

UE7 Gynécologie-Endocrinologie

Pr De Roux

Le 21/10/16 à 10h30

Ronéotypeuse : Nour Abbed

Ronéoficheuse : Talya Raphael

## Cours n°9 :

# Régulation neuroendocrinienne de l'axe hypothalamo-hypophysaire

# Sommaire

## I) Généralités

### II) Anatomie fonctionnelle

- 1) Le système porte
- 2) L'hypothalamus
- 3) L'hypophyse

### III) Biochimie du système hypothalamique hypophysaire

### IV) Les différents axes neuroendocriniens

- 1) L'axe thyroïdienne
- 2) L'axe corticotrope
- 3) L'axe somatotrope
- 4) L'axe lactotrope
- 5) L'axe gonadotrope

### V) Les neurones magnocellulaires

### VI) Exploration biochimique de l'hypophyse

## I) Généralités

L'**hypothalamus** est une région du cerveau absolument indispensable à la vie et qui est très fortement conservé dans l'évolution chez les mammifères. C'est **un système intégrateur** qui reçoit des informations neuronales et endocriniennes de différentes régions du cerveau et qui peut recevoir des stimuli externes, notamment par l'intermédiaire de la lumière, ou bien des stimuli internes, qui participent notamment à la régulation de la pression artérielle, la régulation de l'homéostasie du sodium...

Le rôle principal de l'hypothalamus est sa participation dans la synthèse et le contrôle des hormones périphériques. Cela joue un rôle notamment dans le comportement alimentaire, qui représente une problématique de plus en plus importante aujourd'hui en médecine avec l'épidémie d'obésité. Cet axe joue aussi un rôle dans la fonction motrice des organes digestifs, le comportement agressif, la thermorégulation et le sommeil.

L'**hypophyse** est une glande située en dehors du cerveau, très proche de l'hypothalamus, et constituée de 2 grandes régions anatomiques et fonctionnelles :

- l'hypophyse antérieure, qui constitue l'organe endocrine (composé de cellules endocrines qui vont sécréter des hormones qui vont agir sur d'autres glandes endocrines, pas de neurones)
- l'hypophyse postérieure (neurohypophyse), qui est du tissu nerveux car elle est composée des extrémités axonales dont les corps cellulaires sont situés dans l'hypothalamus. C'est donc une région de tissu neuronal qui est le prolongement du tissu hypothalamique.

L'hypophyse va recevoir des afférences hypothalamiques par l'intermédiaire de neuropeptides, mais aussi des afférences périphériques, pouvant être hormonales ou métaboliques. La fonction de l'hypophyse est de sécréter des hormones qui vont agir sur les glandes endocrines pour réguler la synthèse d'hormones périphériques, mais c'est également une glande qui va sécréter des hormones qui vont agir sur un certain nombre de tissus cibles comme le rein et l'utérus.

Les grandes généralités de l'axe hypothalamo-hypophysaire sont les suivantes :

- sécrétion pulsatile
- rythme nyctéméral (alternance jour/nuit) régulant la sécrétion de certaines protéines
- régulation complexe par un rétrocontrôle majoritairement négatif mais qui peut aussi être positif notamment durant l'ovulation (*on verra ça plus en détails dans les cours suivants*)
- circulation des hormones sous forme libre ou liée
- métabolisme hépatique ou rénal selon le type d'hormones

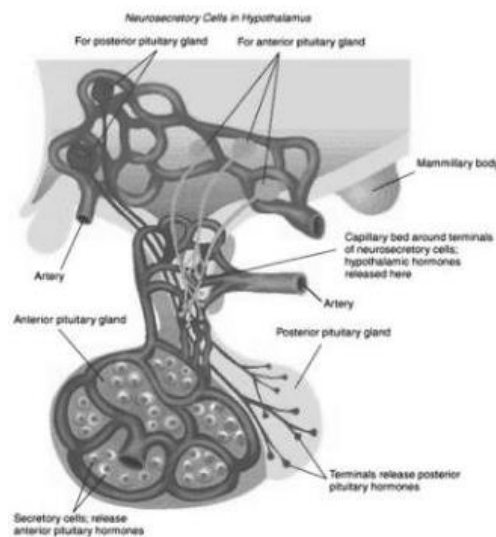
## II) Anatomie fonctionnelle

Le système hypothalamo-hypophysaire se situe sous le corps calleux et en arrière du chiasma optique. L'hypothalamus est compris dans le cerveau alors que l'hypophyse est extérieure au cerveau.

## 1) Le système porte

Le lien entre l'hypothalamus et l'hypophyse se fait par un système de vascularisation qu'on appelle le système porte. Ce système permet le relargage de peptides qui seront véhiculés jusqu'à l'hypophyse antérieure uniquement. Le système porte fait donc un lien entre l'hypothalamus, et plus précisément une partie de l'hypothalamus qu'on appelle l'éminence médiane, et l'hypophyse antérieure. Ce système est extrêmement développé chez l'Homme (et aussi chez les grands mammifères) parce que nous avons la particularité d'avoir une nette distinction entre l'hypothalamus et l'hypophyse. Chez les plus petits animaux, tel que le poisson, l'hypophyse est beaucoup plus proche de l'hypothalamus et donc le système porte est beaucoup moins développé.

Ce qui est important c'est de bien retenir qu'il y a le **relargage des neuropeptides hypothalamiques dans le système porte**.



## 2) L'hypothalamus

L'hypothalamus est une région située **à la base du cerveau** et est composé : de neurones qui synthétisent les neuropeptides, ainsi que de cellules gliales, qui ont un rôle de soutien. Ces cellules gliales qu'on retrouve dans l'hypothalamus sont les astrocytes, les cellules de la microglie et les tamocytes. Ces cellules participent à l'activité des neurones et au mécanisme de neurosécrétion.

De façon macroscopique, dans l'hypothalamus, on peut distinguer des noyaux (qui sont des régions de neurones), selon 3 axes :

- antéro-postérieur
- dorso-ventrale
- latéral

Chaque noyau a une fonction spécifique et varié dans le contrôle des activités hypothalamiques. Néanmoins, tous ces noyaux interagissent entre eux.

Les corps cellulaires des neurones sont localisés dans ces noyaux et leur extrémité axonale est localisée dans l'éminence médiane. L'éminence médiane est la région de l'hypothalamus qui est en contact avec le système porte.

*Il n'est pas nécessaire de savoir l'organisation des noyaux mais juste de comprendre que ces noyaux sont localisés plus ou moins à côté du 3<sup>e</sup> ventricule et s'organisent suivant l'axe antéro-postérieur où se trouve également l'éminence médiane.*

### **L'éminence médiane est une zone fondamentale pour le contrôle de l'hypophyse.**

On définit 2 grands types de neurones hypothalamiques qui participent au contrôle de l'hypophyse :

- les neurones parvicellulaires (qui secrètent les neuropeptides qui vont agir sur l'hypophyse antérieure, tel que la CRH, GnRH, TRH, GHRH)  
Leurs corps cellulaires sont dans les noyaux hypothalamiques et leurs extrémités axonales dans l'éminence médiane -> neurosécrétion vers le système porte hypothalamo- hypophysaire.
- les neurones magnocellulaires (qui synthétisent l'ocytocine et la vasopressine qui vont directement agir sur les organes périphériques)  
Leurs corps cellulaires (de plus grande taille que les corps neuronaux des neurones parvicellulaires) sont dans les noyaux de l'hypothalamus et leurs extrémités axonales dans la post-hypophyse -> neurosécrétion dans la veine hypophysaire.

Autres fonctions de l'hypothalamus :

#### **1) C'est le centre de régulation des rythmes biologiques**

L'hypothalamus est le centre de régulation des rythmes biologiques (rappel : rythme circadien 24h, ultradiens <20h et ultradiens >28h).

La majorité des cellules contenues dans l'organisme possèdent un rythme biologique endogène. Le rythme de ces cellules sera synchronisé en fonction de synchronisateurs externes, tels que l'alternance nuit/jour, la prise alimentaire, l'activité physique...

C'est le noyau supra chiasmatic qui est le centre de l'horloge interne : il se situe dans l'hypothalamus antérieur. Les neurones du SNC ont un rythme endogène dépendant de gènes de cette horloge synchronisée par la lumière. Ce noyau participe également au contrôle de la synthèse de la mélatonine, ainsi qu'au contrôle de rythmes biologiques plus complexes (notamment celui du sommeil). Ce noyau a aussi des interactions avec d'autres noyaux hypothalamiques dont le noyau paraventriculaire.

Ces rythmes biologiques participent au contrôle de la synthèse des hormones endocriniennes.

#### **2) Interaction avec les organes circumventriculaires**

Ces organes sont très particuliers et correspondent à des régions dans le cerveau qui sont dépourvus de la barrière hémato-encéphalique ayant pour fonction de protéger le cerveau de produits circulant dans le sang pouvant être nocifs.

Au niveau des organes circumventriculaires, les capillaires sont composés de cellules endothéliales espacées. C'est ce qu'on appelle des capillaires fenêtrés. Ces capillaires ont donc la capacité de laisser passer un certain nombre de molécules (protéines, peptides) qui vont pouvoir rejoindre et interagir avec les cellules qui sont en direct contact avec ces capillaires. Les organes circumventriculaires vont donc être en contact direct avec le sang.

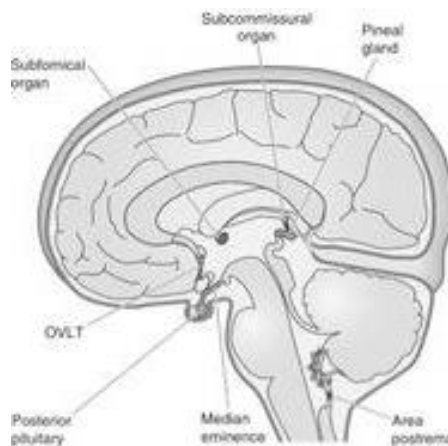
La modification de la pression osmotique ou de la concentration de certains peptides dans le sang ou bien la présence de produits toxiques va pouvoir agir directement sur les cellules qui composent ces organes circumventriculaires.

On connaît de plus en plus l'importance de ces organes dans le contrôle de l'homéostasie métabolique et endocrine.

*Exemple : certains de ces organes participent au contrôle de l'homéostasie du sodium de façon à ce qu'elle reste constante.*

Les organes circumventriculaires, au nombre de 7, sont les suivants :

- La glande pinéale
- L'hypophyse postérieure +++
- L'OVL (Organe Vasculaire de la Lamme Terminale) +++
- L'organe subfornical
- L'éminence médiane (région de synthèse des neuropeptides) +++
- L'area postrema
- L'organe sous commissural (probablement important pour la synthèse du liquide céphalo-rachidien)



### 3) C'est le centre de contrôle de la prise alimentaire

L'hypothalamus est le centre de contrôle de la prise alimentaire qui est régulé par un réseau peptidique complexe dont certains peptides sont synthétisés dans l'hypothalamus, l'estomac ou l'intestin. Il y a donc en permanence une interaction entre la périphérie et l'hypothalamus.

Le contrôle de la prise alimentaire est aussi fondamental pour le contrôle de l'homéostasie énergétique. En permanence notre système s'assure que la dépense énergétique soit en accord avec l'apport énergétique.

On distingue 2 types de peptides contrôlant la prise alimentaire :

- Les peptides anorexigènes

Ce sont des peptides de l'hypothalamus ou de la périphérie qui vont inhiber la prise alimentaire (peuvent entraîner une anorexie).

Le plus connu est la leptine qui est synthétisé par les adipocytes et qui agit sur l'hypothalamus au niveau de l'éminence médiane.

L'alpha MSH est un neuropeptide synthétisé à partir de la POMC (pro-opiomélanocortine) dans l'hypothalamus.

Le PYY3-36 est un peptide synthétisé par l'intestin qui agit sur l'hypothalamus.

Le CART (Cocaïne and Amphetamine Regulated Transcript) est synthétisé dans l'hypothalamus.

- Les peptides orexigènes

A l'opposé des peptides anorexigènes, les peptides orexigènes favorisent la prise alimentaire.

Notamment l'AGRP (agouti-related peptide), et le NPY (neuropeptide Y) qui sont tous deux synthétisés dans l'hypothalamus alors que la ghréline est synthétisée dans l'estomac.

Ces peptides anorexigènes et orexigènes sont en équilibre permanent.

Ainsi, il est important de comprendre que pour l'hypothalamus, il existe un axe intestin-cerveau qui par l'intermédiaire de peptides va agir sur l'hypothalamus pour contrôler la prise alimentaire. Chez un individu obèse, ces peptides n'ont plus la même efficacité sur l'hypothalamus et il se développe alors une résistance aux peptides qui ont une action anorexigène.

*Une femme en déficit alimentaire peut avoir une absence de règles et d'ovulation car lors d'un déficit alimentaire, le système s'adapte pour privilégier la survie plutôt que la reproduction. Il existe donc un lien extrêmement étroit entre reproduction et homéostasie énergétique.*

### 3) L'hypophyse

Elle est extrêmement importante en médecine puisque c'est sur elle qu'on va pouvoir s'appuyer dans le diagnostic des pathologies endocriniennes.

#### *Anatomie*

L'hypophyse est une glande de forme ovale localisée **dans la selle turcique et en dessous du chiasma optique** (si une tumeur de l'hypophyse survient il y a donc un risque de cécité).

L'hypophyse a pour dimensions 13 mm pour l'axe transverse, 9 mm pour l'axe antéro-postérieur et pèse en moyenne 600 mg chez l'adulte (100mg à la naissance + elle grossit considérablement pendant la grossesse).

Ces dimensions sont importantes, car une pathologie fréquente chez la femme est l'adénome à prolactine (tumeur donnant lieu à l'infertilité mais qui est facilement traitée) pour laquelle on analyse la taille de l'hypophyse.

L'hypophyse est constituée de 2 lobes : un antérieur et un postérieur.

- Le lobe antérieur est composé de 3 parties :
  - La pars distalis (la plus grande et où se trouve les cellules qui synthétisent les hormones hypophysaires)
  - La pars intermedia (très peu développée chez l'Homme)
  - La pars tuberalis (région haute, la plus proche de l'hypothalamus, en contact direct avec l'éminence médiane)
- Le lobe postérieur, également composé de 3 parties :
  - L'éminence médiane (en continuité avec l'hypothalamus)
  - La tige infundibulaire
  - La neurohypophyse ou pars nervosa

**La tige pituitaire est formée de la pars tuberalis et de la tige infundibulaire**, et relie l'hypophyse à l'hypothalamus. Cette tige est très visible en IRM, même sans contraste, puisque c'est une zone très dense.

### *Développement de l'hypophyse*

Le développement de l'hypophyse est important à connaître et se fait à partir de la 4<sup>e</sup> semaine de grossesse.

L'hypophyse a une **double origine** : il va y avoir une évagination ectodermique dorsale de l'épithélium buccal (poche de Rathke) et une évagination ventrale au niveau du plancher du 3<sup>ème</sup> ventricule ou diencéphale (sac infundibulaire). L'hypophyse antérieure provient donc du sac de Rathke et l'hypophyse postérieure provient du diencéphale.

Le développement de l'unité hypothalamo-hypophysaire se fait de cette façon :

- 28-35 jours : Début de développement de l'hypophyse.
- 49 jours : Formation du cartilage de la selle turcique où se situera l'hypophyse.
- 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. L'axe hypothalamo-hypophysaire est en place mais pas totalement fonctionnel, l'hypophyse n'est pas encore régulée par l'hypothalamus.
- 21 semaines : le système porte hypothalamo-hypophysaire est complètement développé.

Le développement de l'hypophyse antérieure est régulé par des facteurs de transcription agissant de façon séquentielle entre la 4<sup>e</sup> semaine et le milieu de la gestation.

### *Organisation cellulaire de l'hypophyse*

L'hypophyse antérieure est constituée de 5 types de cellules endocrines organisées en follicules : ce sont les cellules **corticotropes, gonadotropes, thyrotropes, somatotropes et lactotropes**. Ces cellules vont sécréter respectivement l'ACTH (adrenocorticotropique hormone), la FSH et la LH (follicle-stimulating hormone et luteinizing hormone), la TSH (thyroid-stimulating hormone), la GH (growth hormone), ou la PRL (prolactine).

Ce sont des cellules très fortement spécialisées, c'est à dire qu'elles ne sont pas bihormonales, mise à part les cellules gonadotropes qui secrètent à la fois la FSH et la LH.

En plus de ces cellules endocrines spécialisées, il y a des **cellules parafolliculaires** qui n'ont pas de fonction endocrine mais qui participent à la régulation de l'activité de ces cellules endocrines par des mécanismes d'action paracrine.

L'hypophyse postérieure comprend les extrémités axonales des neurones magnocellulaires à Ocytocine et Arginine-Vasopressine (AVP).

### *Histologie de l'hypophyse*

On retrouve 2 types cellulaires au sein de l'hypophyse que l'on peut différencier en fonction de leur capacité de fixer certains colorants.



- **Cellules chromophiles acidophiles** composées des cellules :
  - Somatotropes (GH) : ce sont les plus nombreuses (50%), elles ont un rôle dans la synthèse de l'hormone de croissance.
  - Lactotropes (PRL) : elles représentent 15 à 30%, sont de forme et taille variable. On observe un dimorphisme sexuel très important → il y a plus de cellules lactotropes chez la femme que chez l'homme. Leur taille et leur nombre augmentent pendant la grossesse.
- **Cellules chromophiles basophiles** composées des cellules :
  - Corticotropes (ACTH): elles sont localisées dans les régions antéro-médianes et inférieures de l'hypophyse, et représentent 10% des cellules.
  - Thyrotropes (TSH): ce sont les moins nombreuses et sont principalement dans la zone ventro-médiane.
  - Gonadotropes (FSH, LH): elles représentent 10 à 20% des cellules, sont de taille variable et n'ont pas de dimorphisme sexuel.

Les **cellules folliculo-stellaires** représentent 5% des cellules et se situent entre les cellules endocriniennes. Leur fonction n'est encore pas bien comprise. Elles ont des caractéristiques proches des cellules gliales, et expriment des marqueurs des cellules gliales tels que la S-100 et la GFAP. 20 à 40% d'entre elles expriment le CMH II et seraient des cellules dendritiques.

Le **lobe intermédiaire** ne représente que 2% de l'hypophyse, il n'a pas de fonction connue. Il est composé de formations kystiques (vestiges de la poche de Rathke). Il est peu vascularisé mais richement innervé. Il contient quelques cellules basophiles, sécrétant la POMC qui sera clivé et dont le produit final sera l'alpha-MSH et un autre peptide le CLIP.

### III. Biochimie du système hypothalamique hypophysaire

Les neuropeptides hypothalamiques sont des produits de la maturation post-traductionnelle de pro-hormones. Ce mécanisme est très conservé au cours de l'évolution.

Ils possèdent tous :

- Un signal peptide
- Des séquences consensus (doublet dibasique) reconnues par les proconvertases
- Un peptide mature capable d'activer un récepteur hypophysaire
- Une modification de l'extrémité C-terminale de type amidation

Au niveau de l'hypophyse, les récepteurs des peptides hypothalamiques sont des **récepteurs couplés aux protéines G** (car les neuropeptides ne peuvent traverser les membranes). Une fois que le ligand se fixe sur ces récepteurs, il va y avoir activation de plusieurs voies de signalisation intracellulaires notamment celles faisant intervenir la phospholipase C ou l'adénylate cyclase.

La sécrétion des peptides hypophysaires dépend de l'augmentation du calcium intracellulaire.

La stimulation de l'hypophyse par les neurones hypothalamiques entraîne :

1. La sécrétion des hormones hypophysaires (phénomène immédiat)
2. L'augmentation de l'expression des gènes codant pour ces hormones (phénomène plus lent)
3. La désensibilisation de ces récepteurs

Ces 3 étapes sont fondamentales pour assurer l'homéostasie hypophysaire et sont importantes en pathologies.

#### IV. Les différents axes neuroendocriniens

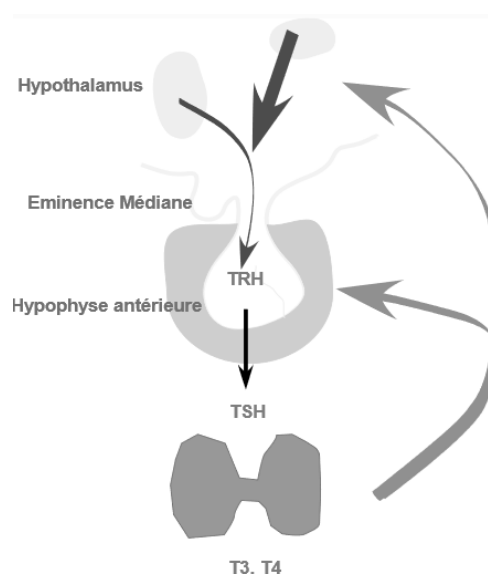
	<u>Hypothalamus</u>	<u>Hypophyse</u>	<u>Glandes endocrines</u>
Axe corticotrope :	CRF	ACTH	Cortisol
Axe thyroïdote	TRH	TSH	Hormones thyroïdes
Axe gonadotrope	GnRH	FSH, LH	Testostérone, Oestradiol
Axe somatotrope	GHRH	GH	IGF1

**Ce tableau est à apprendre et à bien comprendre**

Les axes endocriniens suivent un schéma en 3 étages : tout d'abord, l'hypothalamus sécrète une neurohormone qui va activer son récepteur spécifique situé sur l'hypophyse. Il va ensuite y avoir sécrétion d'une hormone hypophysaire qui va rejoindre la circulation générale pour aller stimuler une glande endocrine cible qui elle-même produira des hormones.

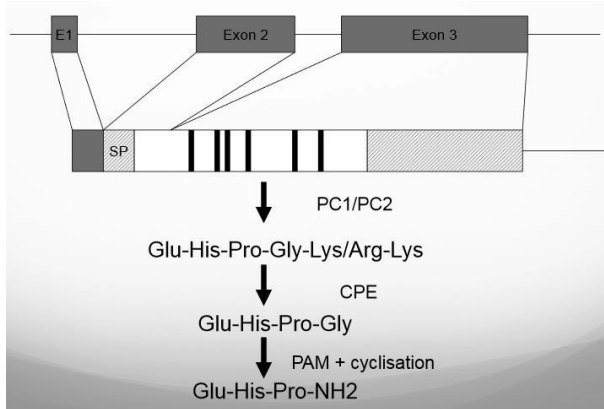
##### 1) l'axe thyroïdote

Il permet la **régulation de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.**



Tout d'abord, l'hypothalamus va produire la **TRH** (Thyrotropin Releasing Hormone) qui au niveau de l'hypophyse antérieure va stimuler la sécrétion de **TSH** (Thyro Stimulating Hormone). Enfin, au niveau de la glande thyroïde, la TSH va permettre la production et sécrétion de **T3** (tri-iodothyronine) et de **T4** (tetra-iodothyronine ou thyroxine).

T3 et T4 participent au rétrocontrôle négatif de la sécrétion de la TRH au niveau de l'hypothalamus et de la TSH au niveau de l'hypophyse.



La TRH est un tri peptide, c'est-à-dire qu'elle est constituée de 3 acides aminés : Glu, His et Pro + une fonction amide. C'est une hormone très conservée codé par un gène situé sur le chromosome 3 qui comporte 3 exons. Ainsi, une molécule de proTRH donne 6 exemplaires de TRH après clivage.

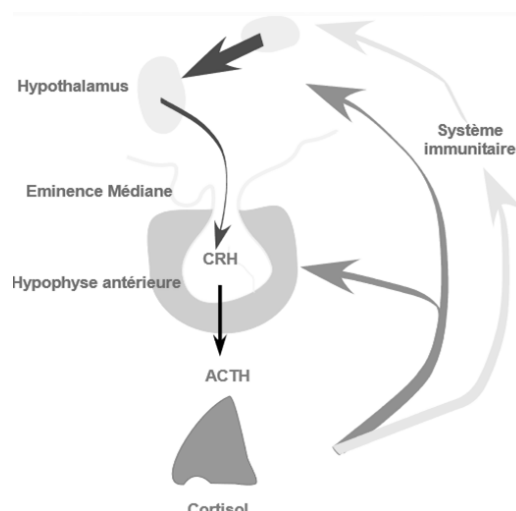
La TSH est une glycoprotéine hypophysaire constituée de 2 sous unités (hétérodimère) : une sous unité alpha commune à la LH et FSH ainsi qu'une sous unité bêta spécifique.

Elle est synthétisée par les cellules thyroïques de l'hypophyse et permet la sécrétion de T3 et T4 en se fixant sur les RCPG des cellules thyroïdiennes (thyrocytes).

*En pathologie, le dosage de la TSH ainsi que de T3 et T4 permet de savoir si le problème se situe au niveau de l'hypophyse ou de la thyroïde. En revanche, on ne dose JAMAIS les neuropeptides hypothalamiques comme la TRH.*

## 2) L'axe corticotrope

Il permet la **régulation de la synthèse de cortisol uniquement**. En effet, la corticosurrénale synthétise aussi des minéralocorticoïdes ainsi que des androgènes mais ils ne sont pas régulés par cet axe.



Tout d'abord, l'hypothalamus va sécréter la **CRH/CRF** (Corticotropin Releasing Hormone/Factor) qui en se fixant aux RCPG situés sur les cellules de l'hypophyse antérieure va entraîner la production d'**ACTH** (AdrenoCorticoTropic Hormone). L'ACTH va par la suite stimuler la corticosurrénale qui assure la synthèse et la sécrétion du **cortisol**. *Un excès d'ACTH conduit à une hypertrophie de la surrénale.*

La CRH et l'ACTH subissent un **rétrocontrôle négatif** de leurs sécrétions par le cortisol.

La CRH est un peptide très conservé de 41 acides aminés issu du clivage d'une pro-hormone de 196 AA. Il existe deux types de RCPG spécifiques à elle. Il existe aussi des CRH-like : ce sont les urocortines I, II et III qui sont des peptides proches de la CRH.

Elle régule la synthèse hypophysaire d'ACTH mais elle joue aussi un rôle dans le stress et le comportement car on retrouve un nombre important de ses récepteurs dans le système nerveux central c'est-à-dire le cerveau.

L'ACTH est quant à elle un peptide de 39 AA synthétisée à partir de la pro-opiomélanocortine (POMC) par les cellules corticotropes.

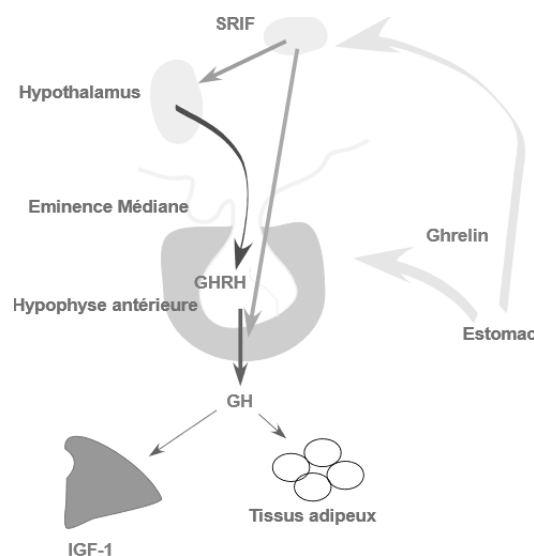
La POMC est une pro-hormone exprimée dans les cellules corticotropes, dans le lobe intermédiaire au niveau de l'hypophyse antérieure et dans les neurones du noyau arqué situés dans l'hypothalamus. Sa spécificité de maturation est cellule dépendante : ainsi, la POMC sécrétée par l'hypophyse est différente de celle sécrétée par l'hypothalamus. Elle va être protéolysée en plusieurs peptides dont l'ACTH qui peut dans certains cas donner l'alpha-MSH (hormone anorexigène) sous l'action d'une proconvertase 2.

En cas d'excès d'ACTH par insuffisance surrénalienne, il va y avoir un brunissement de la peau car l'ACTH va être clivée pour donner l'alpha-MSH (et CLIP), stimulant ainsi la production de mélanine par les mélanocytes.

De plus, le cortisol a un effet sur le système immunitaire : il est immunosuppresseur.

### 3) L'axe somatotrope

Il permet **la régulation de la synthèse de l'hormone de croissance.**



L'hypothalamus va produire non seulement la **GHRH** (Growth Hormone Releasing Hormone) mais il va aussi synthétiser en parallèle la **Somatostatine** (SRIF), inhibiteur de la sécrétion de GH en bloquant la synthèse de GHRH ainsi que son action sur l'hypophyse.

Ensuite, la GHRH va activer les RCPG situés à la surface des cellules somatotropes de l'hypophyse antérieure qui vont sécréter l'hormone de croissance **GH**. Cette dernière aura 2 actions différentes :

- Une action directe sur les os ou le tissu adipeux
- Une action par l'intermédiaire d'IGF1 synthétisé par le foie

Ces différents mécanismes vont avoir une importance en clinique : si on dose la GH, il faut aussi doser l'IGF1 pour avoir une idée du fonctionnement global de l'hormone de croissance. Il y a également une importance en thérapeutique car les enfants présentant un retard de croissance sont souvent déficitaire en GH : ainsi, on leur administre de la GH recombinante qui par son action directe sur les os permet la reprise de leur croissance.

La somatostatine est constituée de peptides de 28 et 14 AA et elle est très conservée dans l'évolution. Plusieurs RCPG spécifiques à elle ont été décrits.

Elle est utilisée en thérapeutique lorsque l'on veut bloquer la synthèse de GHRH et en plus de participer au contrôle de l'axe somatotrope, elle joue un rôle dans de nombreuses fonctions neuronales et périphériques (*pas plus de détail*).

La GHRH est synthétisée à partir d'une pro-hormone en 2 peptides de 44 et 40 AA. C'est une hormone très conservée codée par le chromosome 11 ayant pour rôle la régulation hypophysaire de la sécrétion d'hormone de croissance.

La GH est quant à elle codée par cinq gènes (dont certains sont des pseudo gènes) situés sur un même locus au niveau du chromosome 17. En revanche, au niveau de l'hypophyse, un seul de ces gènes est important : c'est le gène bGH-N.

Il existe 2 isoformes de GH : une de 20 kD et une autre de 22 kD.

#### 4) L'axe lactotrope

Il permet **la régulation de la synthèse de prolactine.**

L'hypothalamus va produire et sécréter la **dopamine** qui au niveau de l'hypophyse va activer la synthèse de **prolactine**. Cette dernière va rejoindre la circulation générale et agir au niveau de la glande mammaire pour permettre la régulation de la lactation ainsi que de la trophicité c'est-à-dire la taille de la glande.

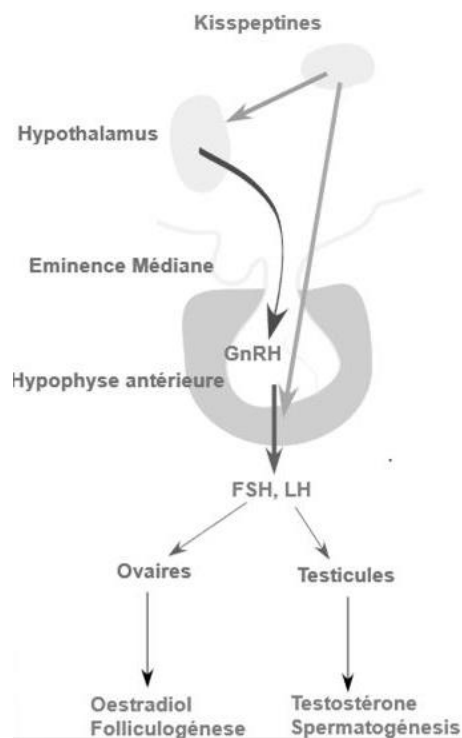
*NB : les récepteurs à la prolactine sont exprimés par un grand nombre de cellules. Elle a donc d'autres fonctions mais qui sont moindres comparées à celle qu'elle a au niveau de la glande mammaire.*

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
- Ocytocine
- PrRP (Prolactine Releasing Peptide)

## 5) L'axe gonadotrope

Il permet la **régulation de la synthèse des hormones sexuelles et de la gamétogenèse.**



L'hypothalamus synthétise la **GnRH** (Gonadotropin Releasing Hormone) ainsi que les **Kisspeptines**. La GnRH va par la suite se fixer sur ses RCPG au niveau de l'hypophyse antérieure activant la sécrétion de gonadotrophines : la **LH** (Luteinizing Hormone) et la **FSH** (Folliculo-Stimulating Hormone). Ces dernières vont agir sur les gonades (dimorphisme sexuel du fait que l'homme et la femme n'ont pas les mêmes gonades) et réguler la synthèse des hormones sexuelles que sont la **testostérone** et l'**œstradiol**.

*NB : hypothalamus de l'homme ≠ hypothalamus de la femme au niveau des neurones à GnRH et kisspeptines*

La GnRH est un peptide de 10 AA issu du clivage d'une pro-hormone de 92 AA.

Il existe 2 gènes codant pour la GnRH donc 2 types de GnRH :

- GnRH I : régule la synthèse et la sécrétion de LH et FSH
- GnRH II : rôle dans la régulation de la faim ?

GnRH I et II ne diffèrent que par 3 acides aminés.

De plus, il existe deux types de RCPG : le récepteur 1 exprimé dans les cellules gonadotropes et le récepteur 2 exprimé dans l'utérus et les ovaires.

Les gonadotrophines (LH et FSH) sont des glycoprotéines hypophysaires qui régulent la trophicité des gonades ainsi que la synthèse des hormones sexuelles. Elles participent également à la spermatogénèse et chez la femme à la croissance folliculaire. Ce sont des dimères avec une sous unité alpha commune et une sous unité bêta spécifique.

Les Kisspeptines sont des peptides de 54 AA synthétisés par l'hypothalamus à partir d'une pro-hormone pour réguler la sécrétion de GnRH (effet positif sur la sécrétion de GnRH). Les RCPG spécifiques de ces peptides sont hypothalamiques ET hypophysaires.

Ils sont utilisés en thérapeutique notamment lors de l'induction de l'ovulation chez la femme.

*Le prof n'a pas traité de la diapo concernant les pathologies génétiques non syndromiques de l'axe hypothalamo-hypophysaire.*

## **V. Les neurones magnocellulaires**

Ce sont des neurones très conservés entre les espèces dont les corps cellulaires se trouvent dans le noyau paraventriculaire et supraoptique de l'hypothalamus et ils possèdent un axone particulièrement long dont la terminaison se trouve dans l'hypophyse postérieure. Ils ont la particularité de relarguer leurs neuropeptides (ocytocine et arginine-vasopressine AVP) directement dans la circulation générale sans passer par le système porte.

Les neurones à ocytocine diffèrent de ceux à AVP.

L'ocytocine et l'arginine-vasopressine sont des nonapeptides (9 AA) qui ne diffèrent que par 2 acides aminés. Ils sont issus de pro-hormones qui associées à des protéines de transport vont descendre le long de l'axone et subir une maturation à l'extrémité axonale pour obtenir ces 2 peptides actifs.

Dans le cas de l'AVP, la protéine de transport est la neurophysine II et elle comprise dans la séquence de la pro-hormone, c'est-à-dire qu'elle en fait partie. Elle permet à la pro-hormone de se déplacer dans l'axone. Si la neurophysine est mutée, il va y avoir un défaut de transport de la pro-hormone permettant la synthèse d'AVP donc on aura un déficit en AVP.

L'ocytocine et l'AVP sont cyclisés par la présence de ponts disulfures au niveau de cystéines. L'apparition de ce cycle est fondamentale dans leur action sur leurs récepteurs couplés aux protéines G : en effet, ces peptides participent à la régulation de la pression artérielle et osmotique ainsi qu'à la stimulation des contractions utérines. En plus d'avoir une action périphérique, ils ont aussi une action centrale notamment l'ocytocine qui joue un rôle dans les interactions sociales : si on administre de l'ocytocine à un patient déficitaire (autiste), on peut favoriser sa sociabilité. Des expériences menées sur la souris ont démontré que si on bloquait l'action de l'ocytocine, la souris allait modifier son comportement et devenir plus agressive, ce qui est un frein aux interactions sociales.

/!\ l'ocytocine participant à la sociabilité n'est pas la même que celle synthétisée par la posthypophyse car elle est produite dans l'hypothalamus et dans le cerveau

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

## **VI. 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).

Les différentes méthodes d'exploration sont les suivantes :

- Dosages hormonaux
  - Statiques
  - Dynamiques
  - Immunodosage
  - Dosage de l'activité des hormones (très exceptionnel)
- Examens complémentaires
- Imagerie

Par exemple, dans le cas d'un hypercorticisme (augmentation du cortisol), ces examens vont permettre de montrer si la pathologie est due à une hyperproduction hypophysaire de TSH ou si ce sont les surrénales qui sont hyperactivées.

De même, en cas de déficit en cortisol, l'analyse des examens permet de savoir si la pathologie est due à une maladie hypothalamique, hypophysaire ou bien surrénalienne.