

Bases d'endocrinologie, système hypothalamo-hypophysaire :

Généralité sur le système endocrinien :

Il s'agit de l'un des principaux **système de communication** de l'organisme.
Il est constitué de tous les tissus qui produisent des hormones : **glandes endocrines bien individualisées** (thyroïde), **cellules disséminées dans un organe** (cellules neuroendocrines de l'intestin) et les **structures neuronales** (hypothalamus et post-hypophyse).

Les hormones :

Définition :

Il s'agit de **messagers chimiques**. Elles sont produites par des cellules endocrines en réponse à des stimuli de tous ordres et sont sécrétées dans le milieu intérieur. Elles ont une action locale : **autocrine** et **paracrine** ou une **action systémique**. Elles agissent sur des cellules au niveau de récepteurs spécifiques.

Caractéristiques :

Elles peuvent être dérivées d'**acides aminés** comme par exemple T4, adrénaline ou dopamine dérivés de la tyrosine.

Elles peuvent aussi provenir de **peptides et protéines**. Ces hormones sont alors synthétisées par une **préprohormone**. Clivage du peptide signal en **prohormone**. Stockage et maturation dans des vésicules issues de l'appareil de Golgi : en général par clivage protéolytique aux extrémités. Libération de l'hormone et des autres peptides par **exocytose**.

Cas particulier : insuline = coupure interne qui va faire apparaître 2 peptides (structure bicaténaire) avec libération d'un peptide C, TRH : proTRH = pentamère, POMC : propolypeptide = libération de 4 à 5 peptides différents au cours du clivage en fonction du tissu.

Les **stéroïdes** sont synthétisés à partir du **cholestérol** par une action des CYP450 et des enzymes du réticulum. Synthèse dans le foie et corticosurrénale. On distingue :

- **minéralocorticoïdes** (aldostérone)
- **glucocorticoïdes** (cortisol)
- **stéroïdes sexuels** : androgènes (testostérone), oestrogènes (estradiol), progestérone.

Ils ne sont pas stockés et sont libérés par diffusion. Possibilités d'inter-conversion ultérieures (pro-hormones) après leur sécrétion.

Transport :

Peptides et catécholamines sont **hydrosolubles**.

Pour un grand nombre d'hormones : **liaison à des protéines vectrices** :

- GHBP et IGFBP
- CBG, SBG : majorité des stéroïdes
- transthyrétine (préalbumine) : hormones thyroïdiennes
- albumine

Seules les **formes libres actives peuvent être transportées** car elles peuvent diffuser pour gagner les cellules cibles.

- permet la distribution des molécules lipophiles
- protection contre l'élimination urinaire et la dégradation

- régulation de la concentration d'hormone libre

Métabolisme et élimination :

Élimination rapide des hormones après action.

Excrétion/métabolisme par le **foie, les reins et/ou les cellules cibles** :

- hormones polypeptidiques : internalisation du complexe hormone-récepteur et dégradation
- hormones thyroïdiennes : désiodases
- stéroïdes : hydroxylation et conjugaison

½ vie variable : quelques minutes (catécholamines, hormones peptidiques) à quelques jours (T4).

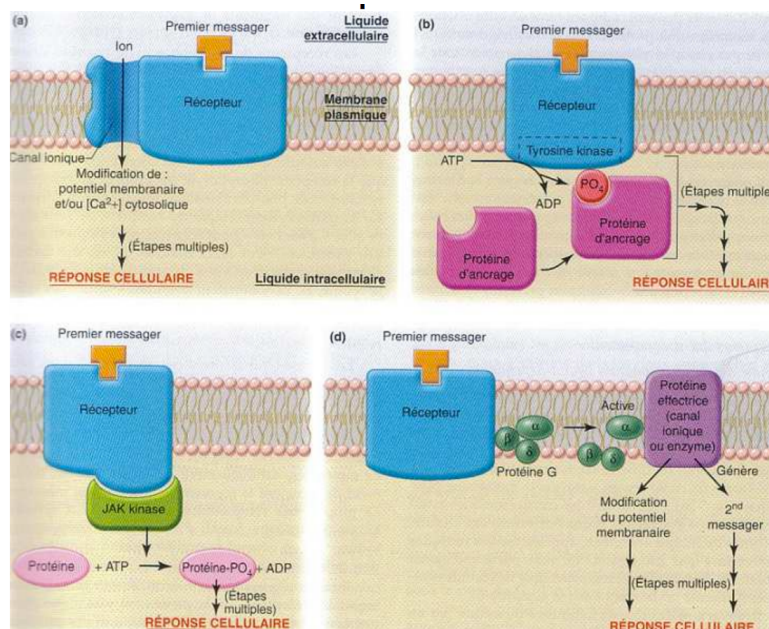
Les récepteurs :

Spécificité : un récepteur pour une hormone mais ils peuvent fixer d'autres hormones aussi.

Affinité élevée. Nombre variable (1000 à 100 000/cellule). **Réponse maximale pour une fraction des récepteurs occupée.**

Modes d'action des hormones :

Hormones à récepteurs membranaires :



Après fixation sur des récepteurs membranaires, on peut avoir :

- **ouverture canal ionique**
- **acquisition d'une activité enzymatique** = phosphorylation... (insuline)
- **activation d'une enzyme** (hormone de croissance)
- **associé à des protéines G**, agissant sur des autres cibles (glucagon)

Hormones à récepteurs intracellulaires :

Présent dans le cytoplasme sous la forme de complexe multiprotéique et associé à des **protéines chaperonnes**.

Complexe va passer dans le noyau de la cellule, se **fixer sur l'ADN** pour **réguler l'activité des gènes**.

Facteurs de contrôle de la sécrétion :

Rythmicité de la sécrétion :

- rythme **ultradien** = très fréquemment sécrétion en courtes salves
- rythme **circadien** = variations cycliques de l'activité des voies nerveuses régulatrices au cours de la journée (cortisol, testostérone..)

- rythme **circannuel** = variation avec les saisons (vitamine D)

Stimuli variés :

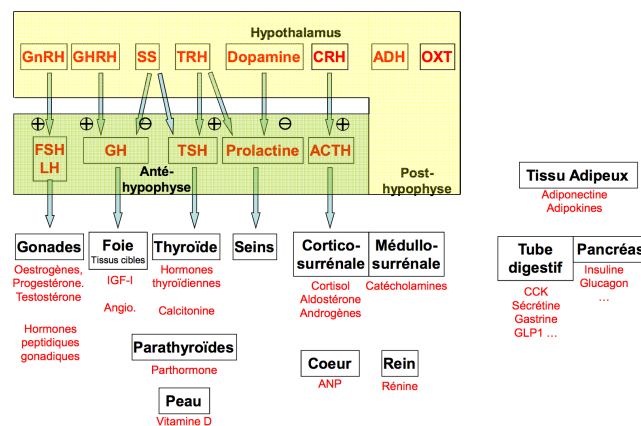
- **variations du milieu intérieur** : concentration d'ions ou de nutriments, osmolarité...
- **neurotransmetteurs**
- **autres hormones ou médiateurs**
- **facteurs mécaniques** (hormones digestives)

Contrôle de la réponse des cellules cibles :

Régulation de ses propres récepteurs ou de ceux d'autres hormones :

- changements d'**affinité/phosphorylation des récepteurs**
- changements du **nombre de récepteurs accessibles**. Régulation négative ou down-regulation et régulation positive ou up-regulation.

Principaux systèmes endocriniens :



Axe hypothalamo-hypophysaire

Au niveau de l'antéhypophyse

Plusieurs voies : **gonades, foie, thyroïde, seins, cortico-surrénale.**

Mais il y a aussi **tissu adipeux, tube digestif et pancréas...**

Axe hypothalamo-hypophysaire :

Localisation & description :

Composé de 2 parties **hypothalamus** (H) et **hypophyse** (h).

Hypothalamus constitue la base et pourtour inférieur du **3ème ventricule cérébral**. Il va du chiasma optique aux corps mamillaires.

Hypophyse est situé une **cavité de l'os sphénoïde** (selle turcique). Elle est reliée à l'hypothalamus au niveau de l'éminence médiane par l'infundibulum ou tige pituitaire (fibres nerveuses et vaisseaux sanguins).

Partie postérieure = posthypophyse ou neurohypophyse : structure neurale, partie antérieure = antéhypophyse ou adénohypophyse = glande endocrine.

Origine embryologique :

Antéhypophyse issue de l'épithélium ectodermique de la cavité buccale primitive (stomodeum).

Posthypophyse issue d'une évagination ventrale du plancher du neuroépithélium du diencéphale.

Hypothalamus :

Il s'agit d'un **centre d'intégration des informations**. A ce niveau, BHE est relativement perméable.

Il **agit sur l'hypophyse** (rôle neuro-endocrinien) et le **SNV** (autonome).

Il permet la **régulation du métabolisme : homéostasie et comportement**.

Cellules neuroendocrines :

Ce sont des cellules capables de **libérer leurs neuromédiateurs dans la circulation sanguine**.

Activité de neurosécrétion : axone se terminant au voisinage de vaisseaux sanguins et libération des médiateurs contenus dans des vésicules de sécrétion par exocytose.

Axones avec de nombreuses interconnexions avec d'autres cellules neurosécrétrices, d'autres régions de l'hypothalamus, le système limbique : fonctionnement synchrone oscillant des cellules neurosécrétrices.

Cellules nerveuses :

Elles appartiennent au SNA et libèrent des neurotransmetteurs classiques.

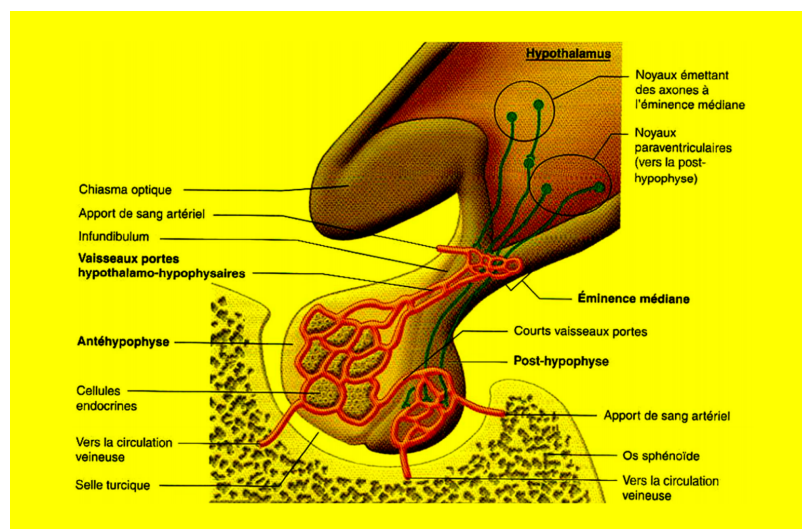
Connexions nerveuses :

Connexions avec les autres structures nerveuses cérébrales

Organes circum-ventriculaires :

Cellules épendymaires faisant fonction d'intermédiaires entre le LCR, les vaisseaux et les neurones.

Organisation :



Les **axones des neurones de l'hypothalamus se terminent au niveau de la neurohypophyse**. Connexion avec l'**antéhypophyse avec systèmes portes** (intercalés entre 2 systèmes vasculaires). 1er réseau capillaire à proximité médiane et un 2ème dans l'antéhypophyse. Contrôle de l'antéhypophyse se fait par la sécrétion dans le sang. Capillaire territoire antérieur vers posthypophyse = **anté et posthypophyses agissent entre eux**. Capillaires remontent le long de la tige pituitaire = **médiateurs hypophyses agissent sur hypothalamus**.

Terminaison des **neurones longs** dans la **posthypophyse : hormones post-hypophysaires**. Terminaison des **neurones courts** au niveau de l'éminence médiane : **hormones hypothalamiques** contrôlant la sécrétion des hormones hypophysaires.

Hormones hypothalamiques :

Sécrétion dans le réseau capillaire de l'éminence médiane.

On distingue les hormones **inductrices (libérines)** et **inhibitrices (statines)** :

- **CRH** = hormone de libération de la corticotrophine ou corticotropin releasing hormone
- **GHRH** = hormone de libération de la GH ou growth hormone releasing hormone
- **TRH** = hormone de libération de la thyrotrophine ou thyrotropin releasing hormone
- **GnRH** = hormone de libération des gonadotrophines ou gonadotropin releasing hormone
- **SS/SRIH** = somatostatine inhibiteur de la libération de GH
- **Dopamine** = inhibiteur de la libération de PRL

Hypophyse :

Neurohypophyse :

Constitué des axones des neurones des noyaux supra-optiques et paraventriculaire se terminant dans la posthypophyse.

Libération des hormones par exocytose.

Passage majoritaire dans la circulation générale.

Hormones posthypophysaires :

On distingue 2 hormones principales :

- Hormones AntiDiurétique **ADH/vasopressine** produite par le noyau supra-optique, court peptide cyclique
- **Ocytocine** produite dans le noyau para-ventriculaire, court peptide cyclique

Préprohormone :

précurseur de l'**ocytocine** = peptide signal, ocytocine, **neurophysine I**.

précurseur de l'**ADH** : peptide signal, vasopressine, **neurophysine II**, copeptine.

Neurophysine : indispensable au transport axénique des peptides.

Sécrétion :

Dépolarisation des neurones, exocytose des hormones. Sécrétion **pulsatives pour l'ocytocine, tonique pour l'ADH**. Dissociation rapide des neurophysines. $\frac{1}{2}$ vie plasmatique d'environ 10 minutes.

ADH :

Elle **augmente la volémie** (volume total sanguin) et **diminue l'osmolarité**.

3 cibles principales :

- **rein** = insertion des aquaporines dans les canaux collecteurs augmentant la perméabilité à l'eau.
- **vaisseaux** = effet vasoconstricteur
- **hypophyse** = effet local d'induction de la sécrétion d'ACTH

Il est aussi associé à la mémoire (apprentissage) et à la régulation de la température corporelle.

2 types de récepteurs à 7 domaines TM couplés à une protéine G :

- V1 : V1a vasculaire, V1b hypophysaire
- V2 : rénal

Effecteurs positifs : osmo-récepteurs centraux et périphériques, angiotensine II (volémie)

Effecteurs négatifs : volo-récepteurs cardiaques, ANP (Atrial natriuétique peptide) = détection étirement de l'oreillette droite

Ocytocine :

Elle stimule la **contraction des cellules myoépithéliales des glandes mammaires (excrétion lactée)**, elle stimule les **contractions du muscle utérin (myomètre)** au cours de l'accouchement : ne **déclenche pas le travail mais l'amplifie**. Elle joue aussi un rôle dans le **comportement** (traitement contre autisme ?, renforce l'esprit d'équipe).

La **succion du mamelon induit la sécrétion d'ocytocine** qui **active celle de prolactine et inhibe celle de LH**. Il y a aussi augmentation du réflexe de la **sécrétion d'ocytocine en réponse à la dilatation du col utérin**.

Adénohypophyse :

On distingue plusieurs hormones :

- **FSH** : hormone folliculostimulante ou folliculostimuline
- **LH** : hormone lutéinisante
- **GH** : l'hormone de croissance ou somatotropine
- **TSH** : thyrotropine ou hormone thyroïdienne ou thyroïdestimuline
- **PRL** : prolactine
- **ACTH** : hormone adrénocorticotrope ou corticotrophine ou corticostimuline

Histologie :

Cordons cellulaires anastomosés avec membrane basale + réseau capillaire fenêtré.

Cellules folliculaires sans vésicules de sécrétion, au centre des cordons : cellules chromophobes progénitrices ou précurseurs des autres cellules.

1 type de cellule produit 1 type d'hormone...

Hormones anté-hypophysaires ont pour rôle de **stimuler la sécrétion d'autres hormones et/ou effets directs**.

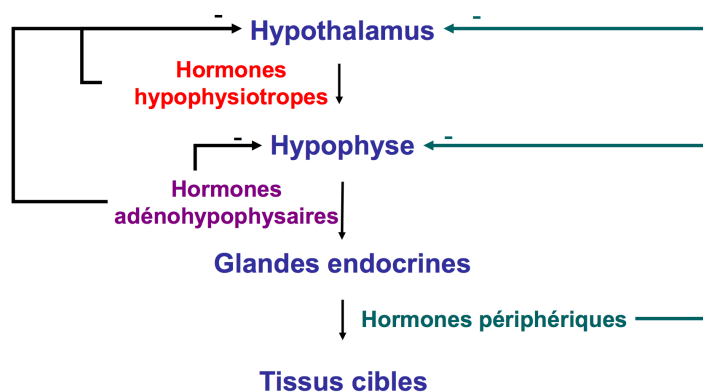
Contrôle de la sécrétion :

Hormones hypothalamiques : sécrétion dans réseau capillaire de l'émence médiane
inductrices = CRH, GHRH, TRH, GnRH et **inhibitrices** = Somatostatine, Dopamine.

Chaque cellule hypophysaire possède des récepteurs pour plusieurs hormones ou neurotransmetteurs : grande finesse de régulation.

Hormones hypophysiotropes (sauf dopamine) : premier maillon d'une chaîne de 3 hormones
(hormone hypophysiotrope/hormone anté-hypophysaire, hormone périphérique).

Régulation : contrôle nerveux et rétrocontrôles :

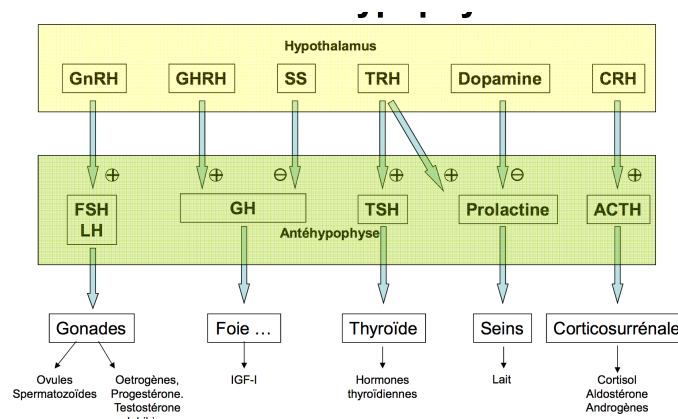


Rétrocontrôle ultra court = hormone agit sur son propre organe de production

Rétrocontrôle court = hormone adénohypophysaire agit sur hypothalamus

Rétrocontrôle long = hormones périphériques agit sur hypothalamus/hypophyse avec par exemple T3, T4 agissant sur TRH et TSH...

Commande hypothalamo-hypophysaire :



Fonction surrénalienne :

Contrôle de la production de **glucocorticoïdes** (cortisol), hormones de la réponse au stress par la corticosurrénale.

Corticolibérine (**CRH**) produite par le noyau paraventriculaire et colocalisée avec l'ADH et l'ocytocine. Sécrétion stimulée par la l'**acétylcholine (inhibiteur)** et l'**adrénaline (stimulant)**.

ACTH synthétisé sous la forme d'un précurseur proopiomélanocortine (**POMC**).

ACTH induite par le **stress**, favorise alors sécrétion de la **CRH** et de l'**ADH** qui **potentialise les effets de la CRH**.

ACTH induit la **synthèse de glucocorticoïdes** par la corticosurrénale et **effet trophique à long terme**.

Rétrocontrôle négatif :

Effet **inhibiteur des glucocorticoïdes** sur l'**H** et l'**h**.

Réponse au stress :

Activation antéhypophysaire : **ACTH = stimulation sécrétion glucocorticoïde/minéralcorticoïdes** pour améliorer le système cardiovasculaire.

Médullosurrénale va libérer catécholamines dont surtout l'**adrénaline**.

Axe somatotrope :

Production d'**hormone de croissance GH** agissant de manière **directe ou indirecte via l'IGF1** sur la **croissance et le métabolisme**. GH stimule la production d'**IGF1** par les cellules musculaires.

GH libère substrat énergétique, IGF1 utilise ces substrats.

Régulation de la sécrétion :

Hypothalamus production d'un inhibiteur : la **somatostatine** et d'un inducteur : **GnRH**.

Hypophyse production d'hormone de croissance GH.

Rythmes de sécrétion :

Production GH dans la nuit. Essentielle de la production de GH se fait pendant l'**enfance et l'adolescence**.

Insulin-like growth factors :

IGF I et II ont 50% d'homologie avec la pro-insuline. Ils sont synthétisés **principalement par le foie** mais également par les muscles.

Rétrocontrôle :

Ghréline = provoque la recherche des aliments

Effets physiologiques :

Prolifération (GH et IGF-I) et différenciation cellulaire (IGF-I)

Croissance : défaut = nanisme, excès = acromégalie (GH et IGF-I)

Métabolisme : protidique anabolisme (GH et IGF-I), glucides et lipides : effets diabétogènes de la GH et effets insuliniques de l'IGF-I

Rétention d'eau et d'électrolytes (GH)

Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien :

Contrôle de la production des **hormones thyroïdiennes (T4)** par la thyroïde.

Régulation de la sécrétion :

Hypothalamus avec **TRH** produit par les noyaux paraventriculaires en réponse au **froid et stress** par les voies alpha noradrénergiques et inhibée par les voies dopaminergiques et sérotoninergiques.

Rythme circadien.

Hypophyse avec **TSH**

Rétrocontrôle :

Somatostatine : effet inhibiteur **direct** sur l'hypophyse et **indirect** en diminuant la production de TRH.

Rétrocontrôle négatif par T3 et T4 qui **augmentent** la sécrétion de somatostatine et **diminuent** celle de TSH.

Effets physiologiques :

TSH a 2 cibles :

- **thyroïde** : activation de toutes les étapes de la **synthèse des hormones thyroïdiennes** et **effet trophique** (goitre)
- **tissu adipeux** : effet **lipolytique**

Hormones thyroïdiennes :

- **croissance et différenciation**
- **métabolisme énergétique de base**