

## UE7 Gynécologie et Endocrinologie

### Fiche n°9 – Régulation neuroendocrinienne de l'axe hypothalamo-hypophysaire

L'axe hypothalamo-hypophysaire a une sécrétion pulsatile des hormones qui peuvent circuler sous forme liée ou libre et qui seront métabolisés dans le foie ou le rein ; un rythme nyctéméral (alternance jour/nuit) et une régulation complexe par un rétrocontrôle majoritairement négatif mais pouvant être positif.

Le système hypothalamo-hypophysaire se situe sous le corps calleux et en arrière du chiasma optique.

Le système porte : système de vascularisation qui lie l'hypothalamus (au niveau de l'éminence médiane) et l'hypophyse antérieure et où il y a le relargage des neuropeptides hypothalamiques. Système très développé chez l'Homme.

HYPOTHALAMUS	HYPOPHYSE
Situé <b>dans</b> le cerveau	Situé à l' <b>extérieur</b> du cerveau dans selle turcique
<b>Système intégrateur:</b> - reçoit des infos neuronales et endocriniennes - peut recevoir des stimuli externes et internes	Afférences hypothalamiques et périphériques <b>Régule la synthèse d'hormones périphériques</b> Secrète des hormones agissant sur le <b>rein et l'utérus</b>
Contrôle la synthèse et sécrétion des <b>hormones périphériques</b>	13mm axe transverse
Rôle dans le comportement alimentaire, sommeil...	9 mm axe antéro-postérieur
Centre de régulation des rythmes biologiques	600mg chez adulte (100mg a la naissance)
Centre de contrôle de la prise alimentaire (peptides anorexigènes/orexigènes)	Orga anatomique en deux <b>lobes</b> : lobe antérieur, <b>endocrine</b> (pars distalis, pars intermedia, pars tuberalis) lobe postérieur, <b>tissu nerveux</b> (eminence mediane, tige infundibulaire, neurohypophyse)
Orga anatomique en <b>noyaux</b>	
2 grands types de neurones: - <b>parvicellulaires</b> (secrètent CRH, GnRH, TRH, GHRH --> hypophyse ant.)	Tige pituitaire --> relie hypothalamus et hypophyse (pars tuberalis, tige infundibulaire)
neurosecrétion vers <b>système porte</b> - <b>magnocellulaires</b> (synthétisent ocytocine et vasopressine --> organes périphériques) neurosecrétion dans la veine hypophysaire	Developpement a partir de 4e semaine de grossesse, de deux origines

Les organes circumventriculaires : régions du cerveau dépourvus de barrière hémato-encéphalique, composé de capillaires fenêtrés.

- La glande pinéale
- **L'hypophyse postérieure**
- **OVL**
- L'organe subfornical
- **L'éminence médiane**
- L'area postrema
- L'organe sous commissural

Les neurones magnocellulaires : particularité de relarguer leurs neuropeptides (ocytocine et arginine-vasopressine) directement dans la circulation générale sans passer par le système porte.

L'ocytocine et l'AVP sont cyclisés - fondamentale dans leur action sur leurs récepteurs couplés aux protéines G. En plus d'avoir une action périphérique, ils ont aussi une action centrale (ocytocine → rôle dans les interactions sociales).

Contrairement aux hormones hypothalamiques comme la CRH, GHRH, GnRH ; l'ocytocine et l'arginine-vasopressine sont dosables dans le sang.

### Le développement de l'unité hypothalamo-hypophysaire :

- 28-35 jours : Début de développement de l'hypophyse.
  - 49 jours : Formation du cartilage de la selle turcique.
  - 60 jours : Apparition des capillaires précurseurs du système porte.
  - 100 jours : Développement du système porte, complet au bout de 3 mois.
  - 14-17 semaines : Développement de l'hypothalamus.
  - 21 semaines : le système porte hypothalamo-hypophysaire est complètement développé.
- *Hypophyse postérieure* : comprend les extrémités axonales des neurones magnocellulaires à Ocytocine et Arginine-Vasopressine.
  - *Hypophyse antérieure* : se compose de cellules **corticotropes, somatotropes, thyrotropes, gonadotropes et lactotropes** + **de cellules parafolliculaires** qui n'ont pas de fonction endocrine mais participent à la régulation de l'activité des cellules endocrines par des mécanismes d'action paracrine.

### 2 types de cellules histologiques dans l'hypophyse antérieure :

- Chromophiles acidophiles : somatotropes (les plus nombreuses), lactotropes (forme variable, dimorphisme sexuel important)
  - Chromophiles basophiles : corticotropes (régions antéro-médiane et inférieure), thyrotropes (les moins nombreuses, zone ventro-médiane), gonadotropes (taille variable)
- Les cellules folliculo-stellaires représentent 5% des cellules. Elles sont proches des cellules gliales, et expriment la S-100 et la GFAP.

### Biochimie du système hypothalamique hypophysaire :

Les neuropeptides hypothalamiques sont des produits de la maturation post-traductionnelle de pro-hormones. Ce mécanisme est très conservé. Leur sécrétion dépend de l'augmentation du calcium intracellulaire.

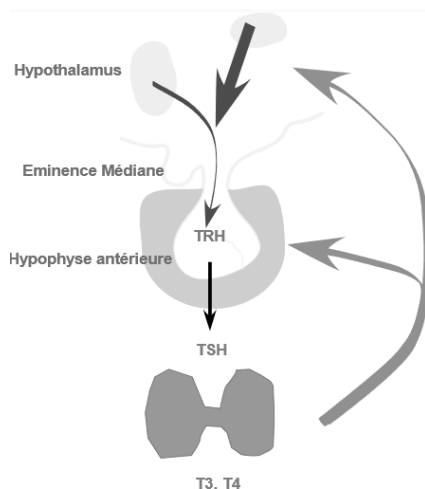
Au niveau de l'hypophyse, les récepteurs des peptides hypothalamiques sont des **récepteurs couplés aux protéines G**.

Ligand se fixe à son récepteur → activation de plusieurs voies de signalisation intracellulaires (phospholipase C, adénylate cyclase).

### Les différents axes neuroendocriniens

#### L'axe thyroïdienne :

Régulation de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.



Hypothalamus **TRH** → hypophyse **TSH** → Thyroïde **T3 et T4**

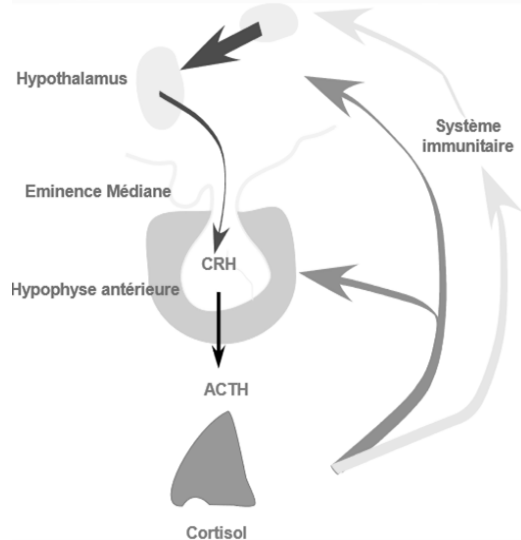
La TRH et la TSH subissent un rétrocontrôle négatif par T3 et T4.

TRH : tripeptide possédant une fonction amide en C-ter (une pro-hormone donne 6 molécules de TRH).

TSH : glycoprotéine hypophysaire, composée de 2 sous-unités (alpha commune à LH/FSH et bêta spécifique). Elle agit sur des RCPG à la surface des cellules de la thyroïde régulant ainsi la synthèse de T3 et T4.

### L'axe corticotrope

Régulation de la synthèse de cortisol uniquement.



Hypothalamus CRH → Hypophyse ACTH → Surrénales cortisol.

Rétrocontrôle par le cortisol sur l'hypothalamus et l'hypophyse.

CRH : rôle aussi dans stress et comportement + existence de CRH-like → urocortines I, II, III

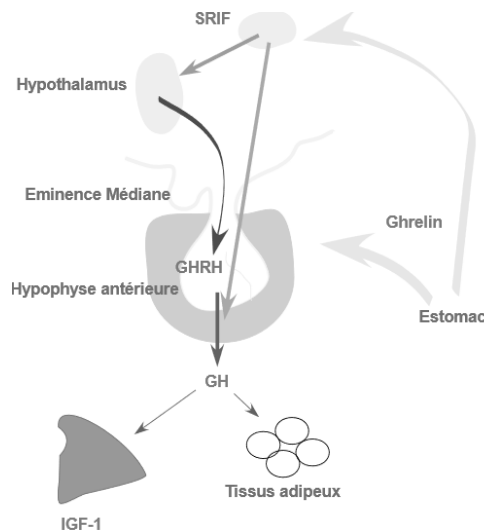
POMC → ACTH.

La POMC : permet la synthèse d'ACTH dans les cellules corticotropes, le lobe intermédiaire et le noyau arqué. C'est par protéolyse qu'elle va donner l'ACTH.

Excès d'ACTH : brunissement de la peau car l'ACTH va être clivée en alphaMSH qui active la synthèse de mélatonine.

### L'axe somatotrope

Régulation de la synthèse de l'hormone de croissance.



Hypothalamus GHRH → Hypophyse GH → soit action directe sur l'os ou tissu adipeux soit action sur le foie qui produit IGF1

+ Production par l'hypothalamus de la SRIF (Somastostatine) qui inhibe la synthèse et l'action de GHRH

### L'axe lactotrope :

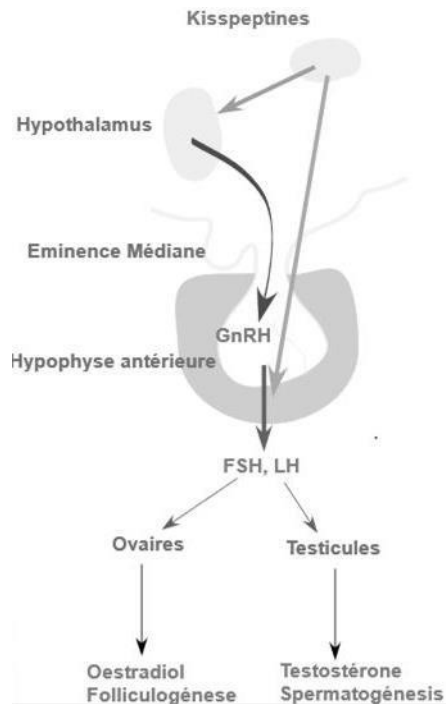
Régulation de la synthèse de la prolactine.

Hypothalamus Dopamine → Hypophyse Prolactine → Action sur glande mammaire pour réguler sa trophicité ainsi que la lactation

La synthèse de prolactine est régulée négativement par l'action d'un tonus inhibiteur lié à la sécrétion de dopamine dans le système porte. Cependant, il existe des facteurs favorisant sa sécrétion : TRH, VIP, Ocytine et PrRP (prolactine releasing peptide)

### L'axe gonadotrope :

Régulation de la synthèse des hormones sexuelles et de la gamétogenèse.



Hypothalamus GnRH + kisspeptines → Hypophyse LH et FSH  
→ gonades testostérone et oestradiol.

Kisspeptines : régulent la sécrétion de GnRH essentiellement au niveau hypothalamique via des RCPG présents au niveau de l'hypothalamus mais aussi de l'hypophyse.

Il existe 2 sortes de GnRH et de récepteurs :

- GnRH-I : régulation de la synthèse et sécrétion de LH et FSH
- GnRH-II : possible rôle dans la prise alimentaire
- Le récepteur 1 exprimé dans les cellules gonadotropes
- Le récepteur 2 exprimé dans l'utérus et les ovaires

Gonadotrophines : glycoprotéines hypophysaires régulant la trophicité des gonades, la synthèse des hormones sexuelles, la spermatogénèse (homme) et la croissance folliculaire (femme).

### Exploration biochimique de l'hypophyse :

**L'analyse biochimique de l'hypothalamus étant impossible**, on évalue sa fonctionnalité en dosant les hormones hypophysaires dans le sang (TSH, ACTH, GH, Prolactine, LH, FSH).

- Dosages hormonaux (statiques, dynamiques, immunodosage, dosage de l'activité des hormones)
- Examens complémentaires
- Imagerie