments, Toxiques, Porphyries, Insuffisance surrénalienne, Hypothyroïdie.

Manque : c'est le Diabète insipide

Défaut du tube collecteur à concentrer les urines == > polyurie hypotonique

- Clinique : Polyurie, polydipsie, collapsus

- Biologie : Hypernatrémie, osm U < osm P

- étiologie : Centrale : DI neurogénique : carence en ADH

Périphérique : DI néphrogénique: résistance du tube collecteur à l'action de l'ADH

I-2/ Ocytocine

- Rôle chez la femme : Stimule la contractilité utérine lors de l'accouchement.

Stimule l'excrétion lactée par la glande mammaire de la Femme allaitante

Stimule la synthèse de prolactine et inhibe la synthèse d'hormones sexuelles

Rôle dans la délivrance du placenta.

-Rôle chez l'homme : Régule la spermatogenèse

-Pathologie Chez la femme : Manque : Grossesse prolongée/ Dépassement de terme

Excès : Risque d'accouchement prématuré

II/ ADENOHYPOPHYSE ET HYPOTHALAMUS

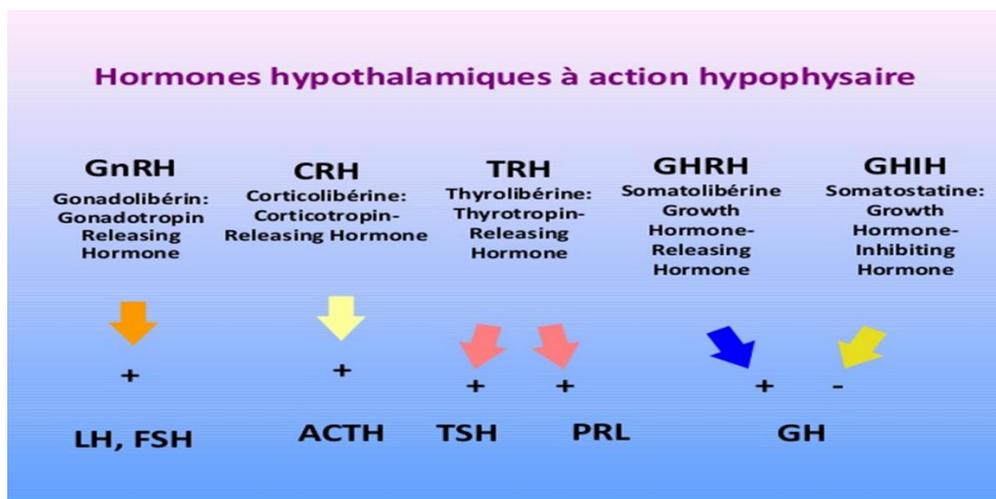
Par l'intermédiaire du système porte hypothalamo hypophysaire, les hormones hypothalamiques gagnent l'adénohypophyse et y régissent son activité sécrétrice.

II-1/ les hormones hypothalamiques contrôlant l'antéhypophyse

Elles sont toutes de nature peptidique, Leur demi-vie est très brève (qlq min), Elles peuvent avoir 2 types d'action :

Une action stimulatrice / action inhibitrice.

En pratique clinique, elles sont inaccessibles au dosage.



II-1-1 / Les hormones hypothalamiques stimulantes :

1) TRH (thyrotropin releasing hormone) : L'hormone thyroïdienne est un tripeptide qui provoque une sécrétion rapide et maximale (20mn) de TSH et de prolactine chez l'homme.

Régulation : feedback négatif des H. thyroïdiennes et par la température extérieur.

2) Gn-RH ou LH-RH (gonadotropin ou Luteotropin Releasing Hormone) : Décapeptide dont la sécrétion possède un caractère pulsatile. Cette pulsatilité varie en fréquence et en amplitude au cours du cycle menstruel :

Au début de la phase folliculaire la fréquence est de 1 à 2 pulses par heure.

En phase folliculaire et en période pré ovulatoire, la fréquence augmente.

Au cours de la phase lutéale, l'augmentation de la concentration plasmatique de progestérone provoque un ralentissement de la pulsatilité (1 pulse ttes les 4h) .

Une fréquence rapide stimule essentiellement la synthèse de la LH. Une fréquence lente stimule la synthèse de la FSH . Ainsi les variations de fréquences des pulses de GnRH peuvent modifier le rapport FSH/LH circulant.

3) CRH (Corticotropin Releasing Hormone) : constituée de 41 AA. Elle stimule la sécrétion d'ACTH .

La sécrétion de CRH, d'ACTH et de cortisol suit un cycle circadien : max le matin.

4) GH-RH (Growth Hormone Releasing Hormone) : peptide de 44 aa, stimule la libération de la somatotropine GH . La sécrétion de GHRH est augmentée durant le sommeil .

II-1-2/ Les hormones hypothalamiques inhibitrices :

1) GH-IH (Growth Hormone inhibiting Hormone) ou somatostatine : inhibe les sécrétions de l'hormone de croissance, et de la TSH, et quelques sécrétions endocrines : insuline, glucagon, gastrine, cholécystokinine

2) PIF (Prolactin Inhibiting Factor) : Hormone inhibitrice de la sécrétion de PRL. Il s'agit de la dopamine.

3) MIF (Melanocyte Hormone Inhibiting factor) : Bloque la libération de la MSH (hormone mélanostimulante).

II-2/ Les hormones antéhypophysaires

L'hypophyse contrôle des fonctions capitales dans l'organisme : croissance, reproduction et métabolisme. Elle sécrète 6 hormones (TSH, FSH et LH, ACTH, PRL, GH) : les unes agissant sur des glandes endocrines périphériques, les autres directement sur les tissus.

5 types cellulaires, chacun répondant à une H.hypothalamique et produisant une hormone hypophysaire agissant sur un tissu distinct.

- TRH (+) et DOPAMINE (-) → Cellules lactotropes → PRL → Tissu mammaire
- GH-RH (+) et GH-IH (-) → Cellules somatotropes → GH → Os / muscle / foie ...
- CRH (+) → Cellules corticotropes → ACTH → Corticosurrénales → Hormones corticosurrénales dont le Cortisol.
- TRH (+) → Cellules thyrotropes → TSH → Thyroïde → T3 et T4 .
- GN-RH (+) : Cellules gonadotropes → Gonadotrophines (LH et FSH) → Ovaires et testicules → Hormones sexuelles.

1) Thyroïd Stimulating Hormone TSH : augmente le poids et la vascularisation de la thyroïde , de la captation de l'iode, de la synthèse de thyroglobuline et des hormones thyroïdiennes.

2) Adreno CorticoTropic Hormone ACTH : stimule la synthèse et libération des glucocorticoïdes , augmente la pigmentation (mélanostimulant). Elle est augmentée par tous les types de stress.

3) Folliculo Stimulating Hormone FSH et Luteinizing Hormone LH : Ces hormones sont des glycoprotéines formées de 2 chaînes peptidiques : α qui est commune et β qui est spécifique et support de l'activité biologique. Les deux chaînes sont porteuses d'une partie glucidique indispensable à leur stabilité et à leur action hormonale.

Ces hormones régissent le fonctionnement des gonades (ovaires et testicules).

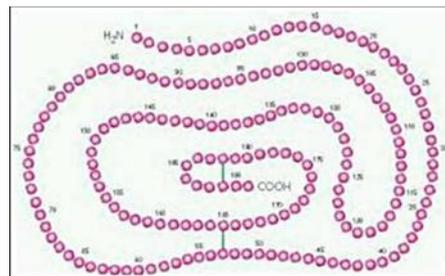
La FSH stimule la production des gamètes alors que la LH provoque la sécrétion des hormones.

III/ L'hormone de croissance : Growth hormon (GH) ou somatotropine (ST), somathormone (STH),

III-1/ Structure :

. Forme majoritaire (75-85%) : polypeptide de 191 AA (22kDa de masse molaire)

. Forme minoritaire (\approx 5-10%): polypeptide de 176 AA (20 KDa) dérivant du même gène que la GH 22KDa, résulte de la perte des AA 32-46.



III-2/ Sécrétion :

La concentration plasmatique basale est faible chez l'adulte (< 5 ng/mL), plus élevée chez l'enfant (environ 10 ng/ml) et le NN (de 30 à 70 ng/ml).

Pulsatile, Maximum nocturne: lors des phases de sommeil lent profond, où la concentration monte à 12 ng/ml environ chez l'adulte, Il existe aussi des pics de jour spontanés ou favorisés par différents stimulus.

On observe d'autres variations du rythme de sécrétion de la GH au cours de la vie, notamment une diminution de sécrétion avec l'âge.

III-3/ Formes circulantes : GH soit libre soit liée à une protéine :La GH-binding protein ou GHBP: Glycoprotéine à haute affinité pour la GH ,

III-4/ Régulation :

III-4-1/ facteurs hypothalamiques: La somatolibérine ou GHRH qui stimule la sécrétion de GH et la somatostatine ou GHIH qui l'inhibe. La sécrétion pulsatile de GH est due à l'alternance de sécrétion de GHRH et GHIH.

La sécrétion de la GH est stimulée également par la Ghréline qui est synthétisée par l'hypothalamus, l'estomac

La GH exerce un rétrocontrôle sur ces hormones hypothalamiques.

III-4-2/ Facteurs humoraux et hormones

Stimulateurs : Arginine, hypoglycémie, \downarrow AG libres, oestrogènes, ADH, glucagon, exercice physique, stress, sommeil.

Inhibiteurs : Hyperglycémie, \uparrow AG libres, IGF1, progestérone...

III-4-3/ Neurotransmetteurs ou Drogues :

Stimulateurs : α agonistes, β bloquants, Agonistes dopaminergiques, Agonistes sérotoninergiques.

Inhibiteur : α bloquants, β agonistes, Bloqueurs dopaminergiques, Bloqueurs sérotoninergiques.

III-4-4/ Organisation de l'axe :

Hypothalamus (Effecteurs + : GHRH et Ghréline, et Effecteur - : GHIH) $\rightarrow\rightarrow\rightarrow$ Antéhypophyse (GH) $\rightarrow\rightarrow\rightarrow$ Foie (IGF 1)

III-5/ Effets de l'hormone de croissance :

- C'est un facteur de croissance et de différenciation cellulaire et un régulateur métabolique

- Effets directs: dus à la GH elle-même = effets métaboliques

*stimulation de la synthèse protéique hépatique et en particulier de l'IGF 1 (= somatomédine C) et de l'IGF-BP3

*stimulation de la lipolyse

*stimulation de la glycogénolyse hépatique et inhibition de l'utilisation cellulaire du glucose = ↑ glycémie :

GH= hormone diabétogène

- Effets indirects: dus à l'IGF1

- La GH stimule la production hépatique d'un facteur de croissance analogue à l'insuline IGF 1 (insulin-like growth factor -1), la SOMATOMEDINES:

Peptide monocaténaire 70AA, de 7 kDa, partage une homologie de séquence importante avec l'Insuline, Synthétisé sous l'action de GH par le Foie.

Transport: * < 10%: forme libre; Demi vie: 30 min

* > 90%: la forme liée avec des protéines vectrices : IGF BP : prolongeant ainsi la demi vie de IGF1 à 10-12H (GH dépendante)

Sécrétion: augmentation de la production pendant la période de croissance, peu de fluctuation nyctémérale.

Effets: Seule la fraction libre qui est biologiquement active

. Facteur de croissance (effet mitogène) agissant sur les chondrocytes, le Tissu osseux et les muscles.

. Effets métaboliques : « insulin-like » : *Glucides: ↓ de la glycémie par ↑ de la glycogénogenèse (≠ à GH)

*Protéines: stimule l'anabolisme protéique

Régulation : la sécrétion d'IGF1 suit la sécrétion moyenne de GH

III-6/ LA PATHOLOGIE :

III-6-1/ HYPERSECRETION DE GH : GIGANTISME ET ACROMEGALIE

C'est une pathologie rare, très souvent liée à un adénome hypophysaire.

.Chez l'enfant : Gigantisme : croissance excessive .

.Chez l'adulte : Acromégalie : Epaissement des os et des parties molles, Hypertrophie dermo-épidermique avec hypersudation, Augmentation de la taille des viscères (organomégalie), Perturbations métaboliques (intolérance glucose), Manifestations cardio-vasculaires

Exploration biologique : le dosage de la GH se fait par des méthodes immunochimiques

. Dosage de GH le matin

. Dosage du cycle de GH

. Dosage d'IGF-1 : Les variations sont minimes, l'élévation est constante dans l'acromégalie ;

. Dosage des protéines de transport.

. Exploration dynamique : Freinage de la sécrétion de GH : Test d'hyperglycémie provoquée per os (HGPO) ; Chez les sujets sains, les taux sériques de GH baissent jusqu'à devenir indétectables, Chez l'acromégale, la GH sérique est mesurable, avec souvent un taux de sécrétion stable.

III-6-2/ DIMINUTION D'ACTIVITE DE LA GH : déficit en GH

. Etiologies: → Insuffisances hypophysaires congénitales ou acquises,

→ Atteintes hypothalamiques diverses

→ Syndrome de Laron: résistance des tissus-cibles à la GH (élévation de la GH)

. Clinique: → si survenue avant fin de la croissance : nanisme .

→ si survenue après fin de la croissance : latence .

. exploration :

- Dosages statiques : GH plasmatique « isolée » : peu d'intérêt en raison de la pulsativité de sa sécrétion, qui est donc irrégulière, et de sa demi-vie courte (30 mn). sauf le Syndrome de Laron et la GH bioinactive où GH est ↑ IGF1 et protéine de transport : Informations de qualité variable

- Explorations dynamiques : Tests de stimulation de la GH : Indispensables : Test à l'insuline, test à l'arginine, test à l'arginine ou l'ornithine, test au glucagon, test au GHRH

Si insuffisance sécrétoire en GH → absence ou diminution de l'↑ de la GH après stimulation.

Ces tests doivent être réalisés dans des unités spécialisées d'endocrinologie pédiatrique,

IV/ La prolactine PRL :

IV-1/ structure : Hormone peptidique, constituée d'une seule chaîne de 198 AA chez l'Homme et de PM 23 kDa , 48% d'AA en commun avec la GH.

IV-2/ Formes circulantes : Il existe plusieurs formes circulantes de prolactine :

La prolactine monomérique (mPRL) de 23kDa;

Les prolactines glycosylées de 25-27kDa;

La big-prolactine (bPRL) 50-60kDa : dimères et de trimères de prolactines glycosylées;

La big-big prolactine (bbPRL ou macroprolactine) (>150kDa) constituée d'une prolactine liée à une IgG.

Ces formes peuvent être acceptées comme formes de Réserve

Demi vie: 30min,MPRL plus longue

IV-3/ Sécrétion :

- La concentration plasmatique de prolactine est élevée à la naissance, s'abaisse par la suite, augmente pendant la puberté (surtout chez les filles) et pendant la grossesse.

Après l'accouchement, si la mère n'allait pas, sa C chute.

- Sécrétion pulsatile, rythme dépendant du sommeil : augmente 90min après l'endormissement,

- Variabilité inter et intra-individuelle très importante.

Faible variation menstruelle : légèrement ↑ Lut > Fol , augmentation en périovulatoire

- La ménopause: légère diminution non significative

IV-4/ Régulation :

La sécrétion de la prolactine est sous contrôle hypothalamique,

TRH est capable de stimuler la libération de Prolactine,

La substance responsable de l'inhibition est la dopamine (longtemps appelée PIF) .

Par un mécanisme de rétrocontrôle négatif la prolactine exerce un rôle d'inhibition sur sa propre sécrétion en stimulant la sécrétion de dopamine.

- Le stress, l'hypoglycémie, rapports sexuels, l'activité physique, un repas riche en protéines, certains mdcts : ↑ la prolactinémie.

IV-5/Activité biologique :

Un effet mammatrope (prolifération mammaire durant la grossesse),

Un effet lactogénique (montée laiteuse après accouchement).

Une hyperprolactinémie diminue la pulsatilité de la GnRH diminuant ainsi son efficacité : →Dysovulation, spanioménorrhée voire aménorrhée.

Au niveau cellulaire : ↑ transcription de gènes pour la Sécrétion de lait (caséïne, lactoglobuline, enzymes pour la synthèse du galactose).

IV-6/ Méthodes de dosage:

Se fait par des méthodes immunométriques ,

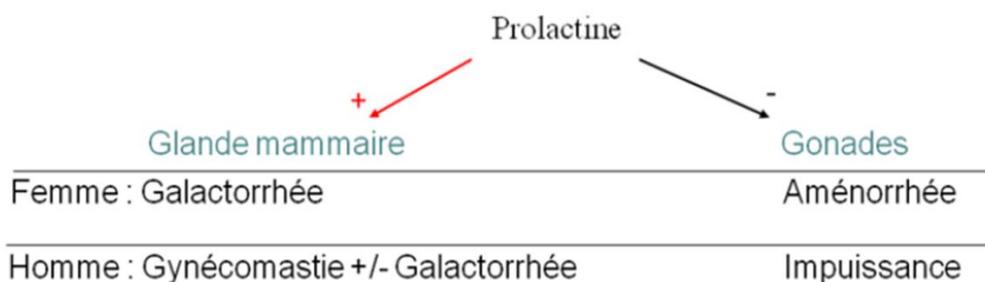
Le prélèvement se fait 8h- 10 du matin à distance de toute situation augmentant son taux

Chez la femme, le prélèvement est effectué de préférence en phase folliculaire. Éviter la période périovulatoire.

Valeurs physiologiques: 3 - 20 ng/ ml (60 - 400mU/L)

IV-7/ PATHOLOGIE : c'est surtout l'hyperprolactinémie :

- Signes en rapport avec l'hypersécrétion:



Devant toute infertilité, rechercher une hyperprolactinémie

-Etiologies :

Il est important d'exclure 3 causes d'hyperprolactinémie:

1- grossesse.

2- hypothyroïdie primaire,

3- l'ingestion de drogues pharmacologiques qui déplètent la dopamine ou bloquent les récepteurs de la dopamine.

Après exclusion ces causes, et des lésions hypothalamiques, 03 diagnostics fréquents sont à envisager :

1- micro-adénome, (taille \leq 10mm) (PRL < 200 ng/ml)

2- macro-adénome, (taille > 10mm) (PRL > 200 ng/ml)

3- selle turcique vide.

- En cas d'adénome mixte: Hypersécrétions mixte, adénome à prolactine et GH dans 30% des cas: Signes d'acromégalie

-En cas d'"Adénome a prolactine« : Signes d'hyper sécrétion de prolactine et provoque également un syndrome tumoral avec une insuffisance hypophysaire associée

● Macroprolactinémie

une hyperprolactinémie liée à la présence dans le sérum d'une proportion élevée de big-big prolactine

La bbPRL varie de 1 à 96 % de la PRL totale selon les sujets (elle-même n'est pas pathologique)

La liaison de la mPRL à une IgG augmente la demi-vie de la PRL d'un facteur voisin de 5 (↓ de la clairance) ,ce qui augmente sa concentration.

On suspecte une macroprolactinémie devant un tableau biochimique d'une hyperPRL CONTRASTANTE avec l'absence clinique et radiologique d'arguments en faveur.

Pour dépister la macroprolactinémie: Le test référent, qui a été validé, est le test au polyéthylène glycol (PEG). Sa réalisation est aisée. Il consiste à ajouter du PEG au sérum dans des conditions expérimentales précises et, après centrifugation, à redorer la prolactine dans le surnageant.

Brièvement, si la prolactinémie évaluée dans le surnageant est identique à celle évaluée sur le sérum : il n'y a pas de bbPRL, le test est rendu négatif.

Si la prolactine est indétectable dans le surnageant, toute la prolactine a été précipitée par le PEG : la PRL dosée dans le sérum intact était donc constituée pour tout ou partie de bbPRL : le test est rendu positif.

Il existe une zone de doute entre ces deux cas extrêmes qui nécessite de prescrire une quantification de la bbPRL par chromatographie.