

III. Axe hypothalamo-hypophysaire (1)



Objectifs

L'objectif de ce cours est d'étudier le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Après avoir revue l'anatomie de l'hypothalamus puis celle de l'hypophyse et de sa vascularisation, nous décrirons leur fonctionnement, la sécrétion des hormones par ces glandes. Les cibles et fonctions des hormones antéhypophysaires seront ensuite décrites.

III. Axe hypothalamo-hypophysaire (1)

III-1. Hypothalamus et hypophyse - rappel morphologique

III-2. Principes du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire

III-3. Sécrétion des hormones de l'hypothalamus

III-4. Cibles et principales fonctions des six hormones antéhypophysaires classiques

III-5. Hormones antéhypophysaires

III-5-a. TSH (structure, sécrétion, action, récepteurs)

III-5-b. ACTH (structure, sécrétion, action, récepteurs)

III-5-c. FSH (structure, sécrétion, action, récepteurs)

III-5-d. LH (structure, sécrétion, action, récepteurs)

III-5-e. Prolactine (structure, sécrétion, action, récepteurs, aspects physiopathologiques)

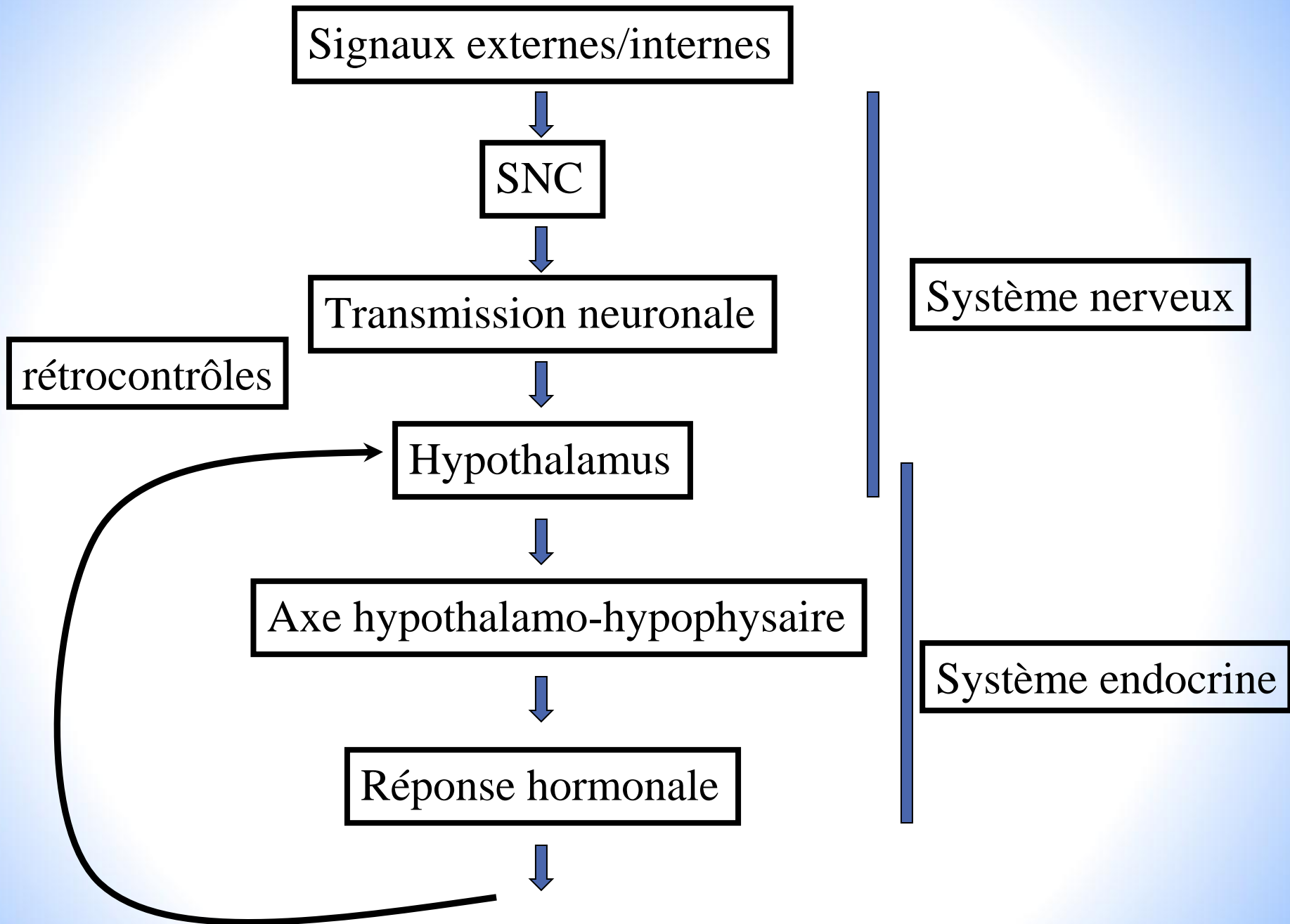
III-5-f. Hormone de croissance

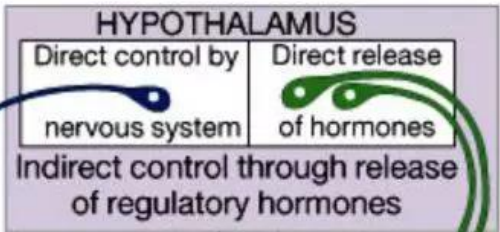
Effets de l'hypophysectomie

-D'après Philip Smith (1927)-:

*"Hypophysectomy in the rat gives an invariable syndrome, the main features of which are: An almost complete **inhibition in growth** in the young and a progressive **loss of weight** in the adult, an **atrophy of the genital system** with a loss of libido sexualis and in the female, a cessation of sexual cycles; and **atrophy of the thyroids, parathyroids and suprarenal cortex**; and a general physical impairment characterized by a **lower resistance to operative procedures, loss of appetite, weakness and a flabbiness** that readily distinguishes the hypophysectomized animal from the normal animal. It seems unlikely that they can live a normal life span."*

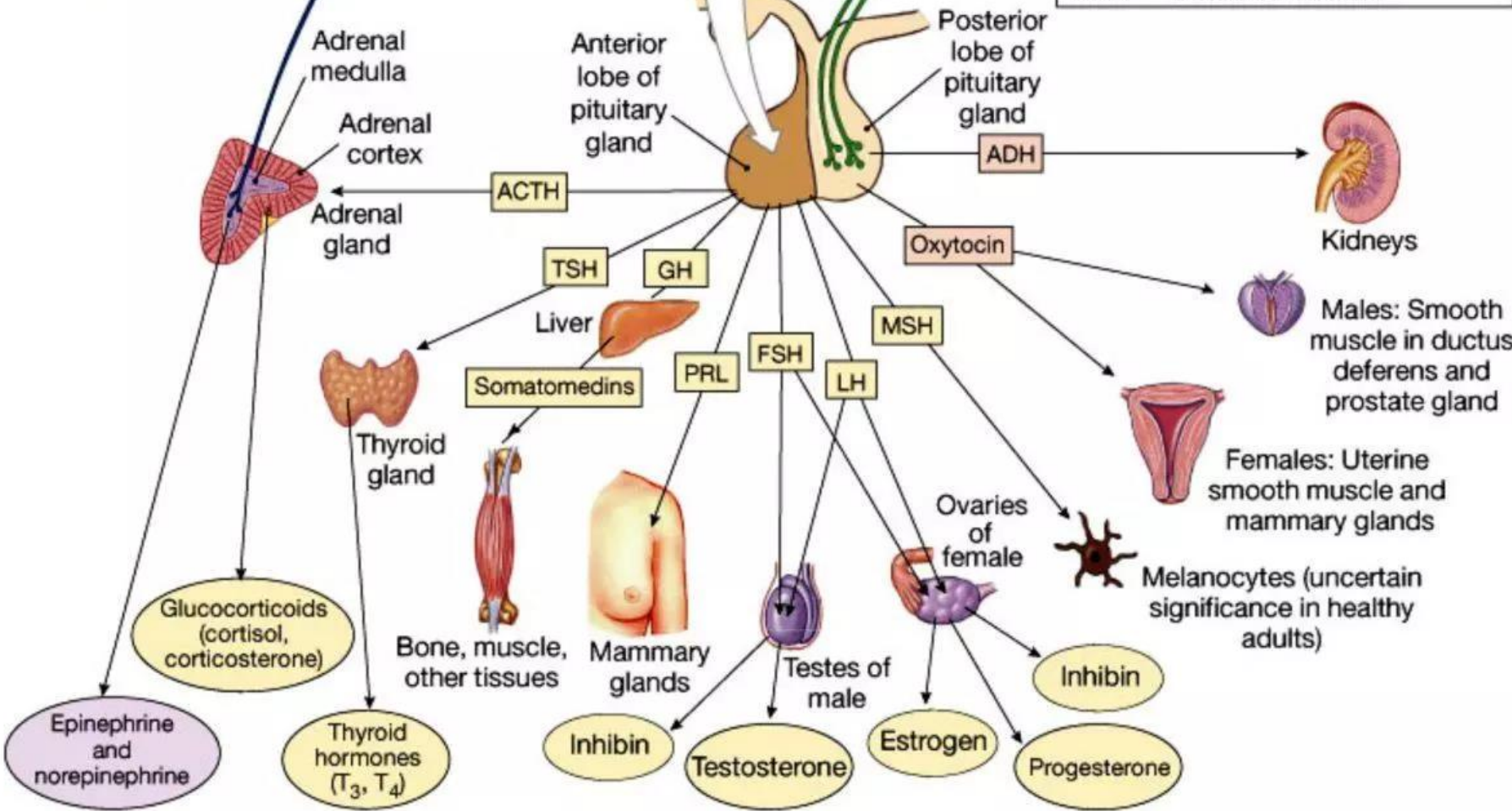
Smith, P. The disabilities caused by hypophysectomy and their repair. J. Am. Med. Assoc. 88: 158-161, 1927.





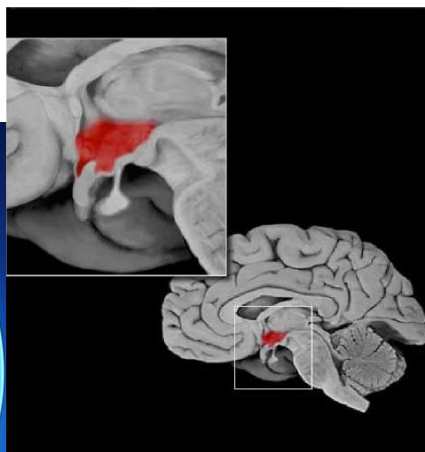
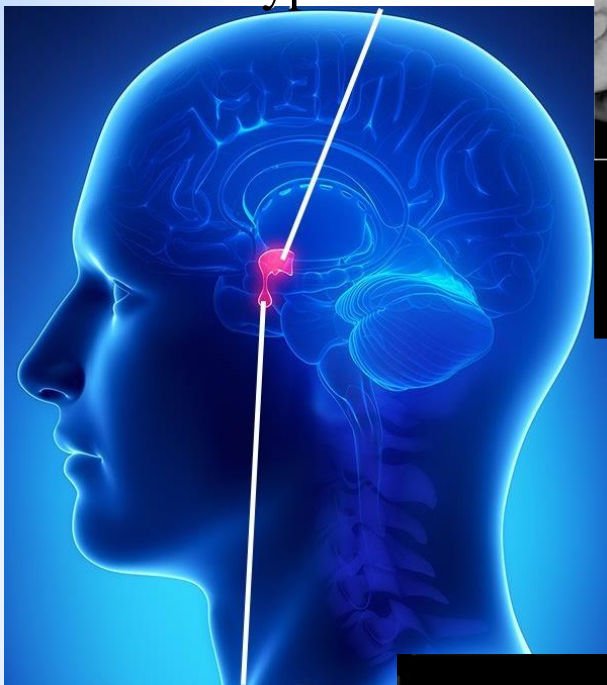
KEY TO PITUITARY HORMONES:

ACTH	Adrenocorticotrophic hormone
TSH	Thyroid-stimulating hormone
GH	Growth hormone
PRL	Prolactin
FSH	Follicle-stimulating hormone
LH	Luteinizing hormone
MSH	Melanocyte-stimulating hormone
ADH	Antidiuretic hormone



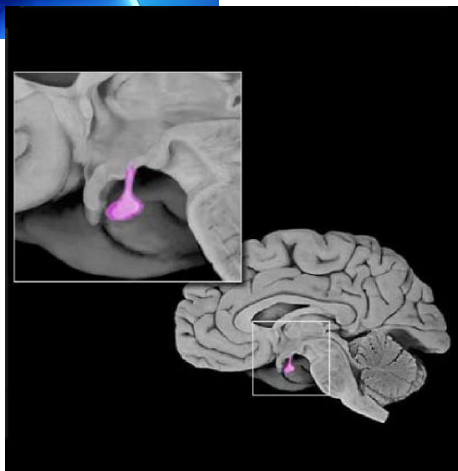
III-1. Hypothalamus et hypophyse - rappel morphologique

Hypothalamus

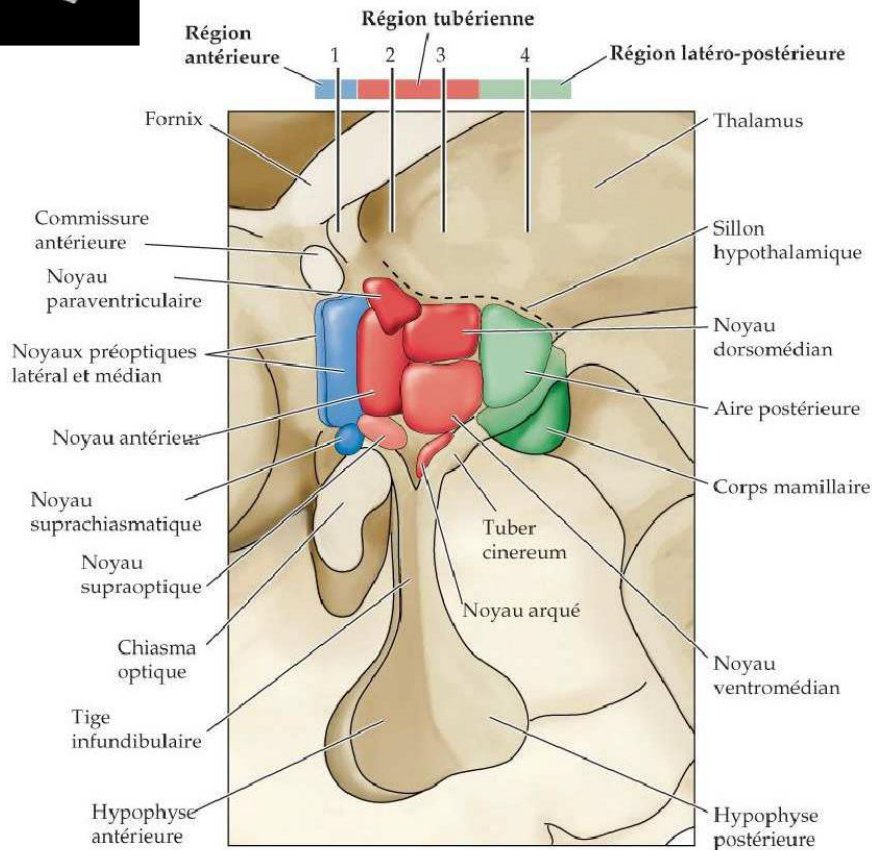


« Cerveau » du système endocrinien appartenant au diencéphale ≈ 1 cm, 4 g, situé dans le plancher et les parois latérales du 3^{ème} ventricule.

Hypophyse

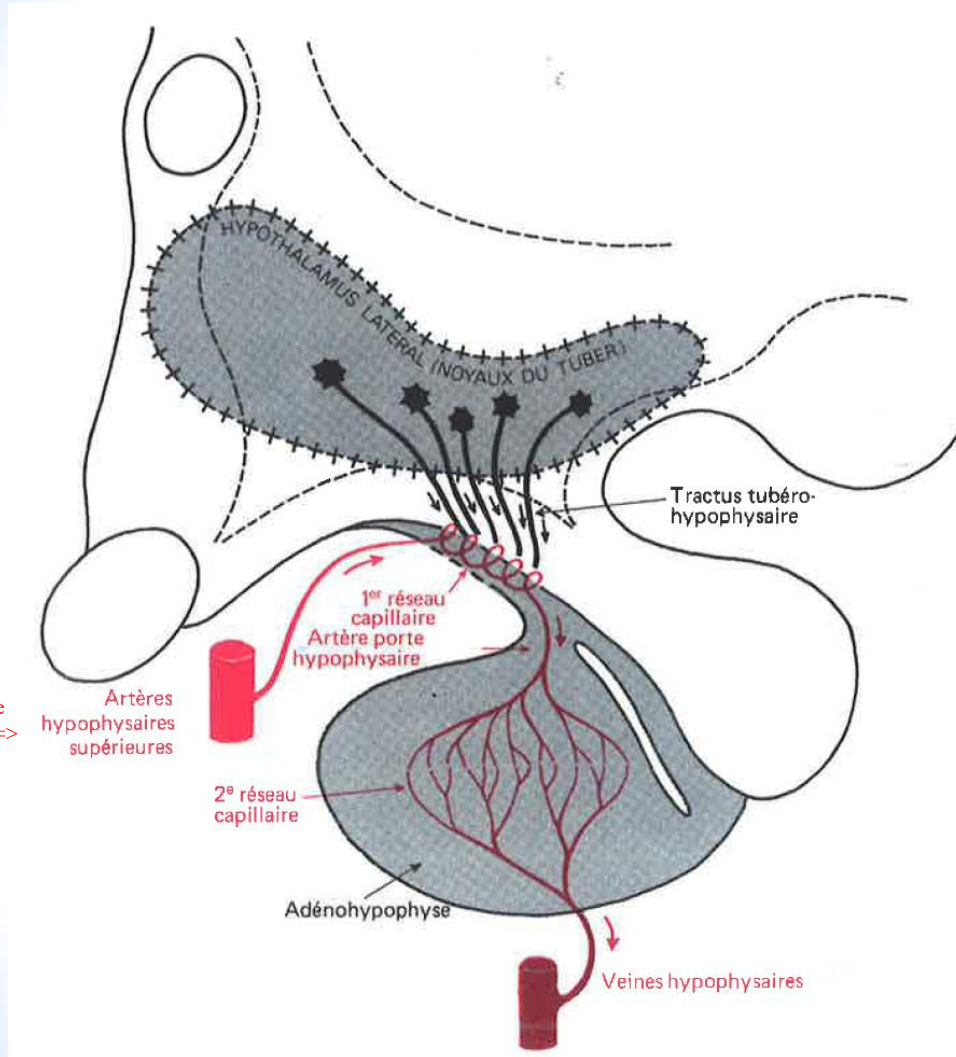


≈ 7 mm, 0,5 à 0.7 g, dans la selle turcique de l'os sphénoïde.



La vascularisation : système porte hypophysaire

- ⇒ Pas de connexion nerveuse de l'antéhypophyse avec l'hypothalamus
- ⇒ Système porte hypophysaire est le seul lien



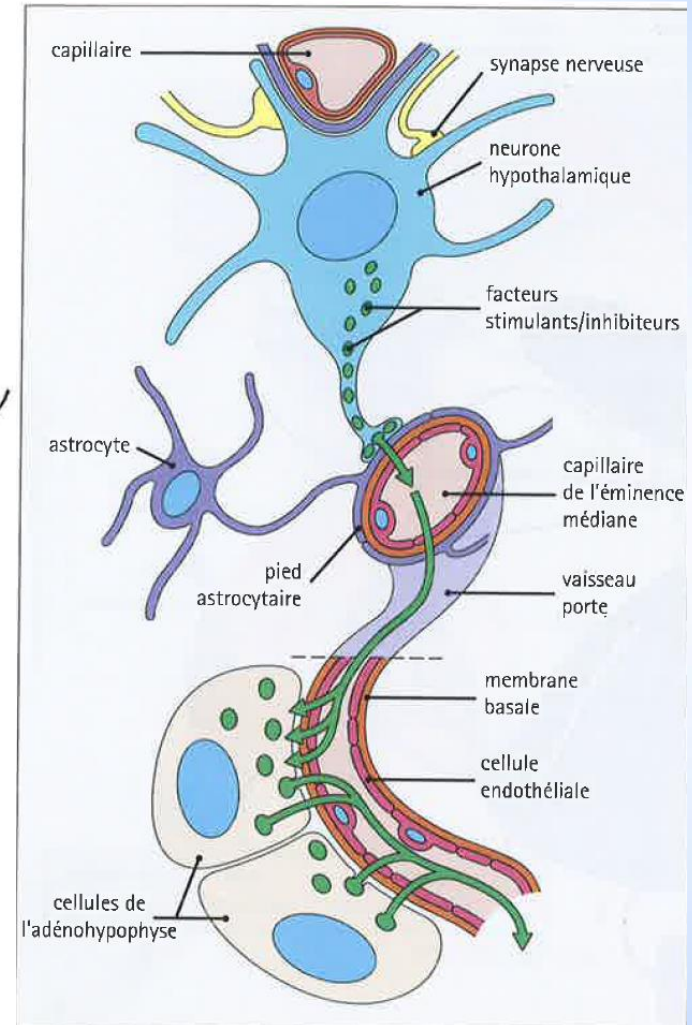
Issues de l'artère carotide interne=>

Artères hypophysaires supérieures

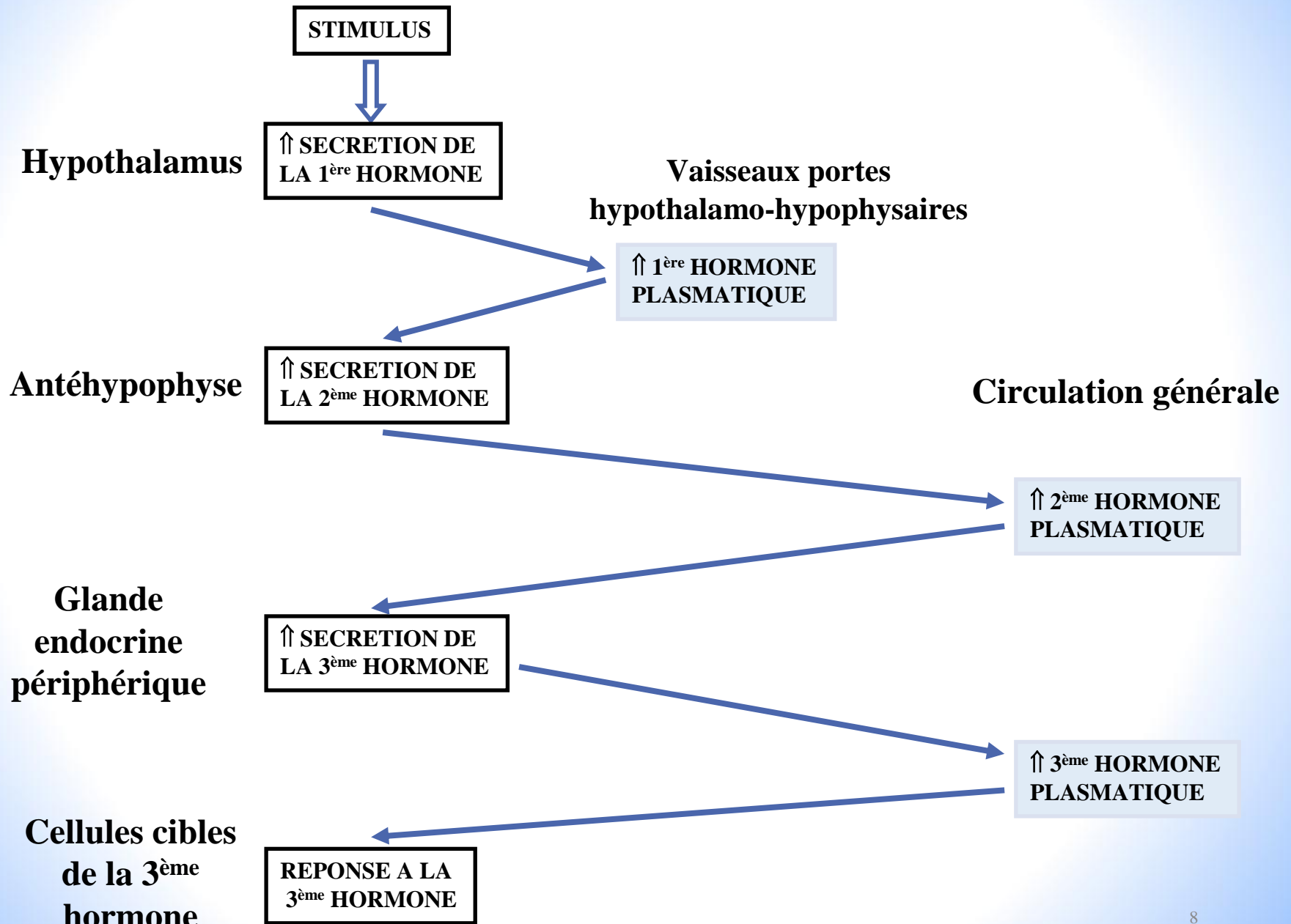
2^e réseau capillaire

Adénohypophyse

=>veine jugulaire interne



III-2. Principes du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire



III-3. Les hormones sécrétées l'hypothalamus

Hormones hypothalamiques (protéiques) ayant pour cibles les cellules de l'adénohypophyse (antéhypophyse)

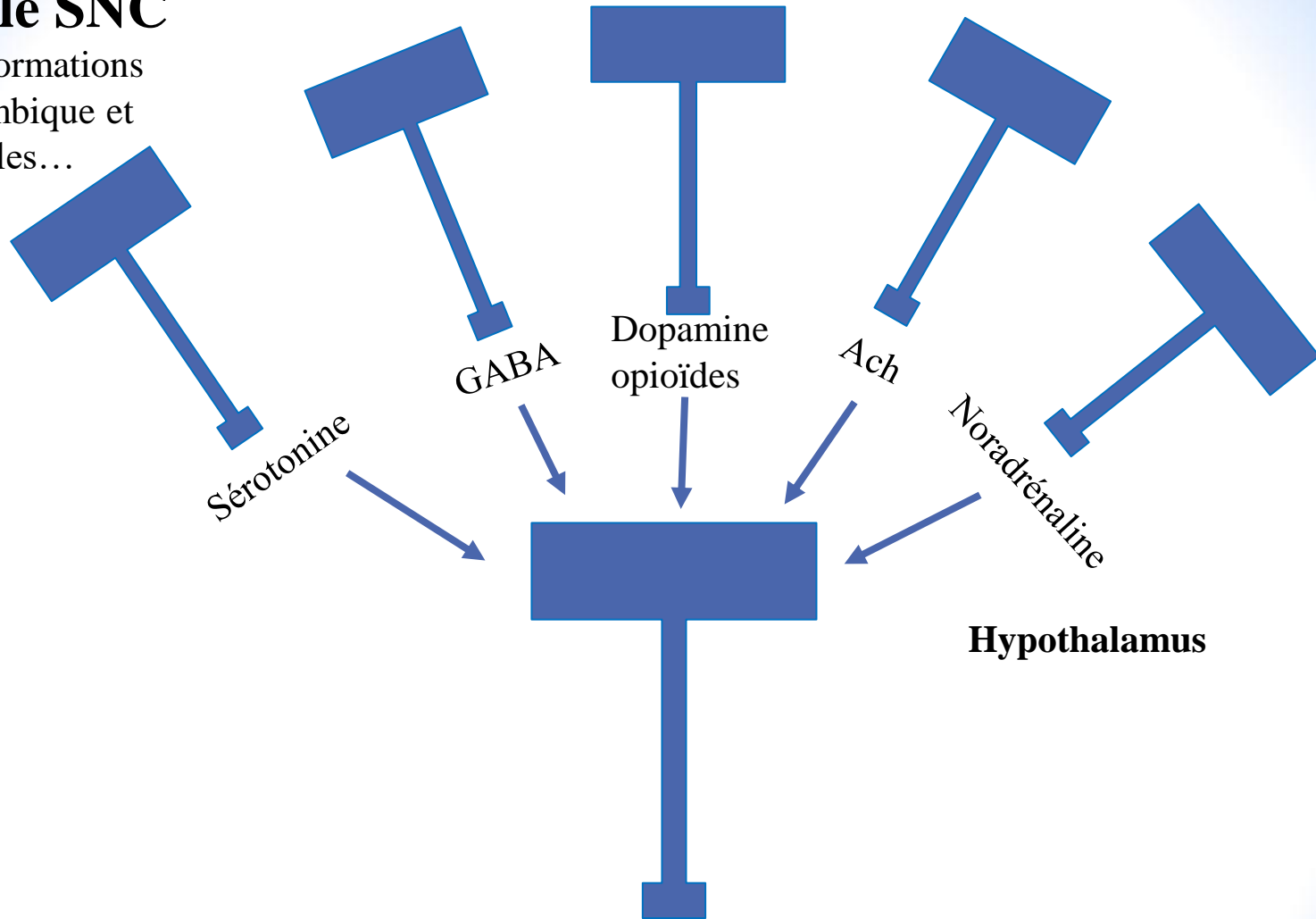
- Libérines: stimulent la libération des hormones hypophysaires
- Statines: freinent la libération des hormones hypophysaires

Hormones antéhypophysaires	Neuro-hormones hypothalamiques hypophysiotropes	
	Libérines	Statines
- ACTH	- Corticolibérine (CRH)	
- TSH	- Thyrolibérine (TRH)	- Somatostatine
- FSH et LH	-Gonadolibérine (GnRH)	
- GH	-Somatolibérine (GHRH)	- Somatostatine
- Prolactine	- Prolactolibérine? TRH	-Dopamine -PIF (<i>Prolactine Inhibitory factor</i>)

Régulation des sécrétions hypothalamiques

➤ Par le SNC

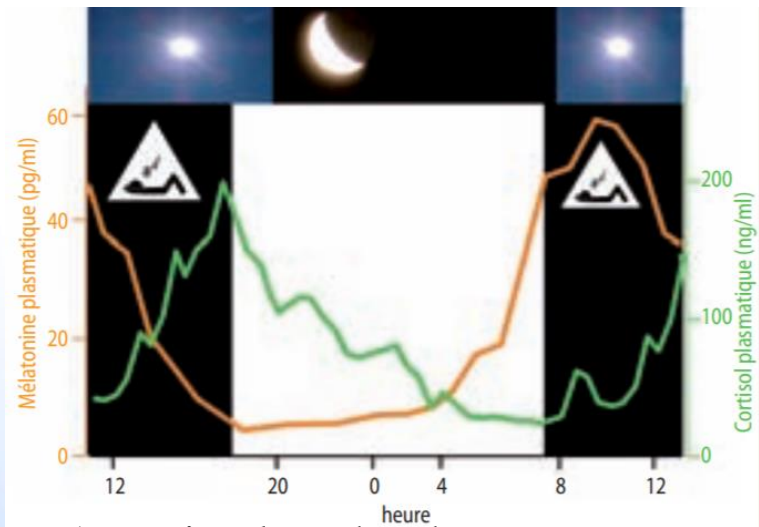
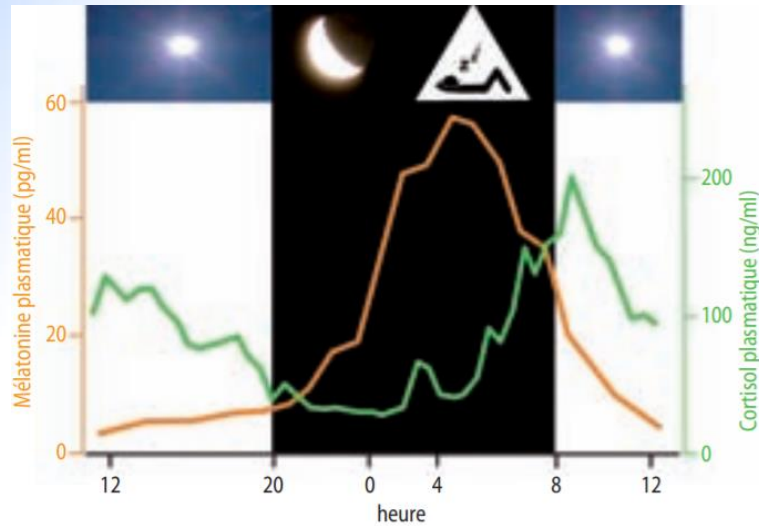
Thalamus, formations réticulée, limbique et aires corticales...



- **par des facteurs métaboliques locaux** (glucose, acides aminés, acides gras libres...)
- **Par des hormones** (glandes cibles périphériques (rétrocontrôles longs) et hormones hypophysaires (rétrocontrôles courts))

Modalités de sécrétion des hormones

Sécrétion circadienne (j/n) et nyctémérale (sommeil)

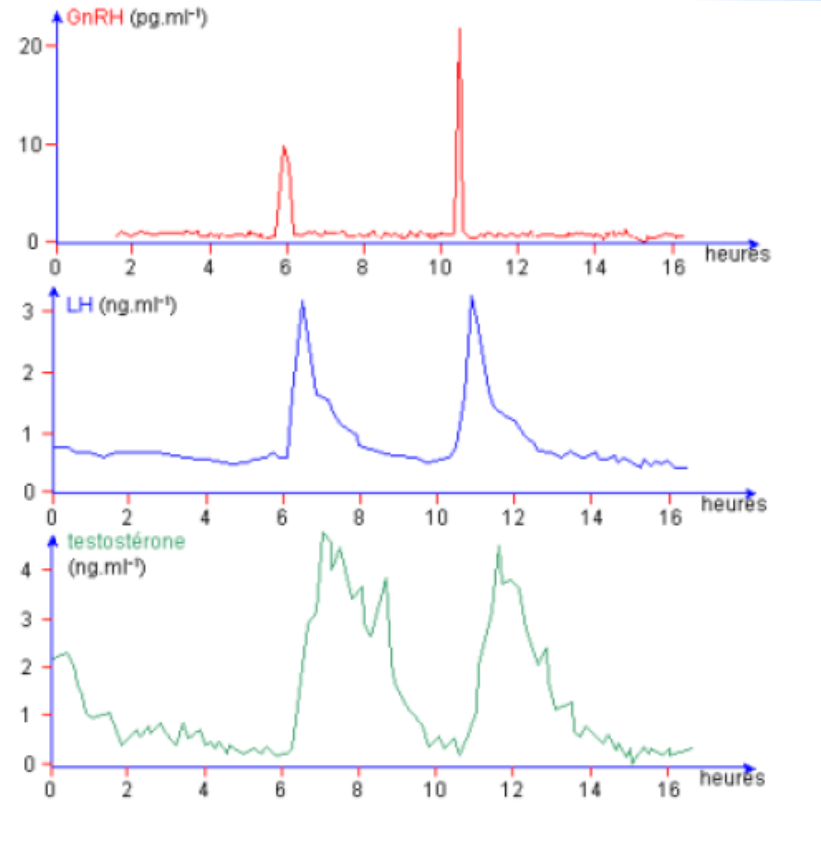
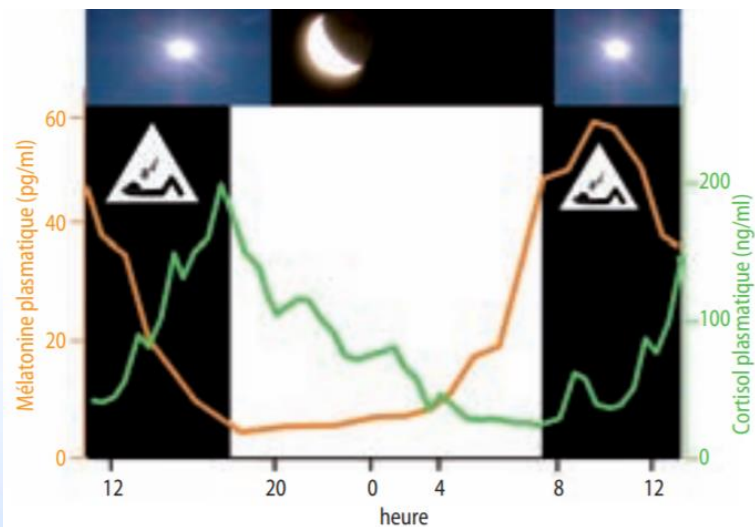
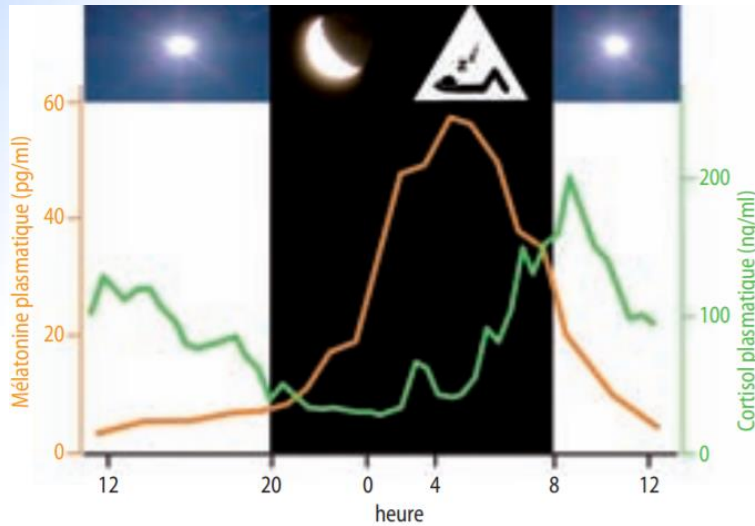


- Attention lors des dosages
- Perturbation pour les travailleurs de nuit

Modalités de sécrétion des hormones

Sécrétion circadienne (j/n) et nyctémérale (sommeil)

Sécrétion pulsatile



- Attention lors des dosages
- Perturbation pour les travailleurs de nuit

III-4. Cibles et principales fonctions des six hormones antéhypophysaires classiques

Antéhypophyse (adénohypophyse)

FSH LH

Hormone de croissance

TSH

Prolactine

ACTH

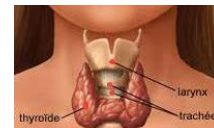
Gonades



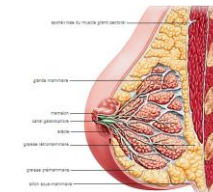
Foie et autres cellules
Divers organes et tissus



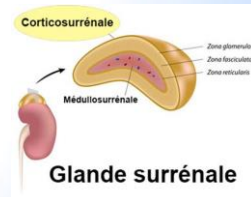
Thyroïde



Seins



Cortex surrénal



- Hormones hydrophiles, polypeptidiques, à demi-vies courtes (30 min-1h (FSH \approx 3h))
- pas de transporteurs (élimination rapide)
- récepteurs membranaires

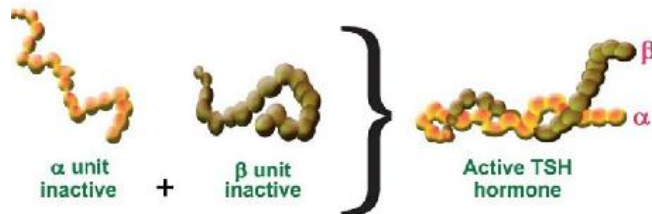
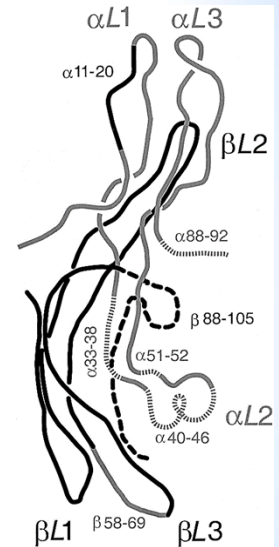
III-5-a. TSH (*thyroid-stimulating hormone*, hormone thyroïdienne, thyrotrophine)

Glycoprotéine composée de 2 sous-unités:

- α **non-spécifique** (commune à la FSH, la LH et l'hormone chorionique gonadotrophique hCG) (9.4 kb)

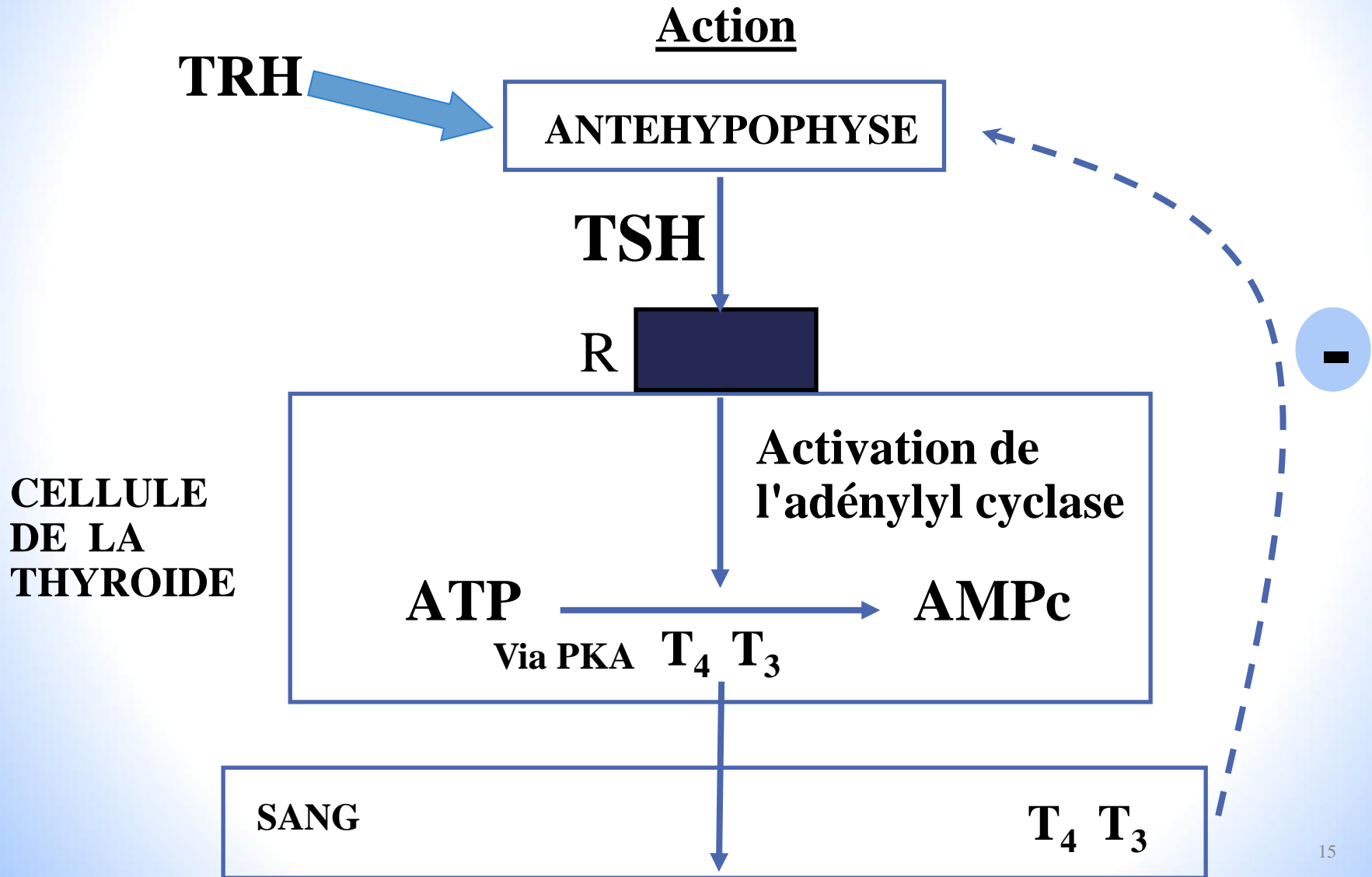
- β **spécifique** de la TSH (spécificité biologique) (4.9 kb)

-Effet biologique requière les 2 sous-unités



<https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2001>

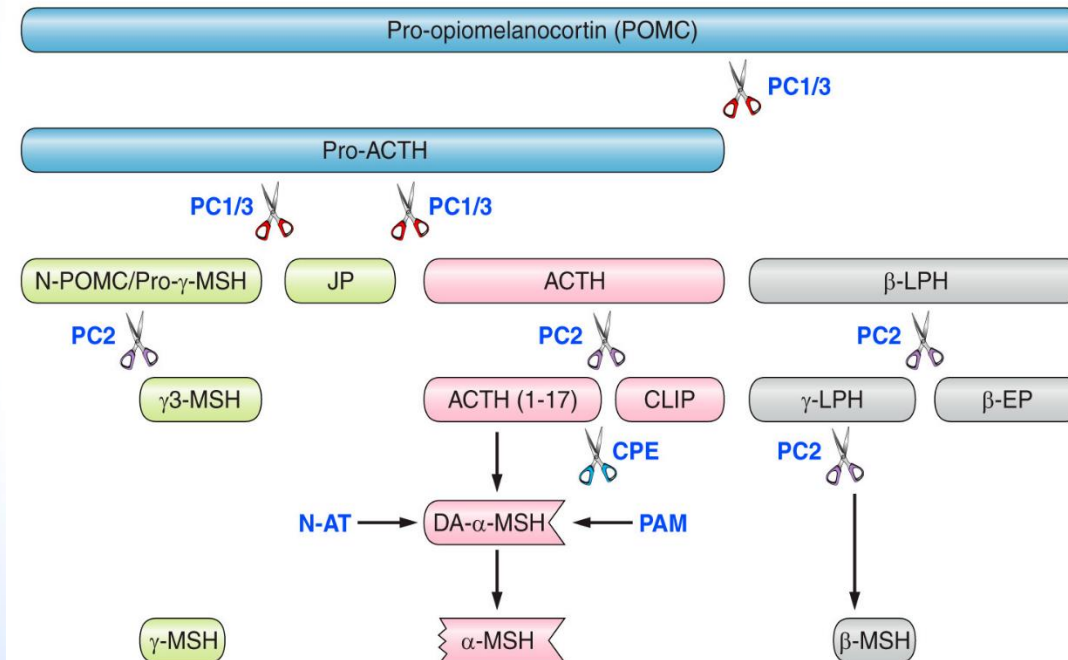
III-5-a. TSH (*thyroid-stimulating hormone*, hormone thyroïdote, thyrotrophine)



III-5-b. ACTH (*adrenocorticotropic hormone, hormone adrénocorticotrope, corticotrophine*)

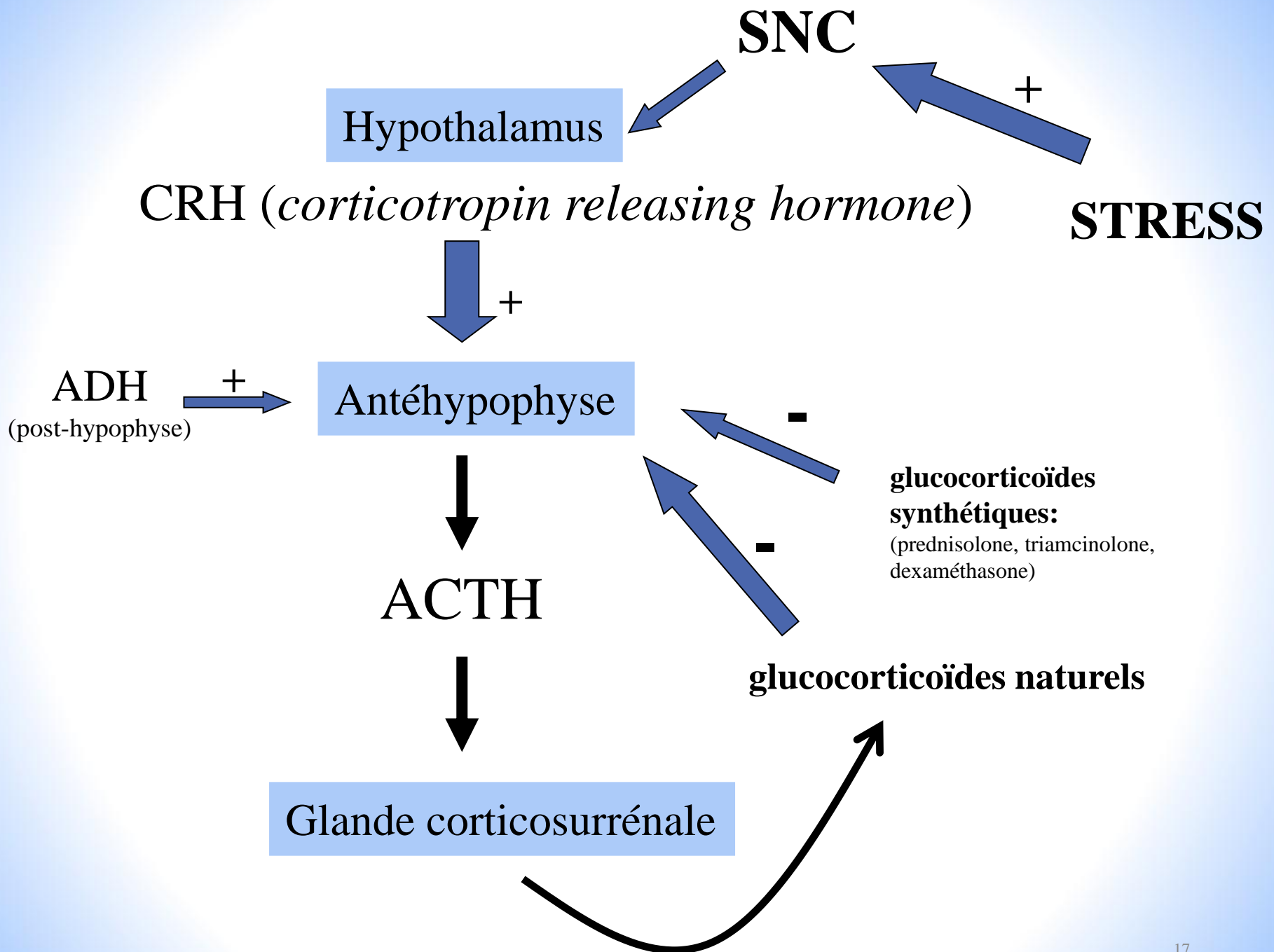
Structure: peptide de 39 acides aminés.

Synthèse



pro-hormone convertases (PCs)
corticotropin-like intermediate peptide (CLIP)
Carboxypeptidase E (CPE)
N-acetyltransferase (N-AT)
peptidyl-glycine α -amidating monooxygenase (PAM)
melanocyte stimulating hormone (MSH)
des-acetyl α -MSH (DA- α -MSH)
lipotropic hormone (LPH)
 β -endorphin (β -EP)

=> Dosage des produits secondaires plus aisé



Actions de l'ACTH

ACTH

lipolyse

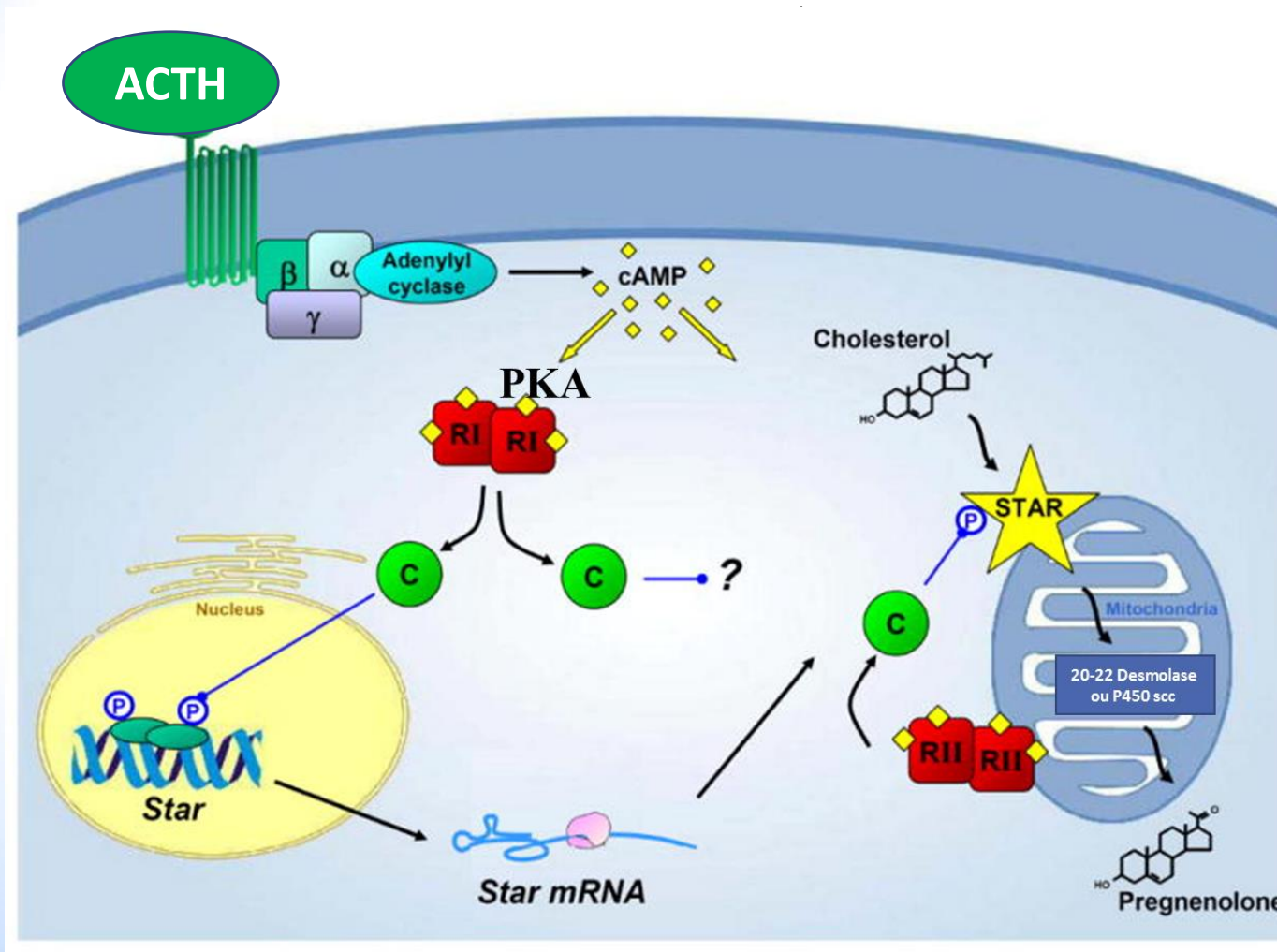
synthèse de Mélanine
(patient bronzé)

Corticosurrénales

- développement des glandes (hyperplasie)
- ↑ synthèse des glucocorticoïdes
- ↑ synthèse de l'aldostérone (si ACTH très élevée)

ACTH \rightarrow \uparrow AC/AMPc \rightarrow PKA \rightarrow StaR \rightarrow activation du transport du cholestérol

19

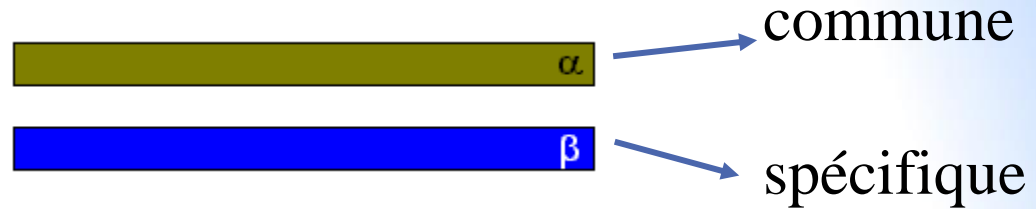


Star = steroidogenic acute regulatory protein

19

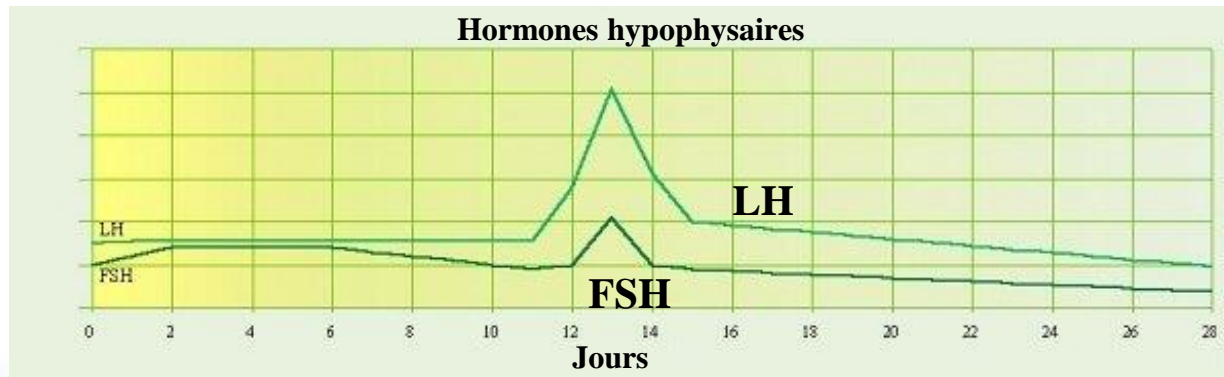
III-5-c et d. FSH (*follicle-stimulating hormone*, hormone folliculo-stimulante, folliculostimuline) et LH (*luteinizing hormone*, hormone lutéinisante) - les gonadotrophines.

FSH et LH (comme TSH)
Glycoprotéines de 28 à 30 kDa

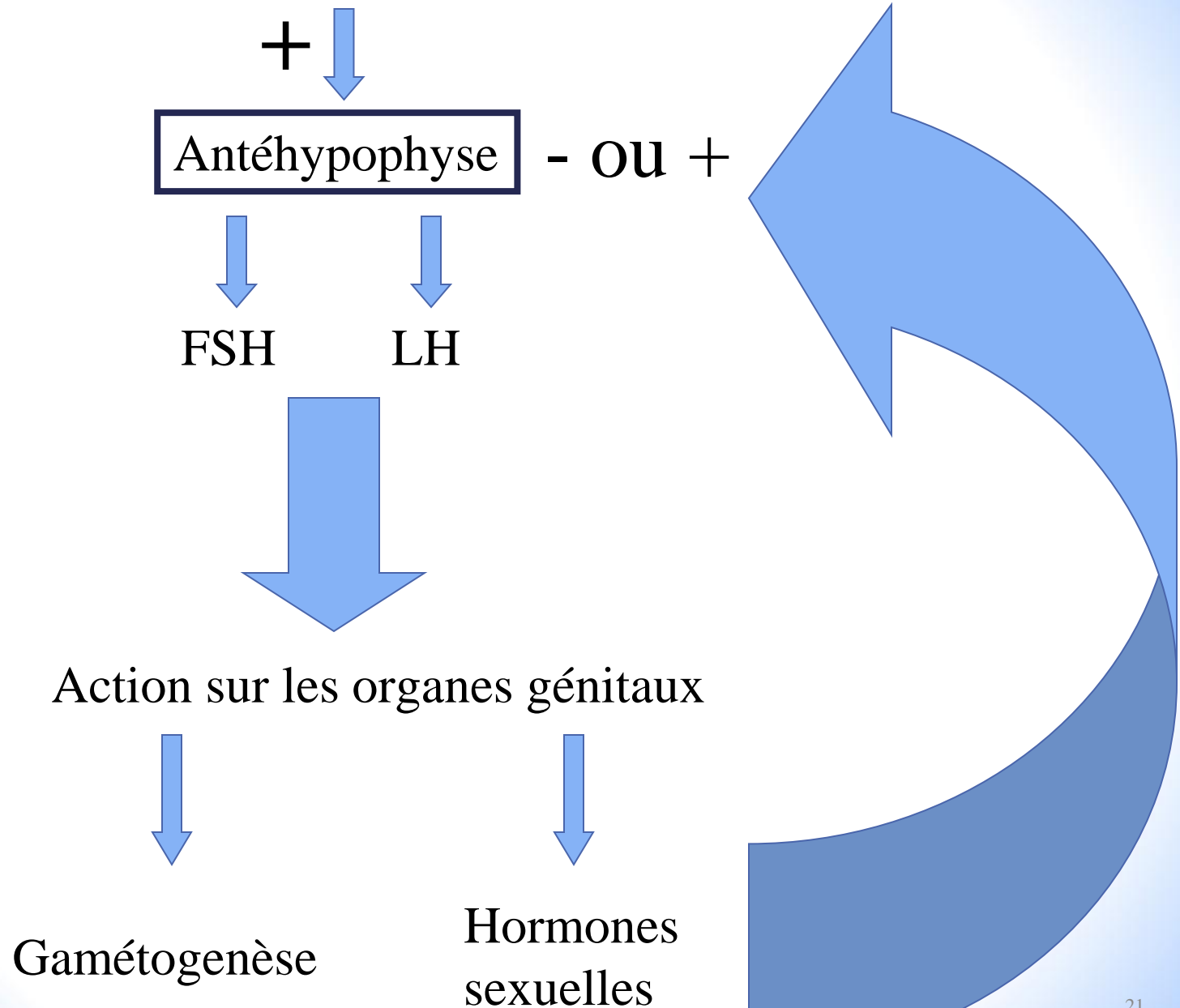


Sécrétion différente chez l'homme et chez la femme:

Sécrétion pulsatile mais également cyclique (chez la femme).

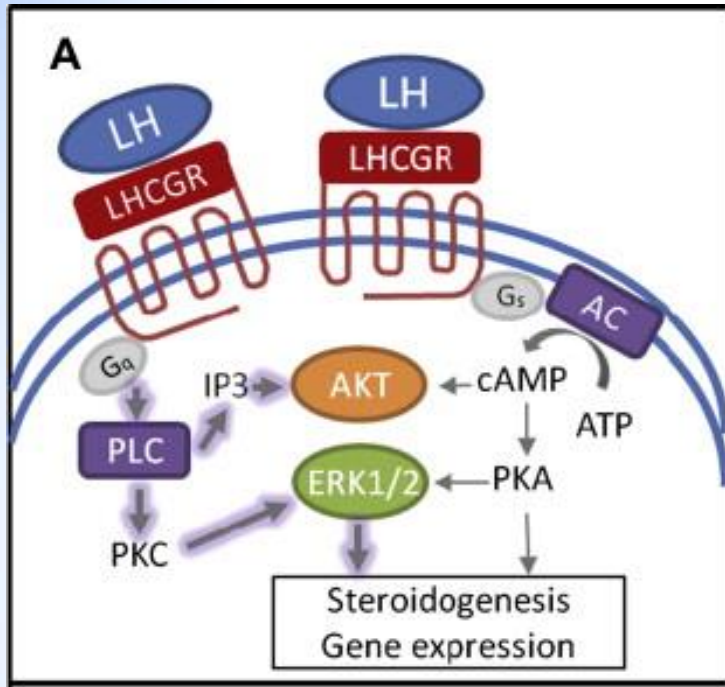


GnRH (gonadotropin releasing hormone)

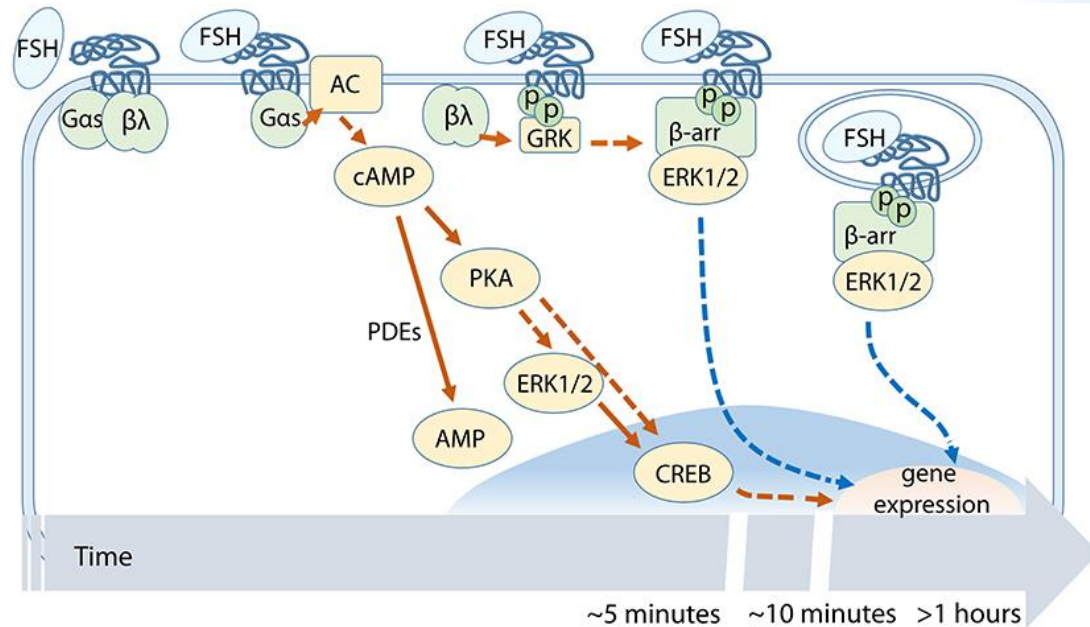


LH et FSH

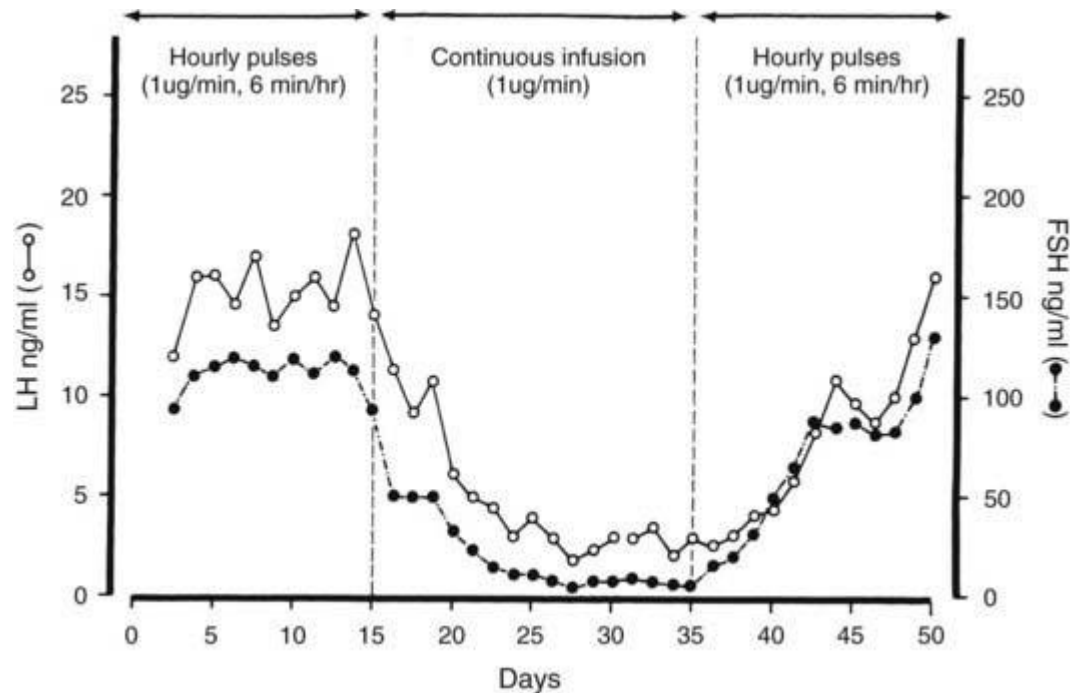
Récepteurs et voies de signalisation



Choi et Smitz 2014 Molecular and Cellular Endocrinology Vol 383, Pages 203-213



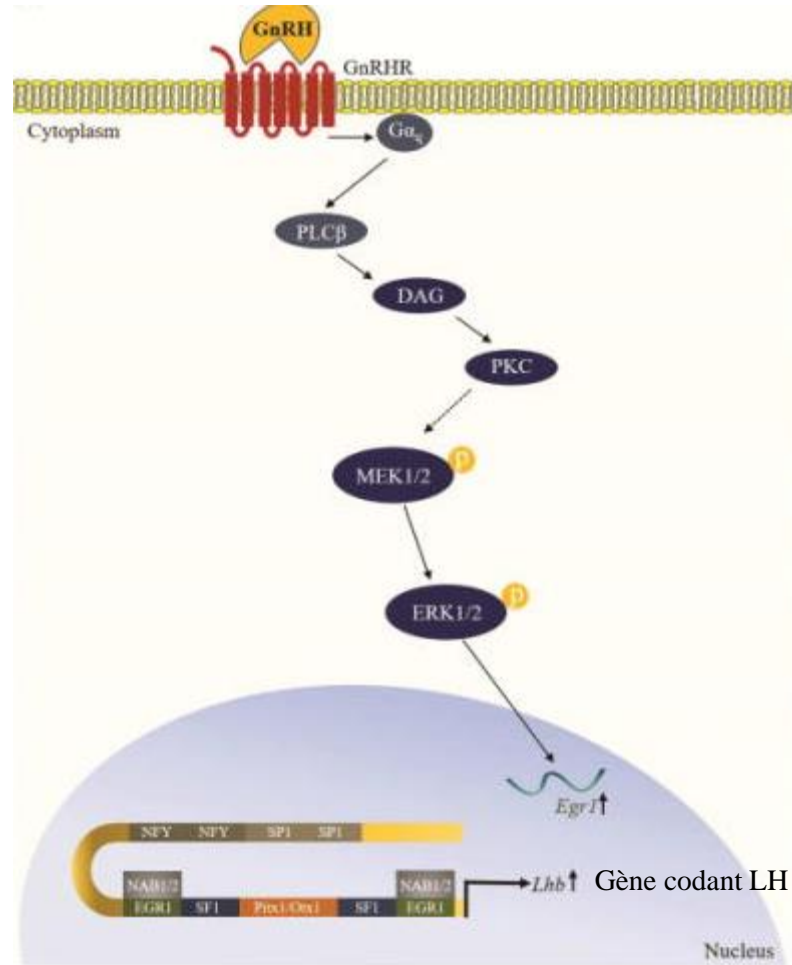
- La sécrétion pulsatile de GnRH est indispensable pour la sécrétion de FSH et LH



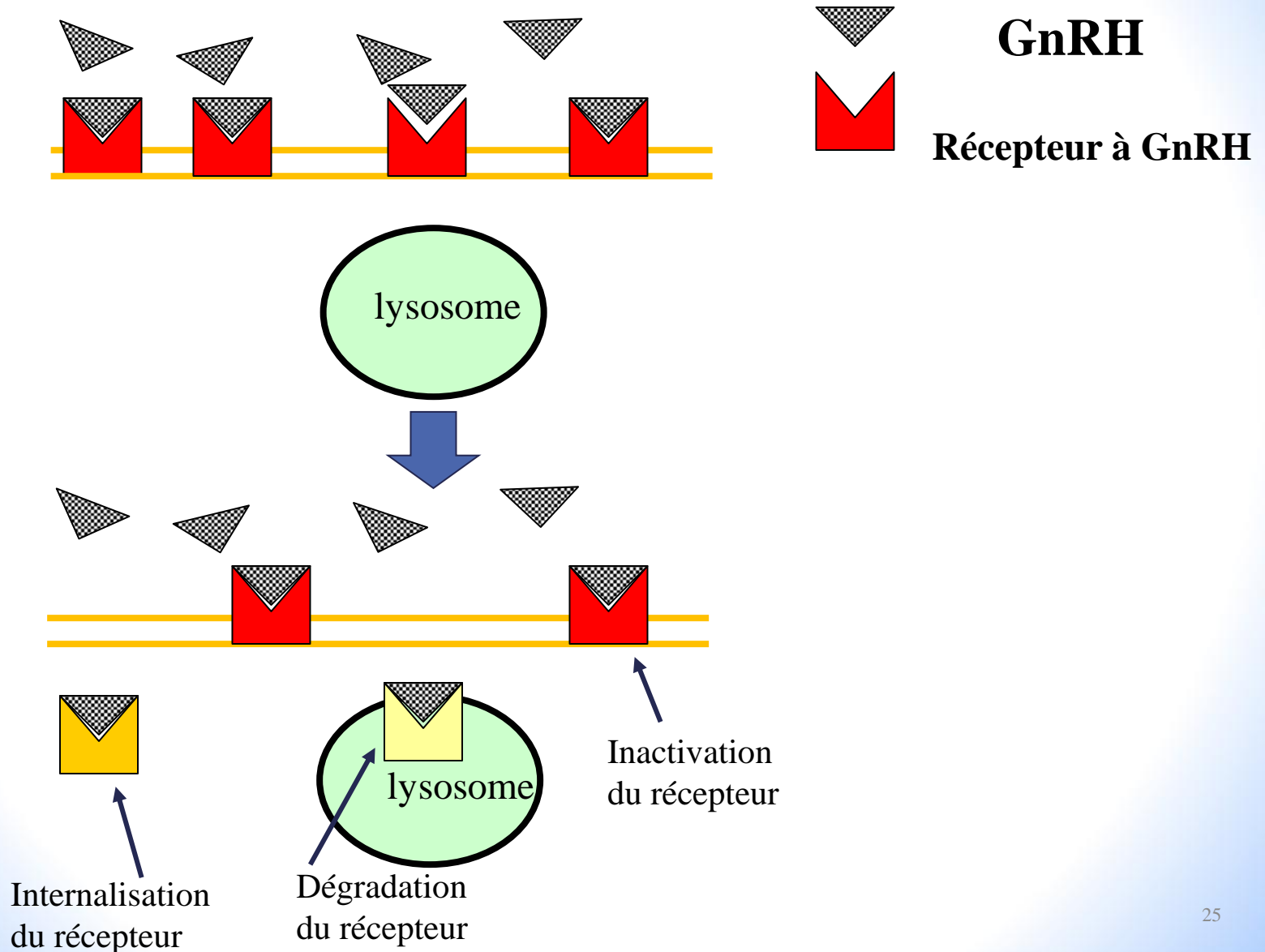
Effet d'une administration pulsatile (*hourly*) ou continue (Continuous) de *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) à des singes ovariectomisés et déficient en GnRH (lésion de l'hypothalamus) sur la sécrétion de FSH et de LH.

(from Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, et al: Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone, *Science* 202:631–633, Copyright 1978 by the American Association for the Advancement of Science.)

GnRH (gonadotropin releasing hormone) Récepteur et voie de signalisation



Régulation-en-baisse des récepteurs à GnRH (désensibilisation)



Actions:

FSH et LH agissent sur les gonades

➤ FSH agit sur les ovaires:

- croissance et maturation du follicule
- augmentation du nombre de récepteurs de la LH (action permissive)

ou sur les testicules:

- stimulation de la spermatogenèse

➤ LH agit sur les ovaires :

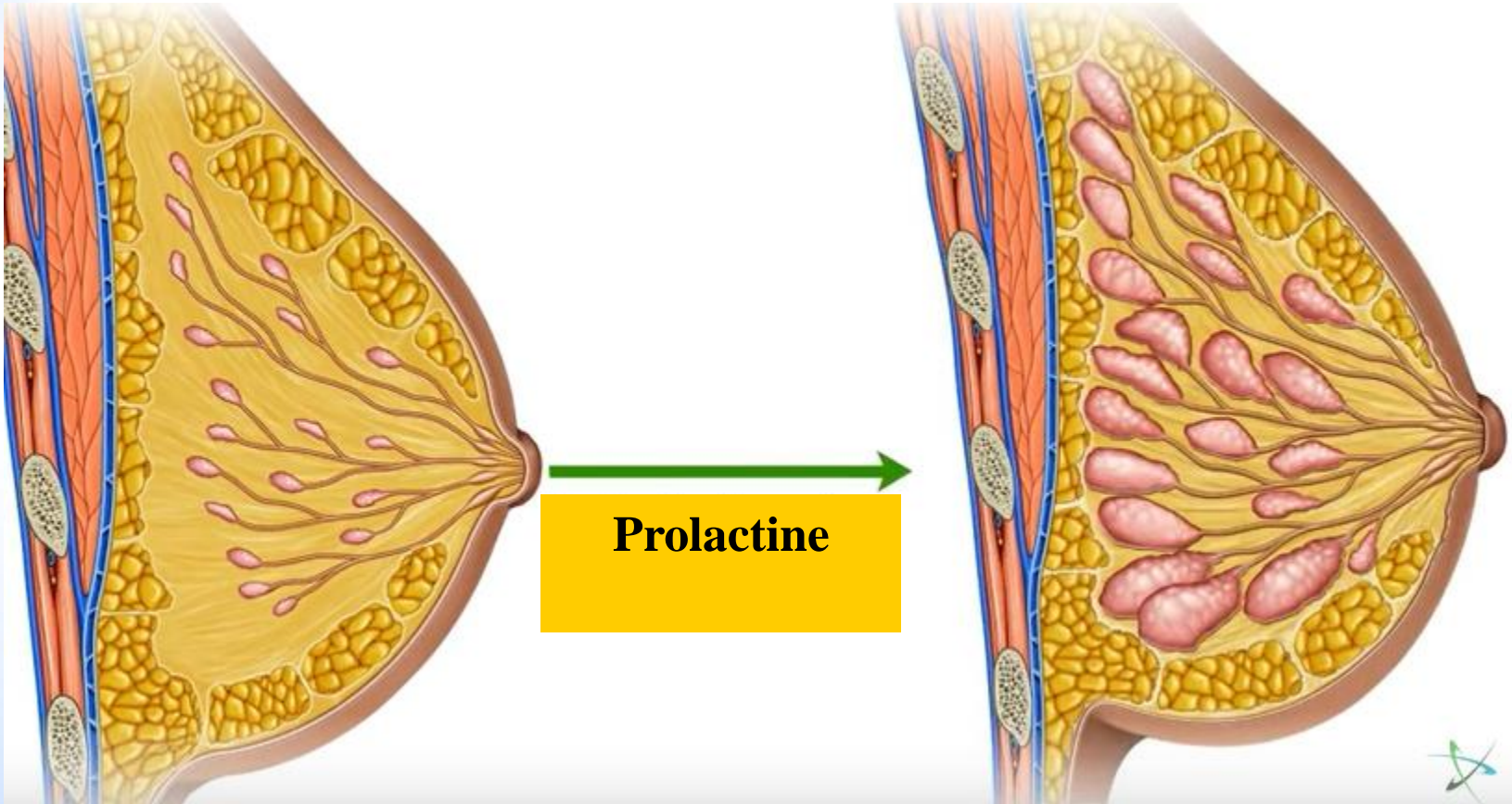
- production de progestérone, des androgènes (précurseurs des œstrogènes)
- en synergie avec la FSH, production des œstrogènes

ou sur testicules :

- production de testostérone

III-5-e. Prolactine

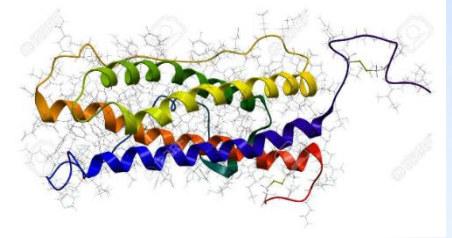
Dans les années 1920: injection des extraits de l'hypophyse aux lapines
→ production du lait (lactogénèse)



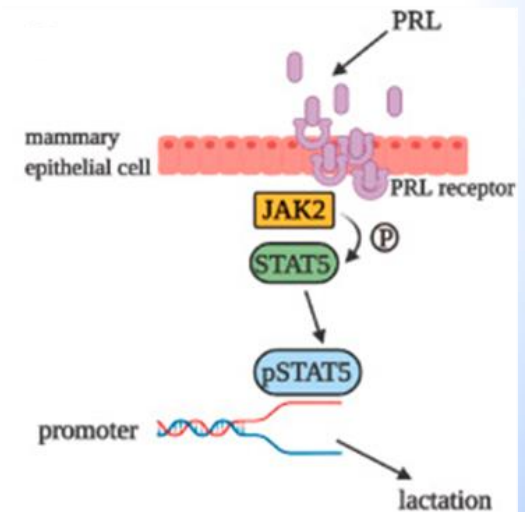
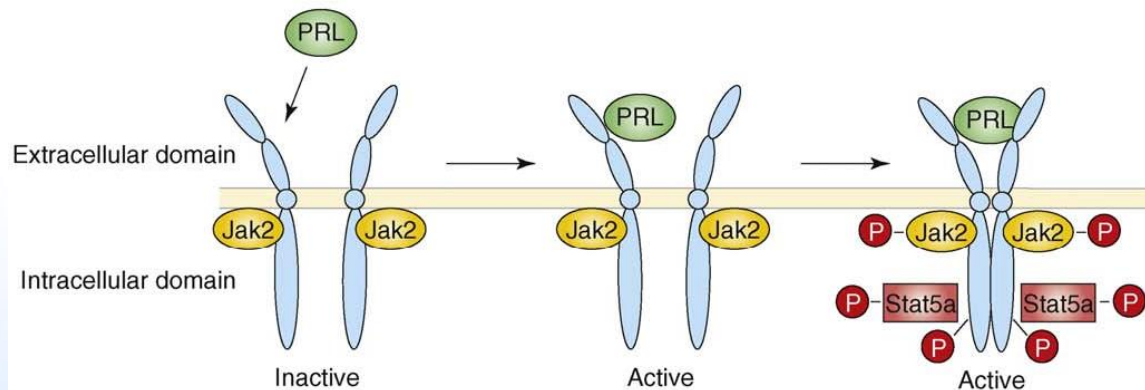
III-5-e. Prolactine

➤ Structure:

- une chaîne de 199 acides aminés, 3 ponts S-S, 23 kDa
- homologie avec la GH
- précurseur : prohormone 40-50 kDa
- concentration plasmatique: (5 à 15 $\mu\text{g/l}$)

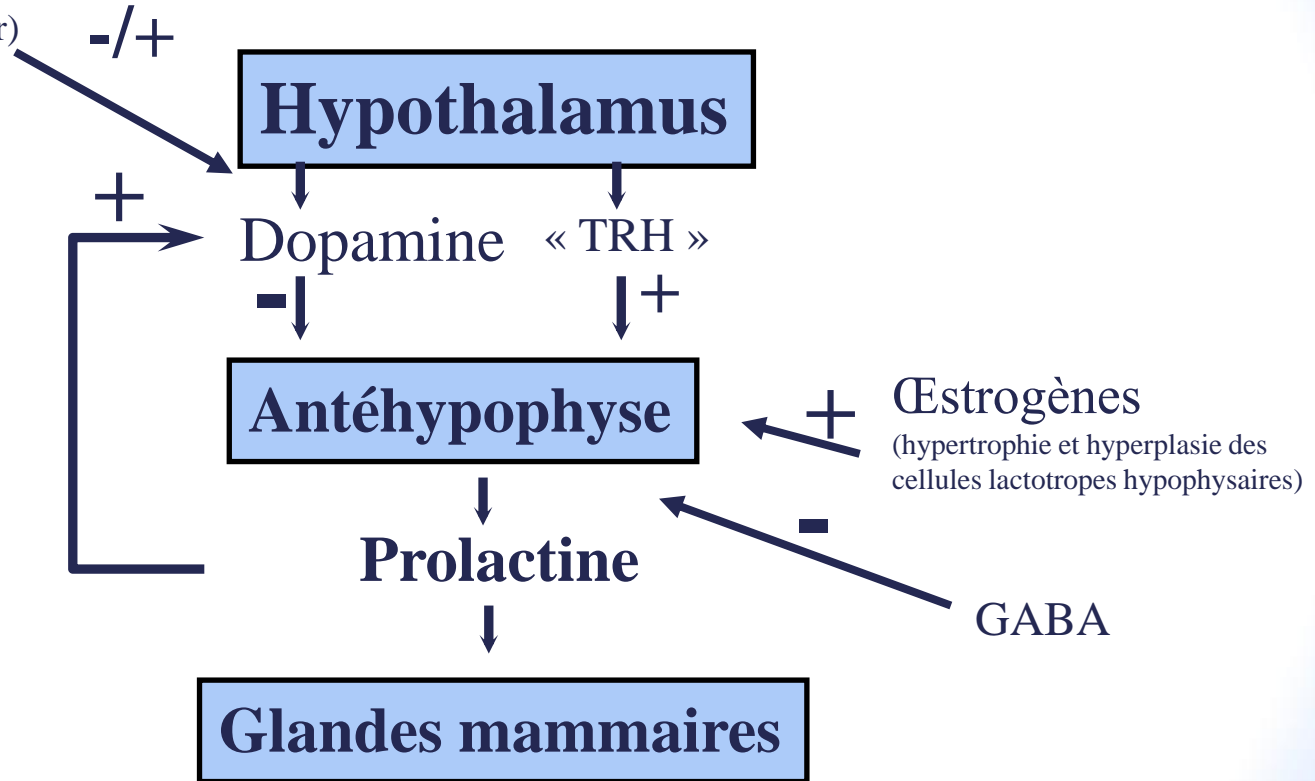


➤ Récepteurs: homologie avec le récepteur de GH



➤ **Sécrétion: PRL** sous contrôle de l'hypothalamus
Contrôle **inhibiteur!** (sécrétion de dopamine)

Antagonistes et agonistes
dopaminergiques
(neuroleptiques, Alzheimer)



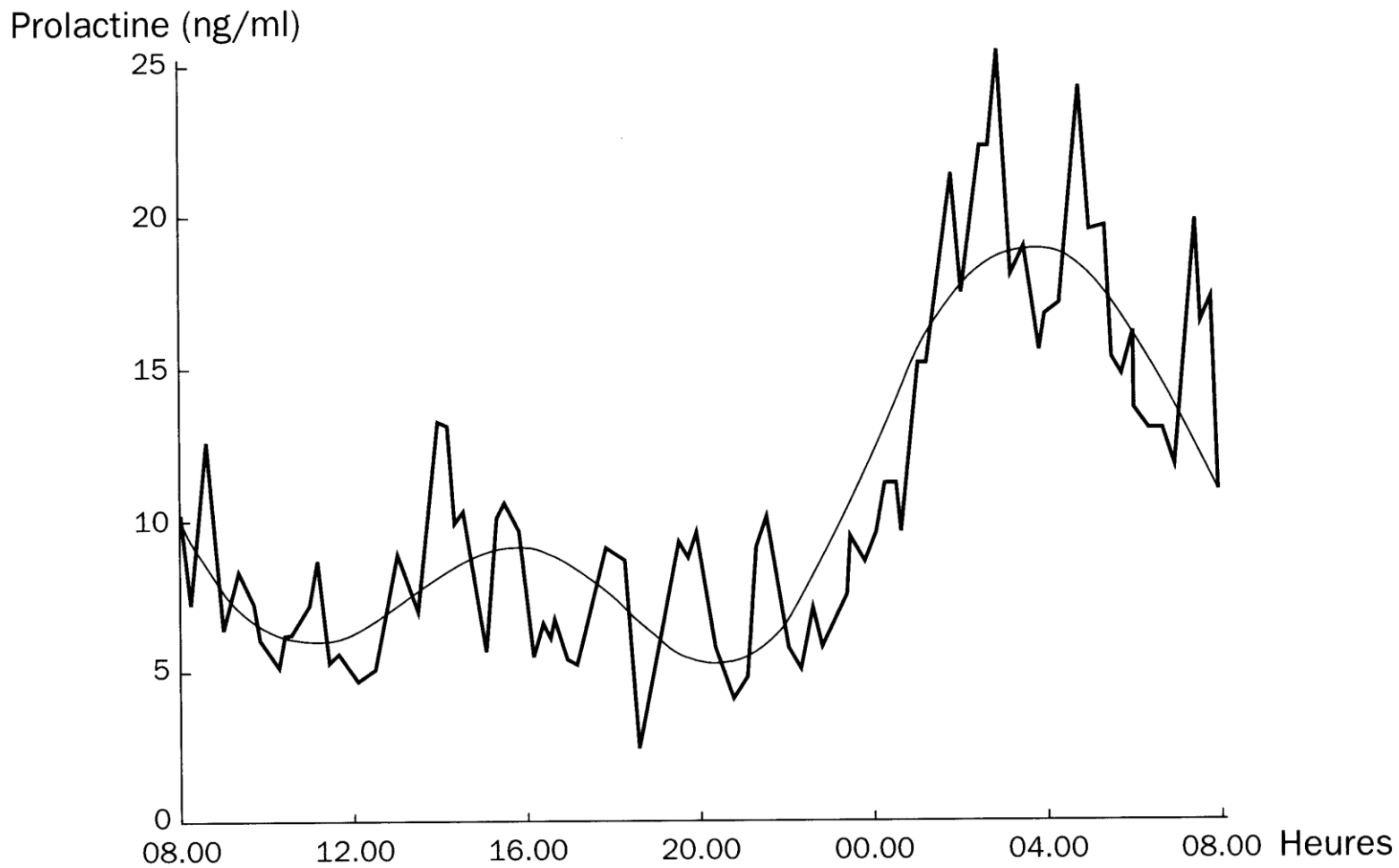
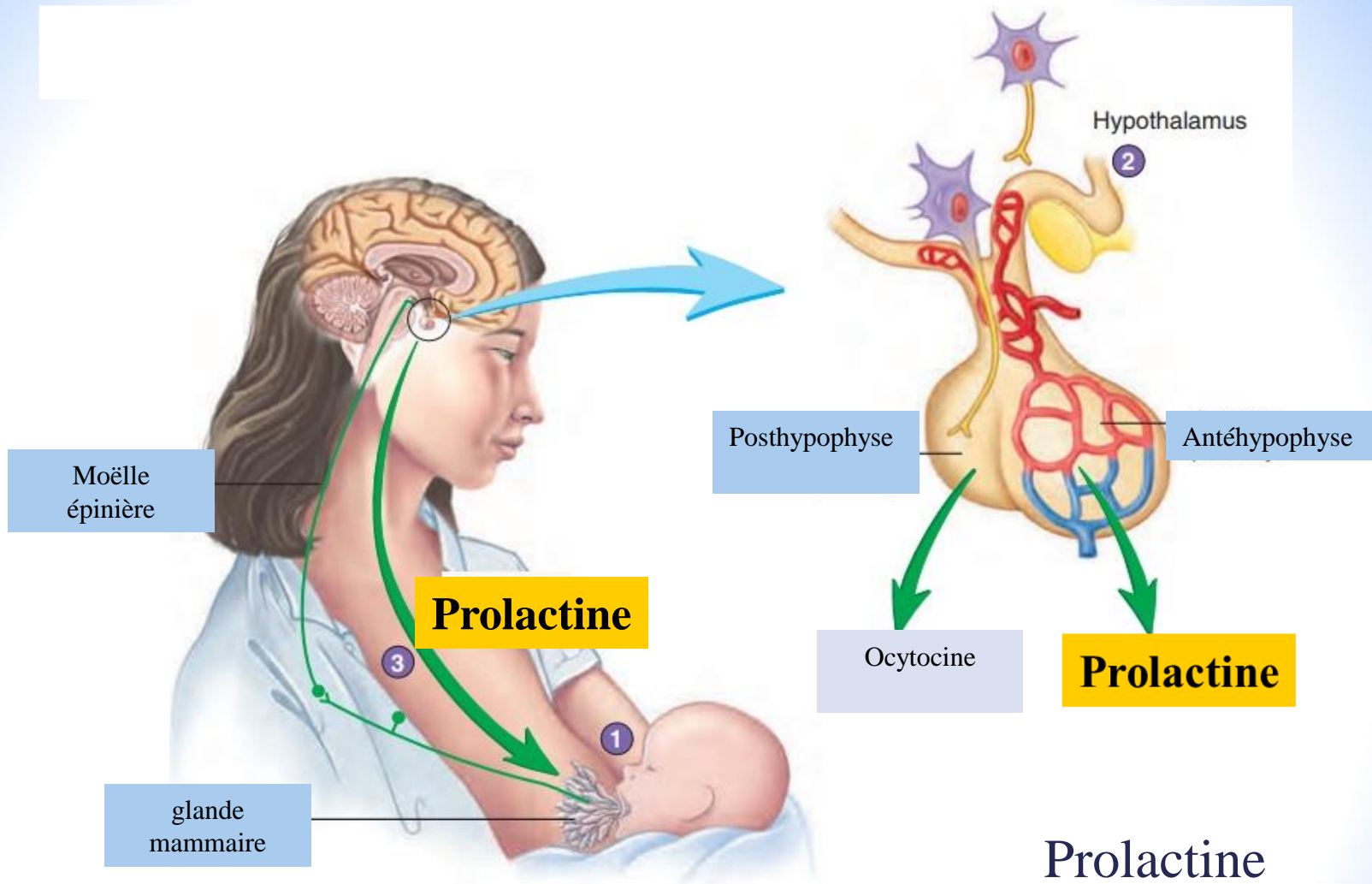


Figure 4.8 - Variations nyctémérales de la prolactine sérique
(d'après Buvat et Buvat-Herbaut, 1982)



Succion du mamelon
stimule la sécrétion
de la prolactine en inhibant
la sécrétion de dopamine

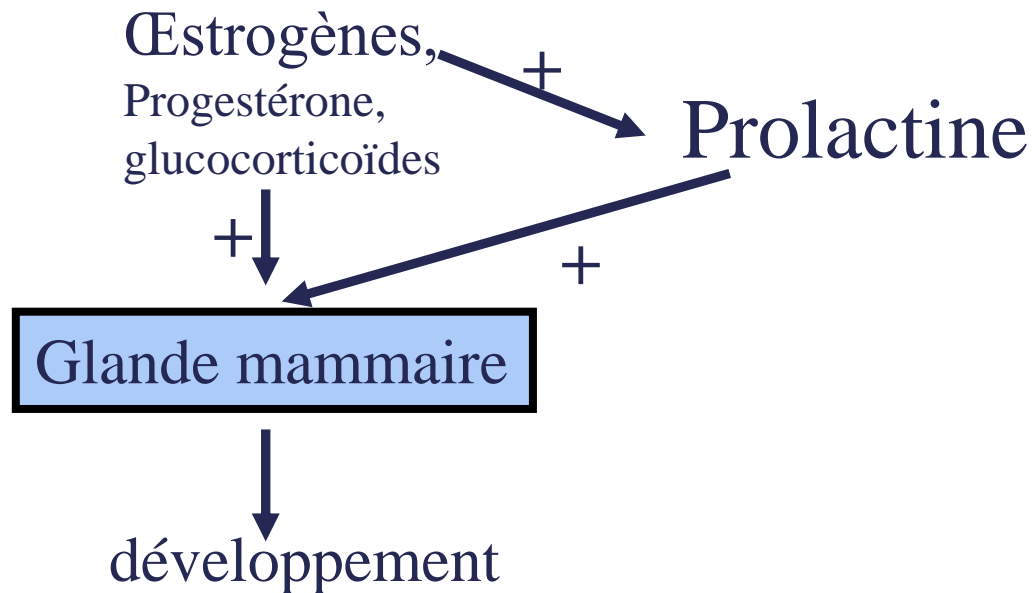
Prolactine
stimule la
synthèse
du lait

Actions principales de la prolactine

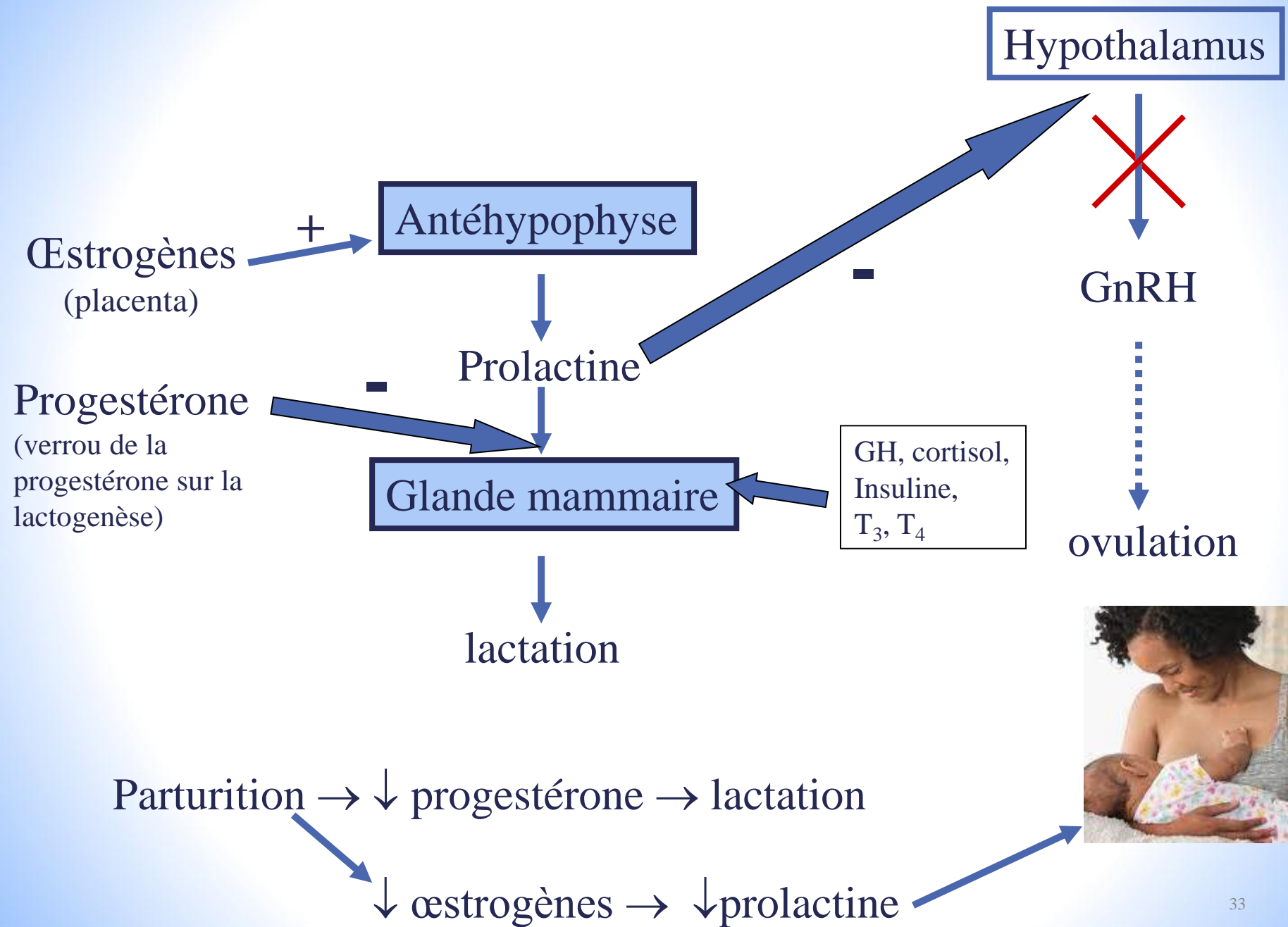
- Développement de la glande mammaire
- Lactogenèse

2 étapes:

-1. Puberté

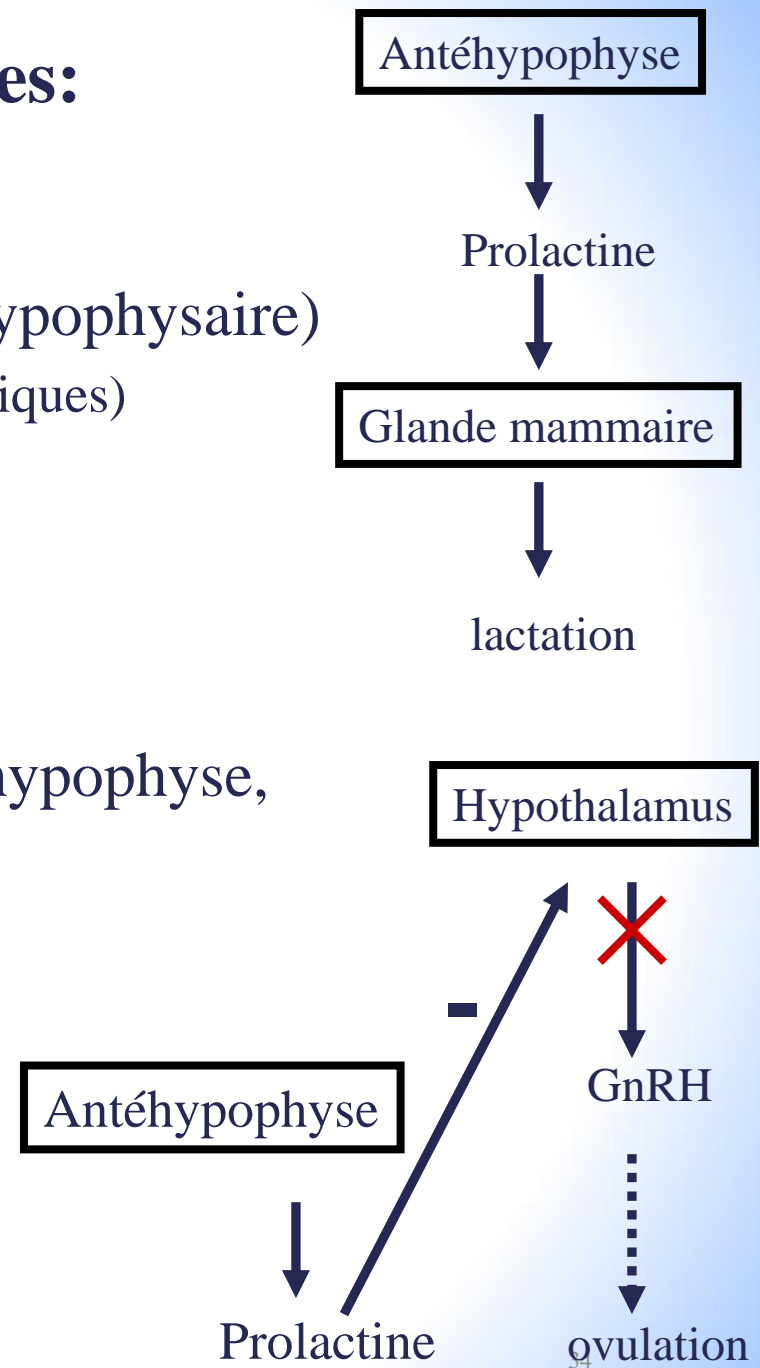


2. Rôle de la prolactine avant et après la parturition:



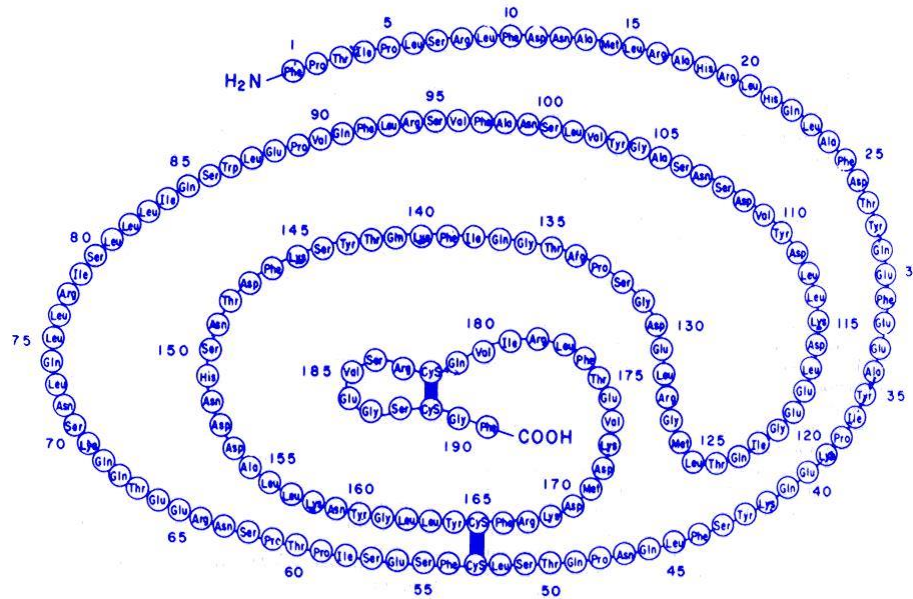
Aspects physiopathologiques:

- hypoprolactinémie (cause: insuffisance hypophysaire)
 - absence d'allaitement (agonistes dopaminergiques)
- hyperprolactinémie (causes: tumeur de l'hypophyse, antagonistes dopaminergiques)
 - galactorrhée (sécrétion excessive de lait)
 - manque d'ovulation, aménorrhée



•III-5-f. Hormone de croissance (GH, *Growth Hormone*)

- Hormone de 22 kDa, composée d'une chaîne peptidique 191 acides aminés 2 ponts disulfures avec deux ponts disulfures intracaténaires (similitudes avec PRL et HPL)



Double action: sur métabolismes et croissance des os et tissus mous

Effets indirects de la GH via IGF-1

