



Université Farhet Abbas – Sétif 1
Faculté de médecine
Département de médecine
Laboratoire de Physiologie Clinique

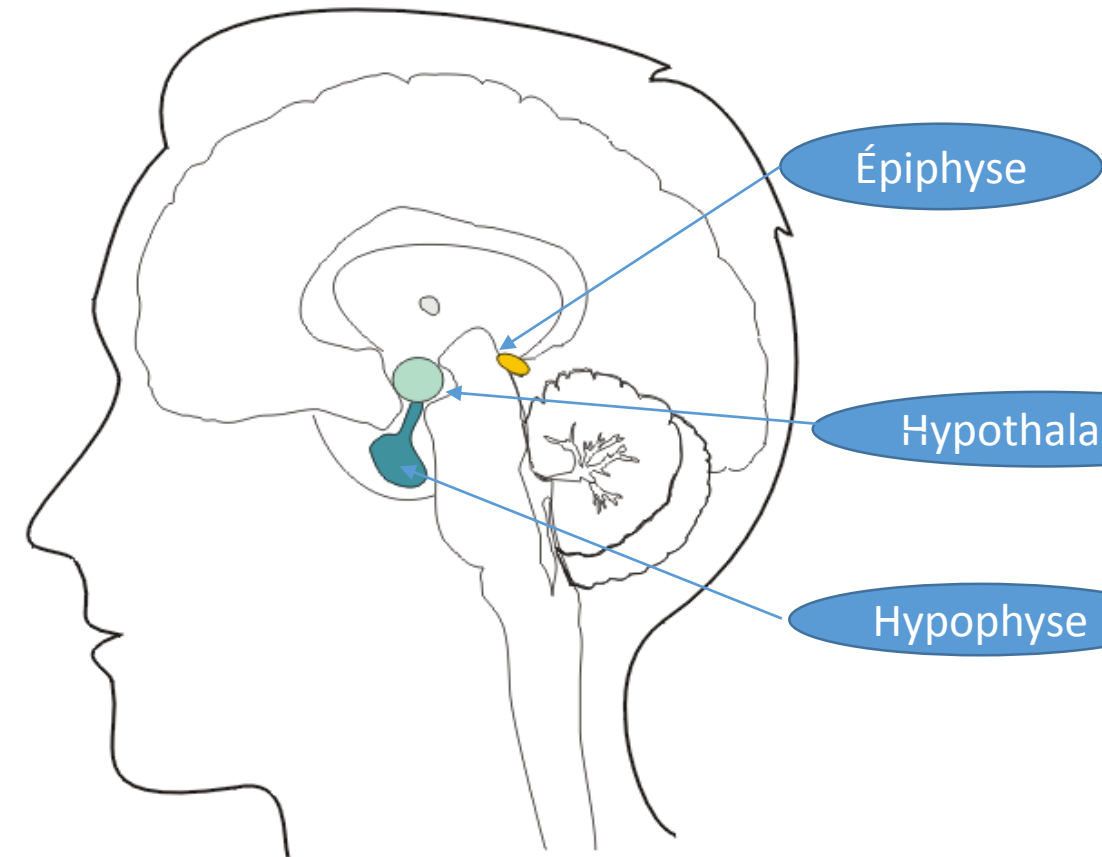
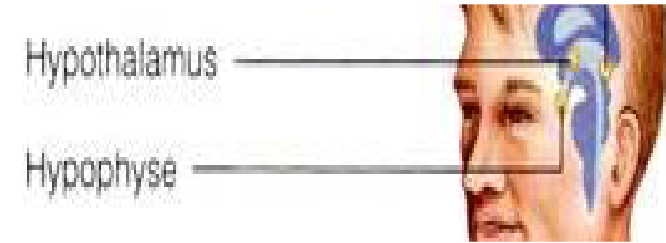
Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Dr. H.Bouchiha

Physiologie clinique explorations fonctionnelles métaboliques et
Nutrition

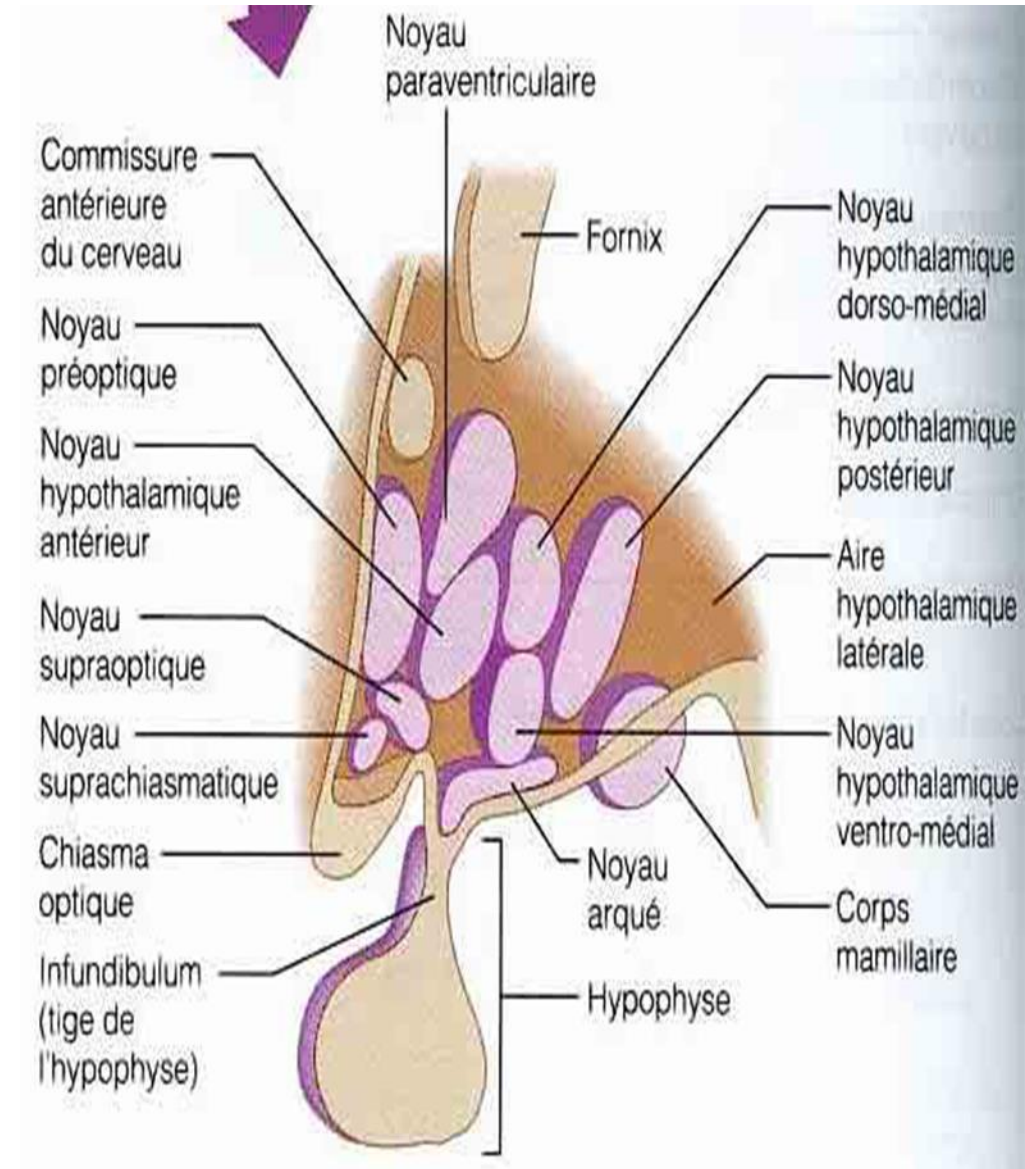
I. Anatomie Fonctionnelle:

- L'hypothalamus est situé dans le diencephale et forme le plancher du troisième ventricule.
- Il est limité en avant par le chiasma optique et en arrière par les corps mamillaires.
- D'un poids approximatif de 4 g.



A. Hypothalamus

- L'hypothalamus: Constitué de cellules neurosécrétoires associées pour former des noyaux regroupés en deux systèmes :
 - Système magnocellulaire: Noyaux supraoptiques et paraventriculaire sécrètent l'ocytocine et l'ADH.
 - Système Parvocellulaire: Plusieurs noyaux : noyaux Arqué, les noyaux de l'aire préoptique.



- Ces neurones envoient des projections aux contact des capillaires du plexus porte primaire et secrètent les neurohormones et envoient aussi des projections au centres du système nerveux autonome, aux centre de la réticulée et le tronc cérébral.
- Ces afférences sont les supports anatomiques du contrôle nerveux des fonctions hypothalamiques.

A. Le rôle de l'hypothalamus:

- On trouve dans l'hypothalamus :
 - Un centre de contrôle nerveux sympathique et parasympathique.
 - Le centre régulateur de la faim et de la satiété sensible aux variations de la glycémie.
 - Des récepteurs sensibles à l'osmolarité du sang par l'intermédiaire desquels sont modulés la soif et la diurèse.
 - Des récepteurs thermiques.
 - Des neurones sécrétoires pouvant transmettre des influx nerveux et synthétiser et libérer des hormones.
 - ** Neurones sécrétoires producteurs d'hormones neurohypophysaires.
 - ** Neurones sécrétoires producteurs d'hormones de libération (Releasing Hormon) qui vont stimuler une sécrétion hypophysaire ou des hormones d'inhibition (IH ou IF : Inhibiting) qui vont bloquer une sécrétion hypophysaire.

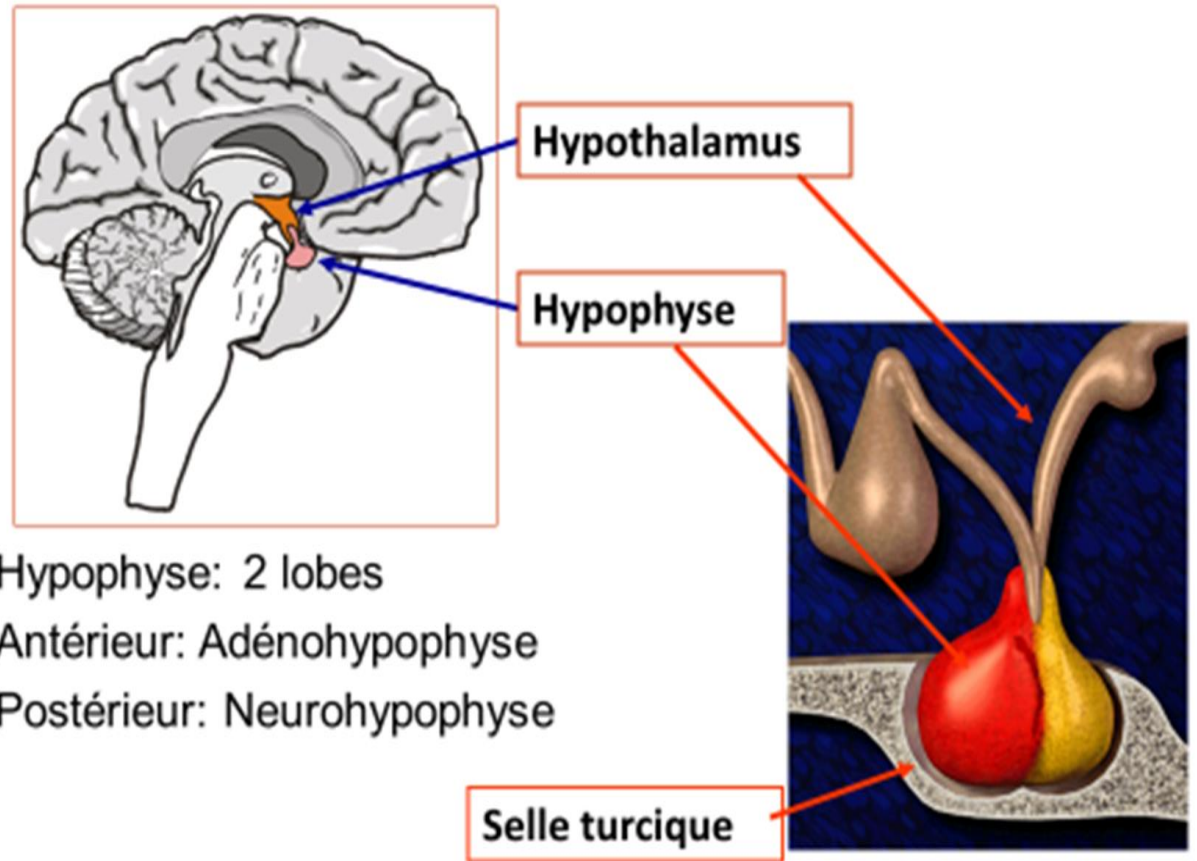
- L'hypothalamus est le lieu d'intégration des systèmes nerveux et endocriniens.
- Il reçoit des informations, les analyse et met en place une réponse hormonale adaptée.
- Donc il intervient pour intégrer les réponses motrices viscérales et somatiques , en fonction des besoins du cerveau ,constitue une véritable horloge interne.

B. Hypophyse

- Elle peut être considérée comme l'une des glandes endocrines les plus importantes :
 - par le nombre des hormones qu'elle sécrète .
 - par la variété des activités biologiques qu'elle contrôle.

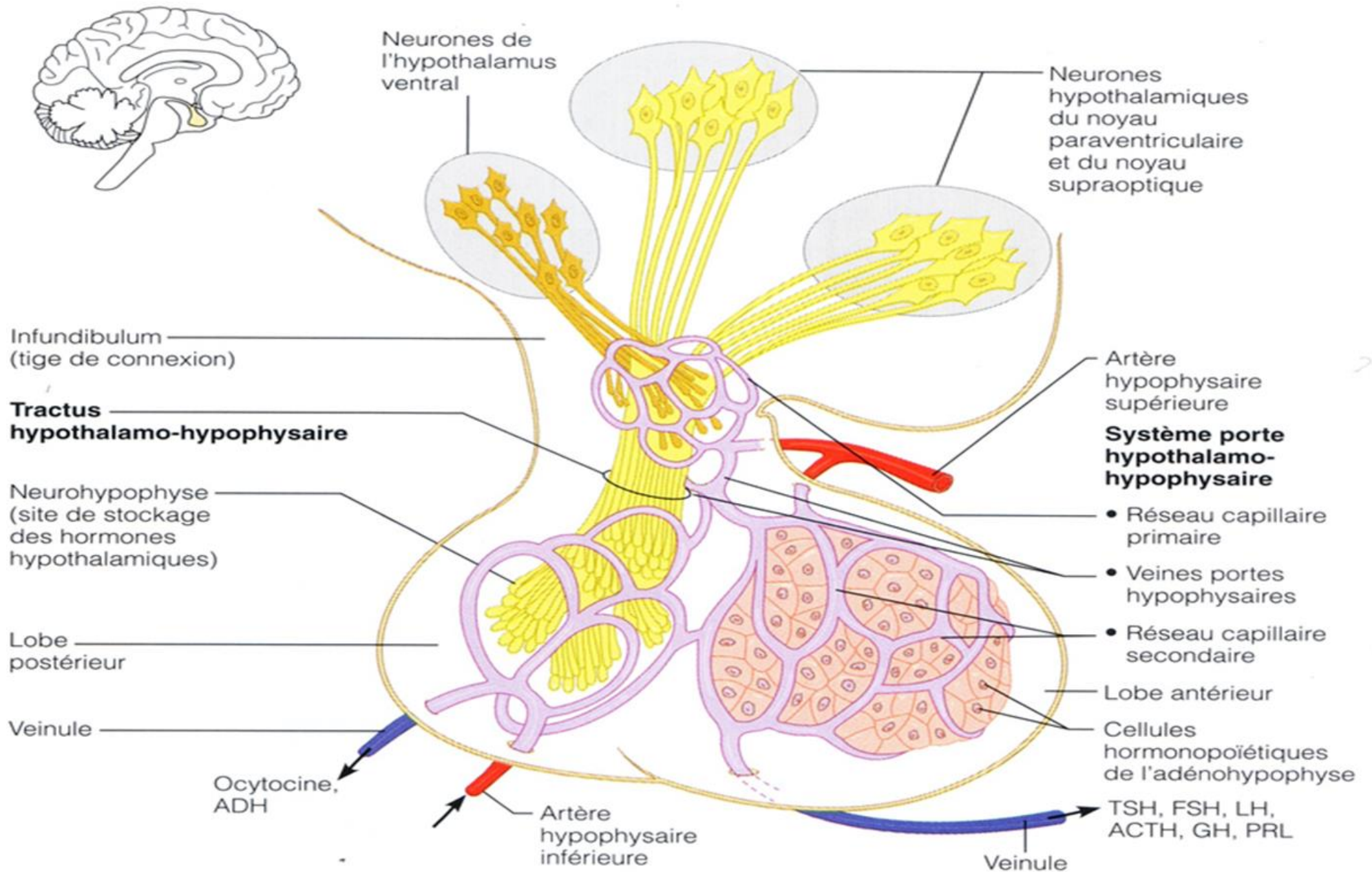
- L'hypophyse ou la glande pituitaire : se loge dans une cavité osseuse (celle turcique) .
- Une tige appelée infundibulum ou tige pituitaire contenant des fibres nerveuses et des petits vaisseaux sanguins relie l'hypophyse à l'hypothalamus.
- Pèse 600 mg , 13 mm de large, 6 à 9 mm de hauteur et 9 mm d'épaisseur .

- Composée de 2 parties(lobes) distinctes:
- Lobe antérieur: l'adéno-hypophyse ou antéhypophyse.
- Lobe postérieur : la neurohypophyse ou posthypophyse.



Tige pituitaire et système porte

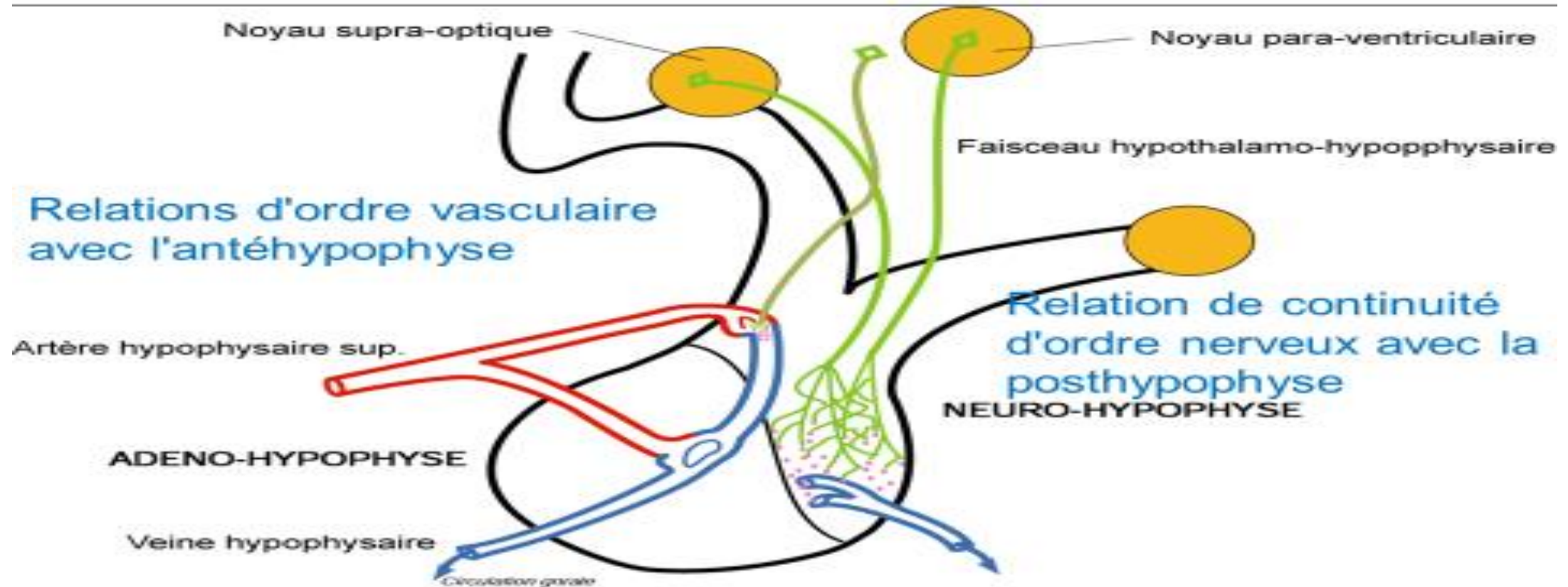
- Tige pituitaire :Structure neurovasculaire qui relie l'hypothalamus à l'anté et la post hypophyse.
- Le sang circule dans un réseau cap primaire , puis secondaire par l'intermédiaire d'un vaisseau qui les réunit qu'on appelle vaisseau porte
- C'est le système porte hypothalamo-hypophysaire qui assure la vascularisation de l'anté-hypophyse.

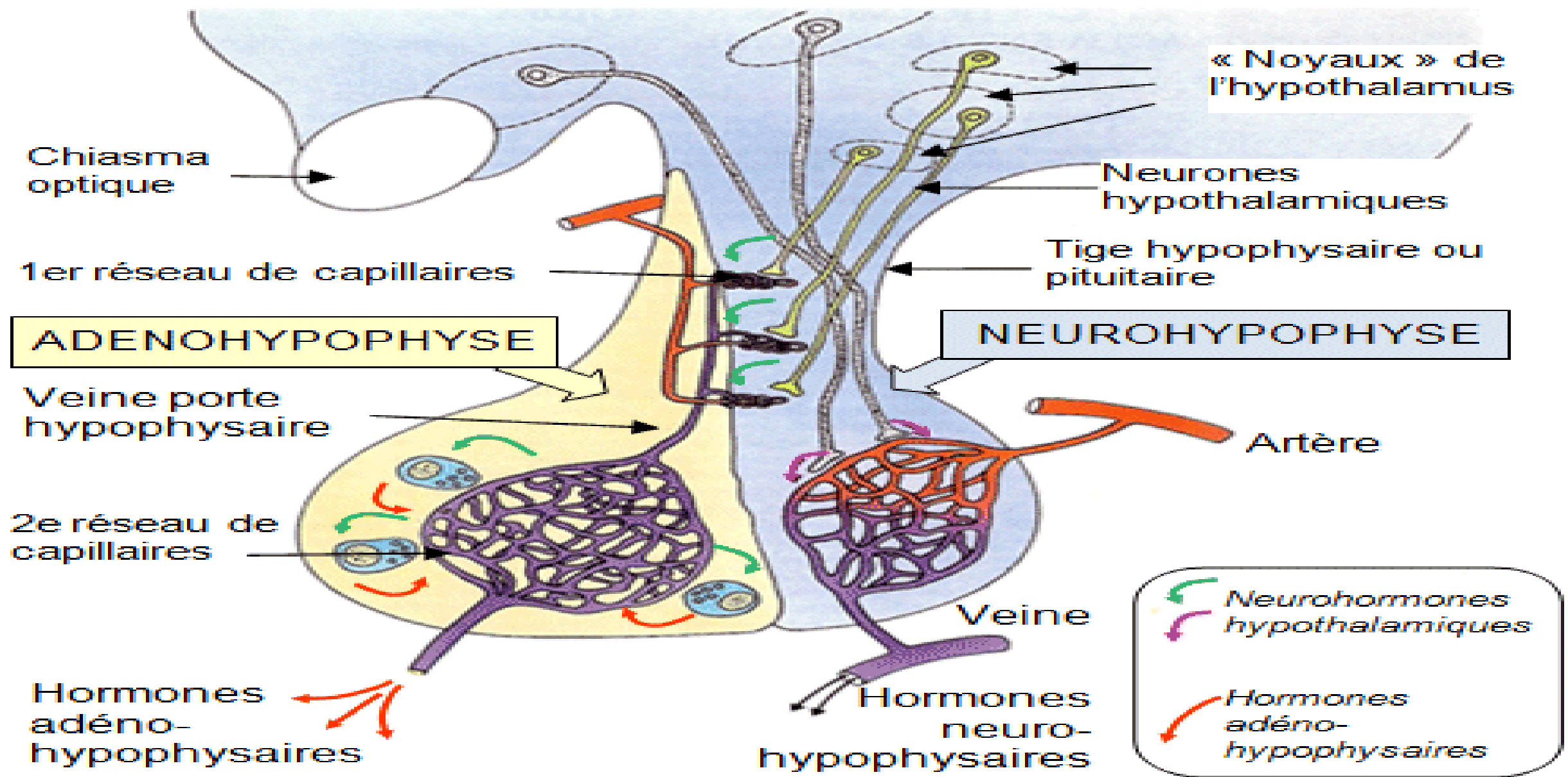


C. Axe hypothalamo-hypophysaire

- Les relations anatomiques et fonctionnelles entre l'hypothalamus et l'hypophyse sont si étroites qu'on parle couramment d'axe hypothalamo-hypophysaire.
- Axe hypothalamo-hypophysaire désigne l'ensemble des relations qui s'établissent entre l'hypothalamus et l'hypophyse.
- Ces relations sont de 2 types
 - Relations d'ordre vasculaire avec l'antéhypophyse
 - Relation de continuité d'ordre nerveux avec la posthypophyse

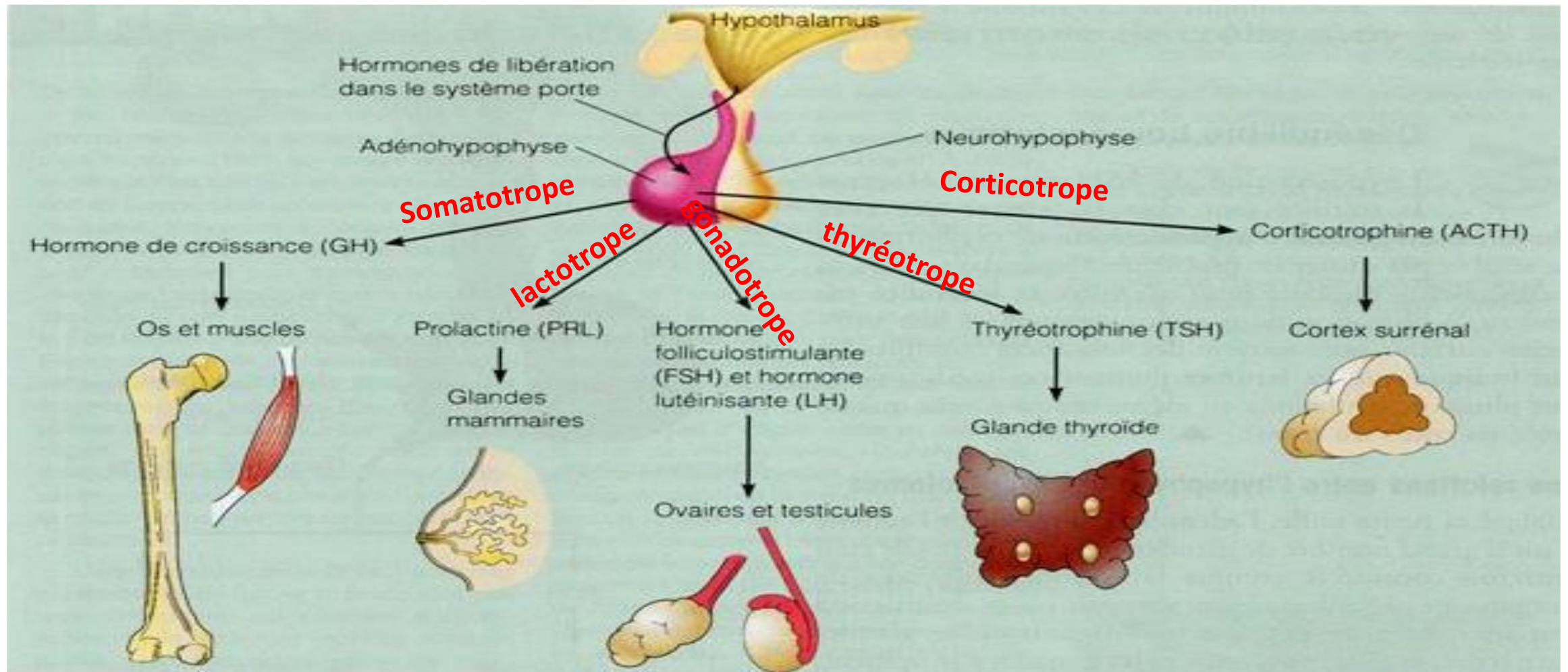
C. Axe hypothalamo-hypophysaire:



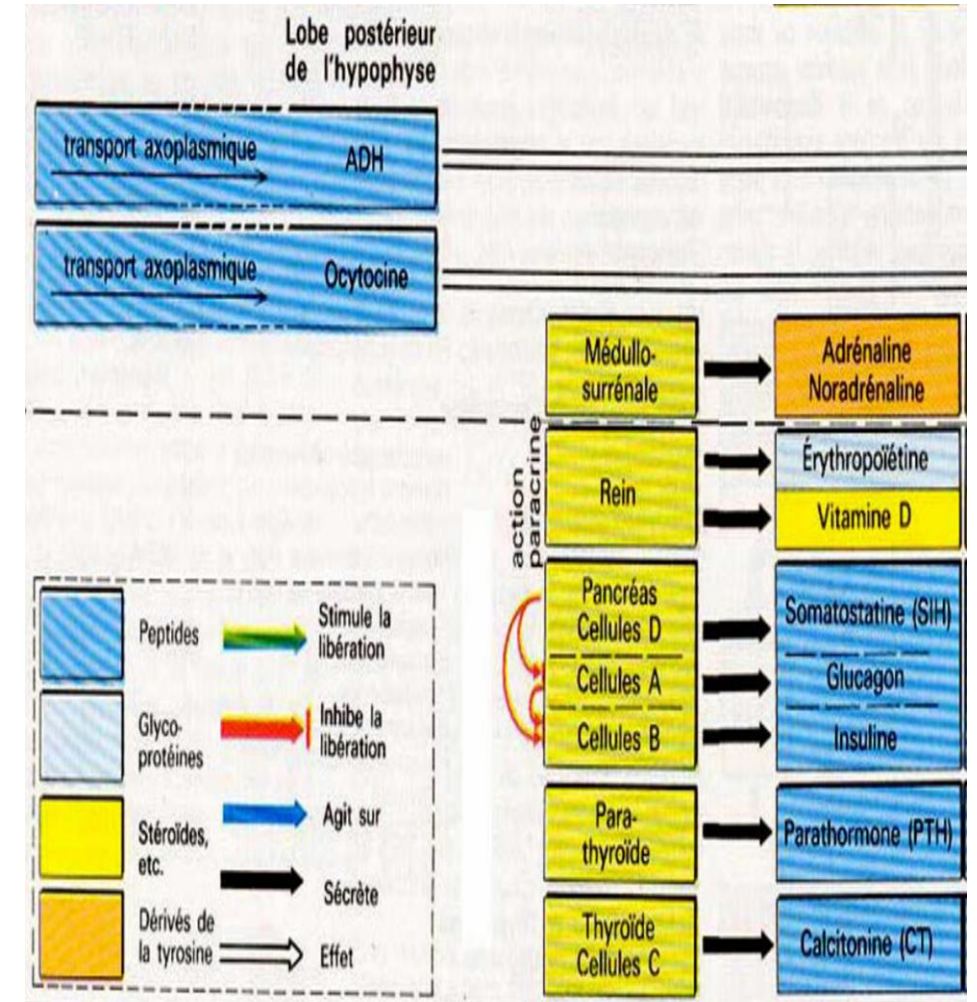
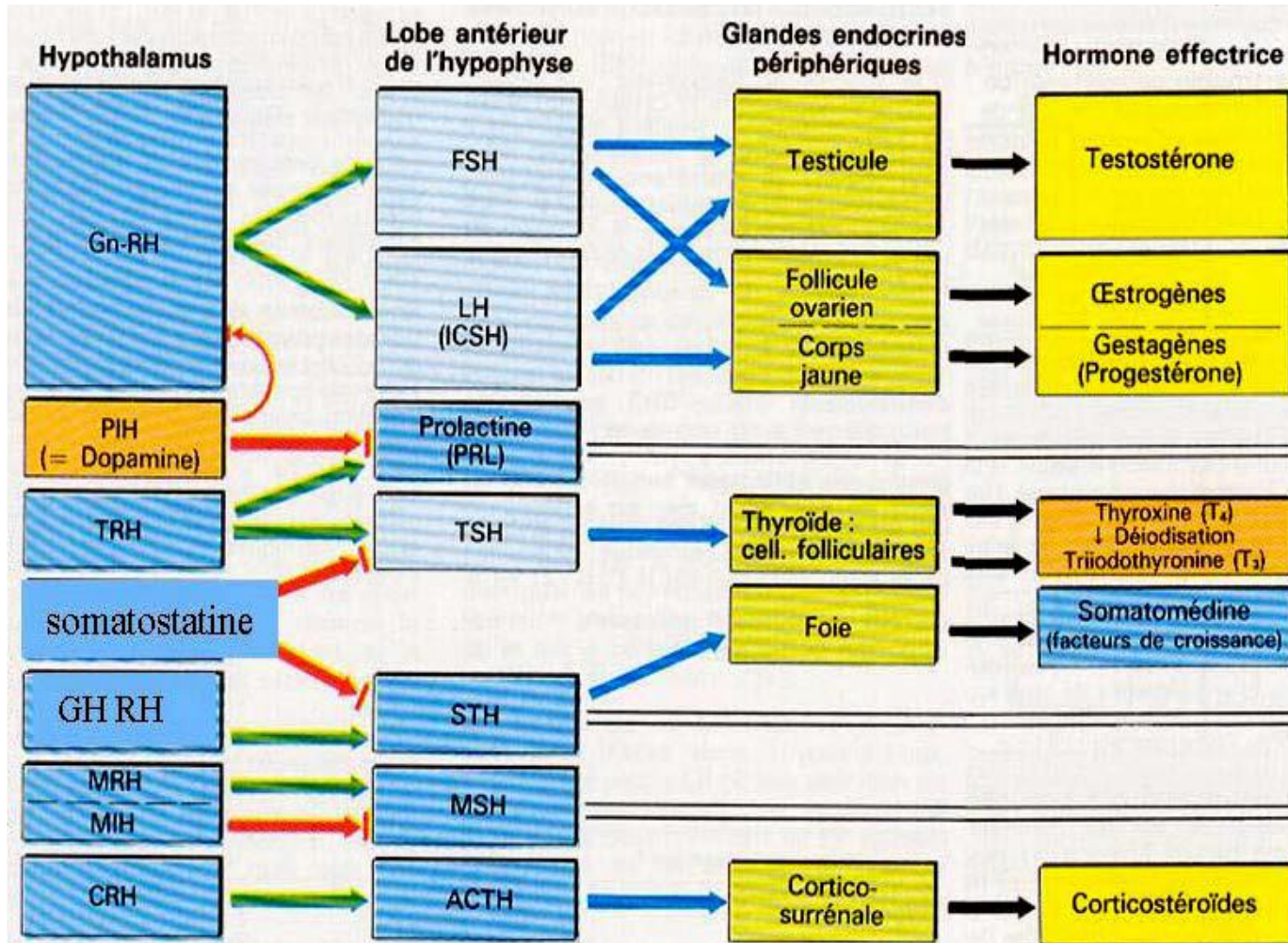


Le système hypothalamohypophysaire

C. Axe hypothalamo-hypophysaire:

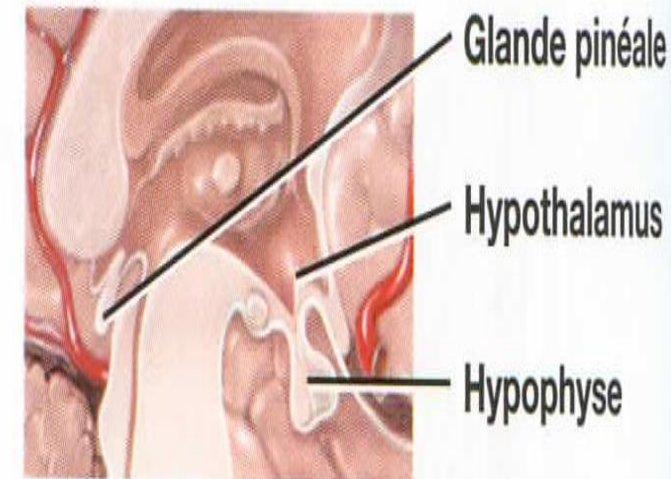
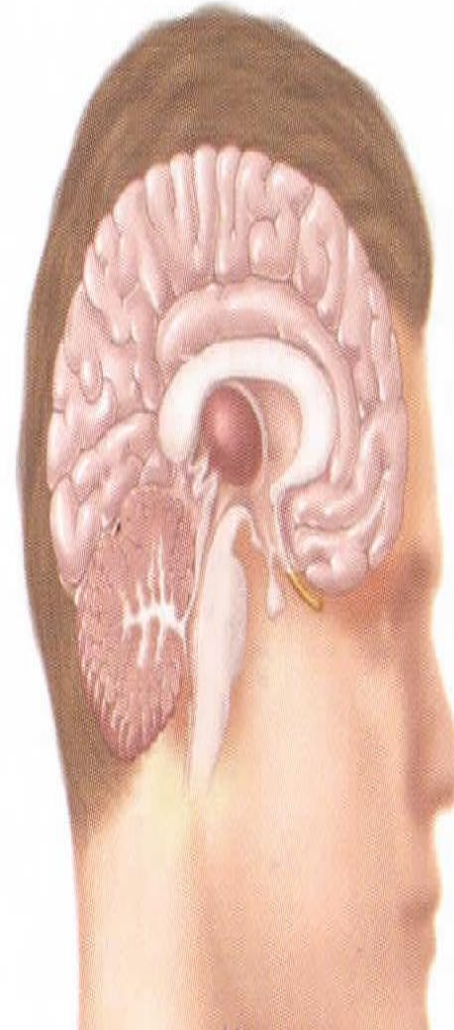


C. Axe hypothalamo-hypophysaire:



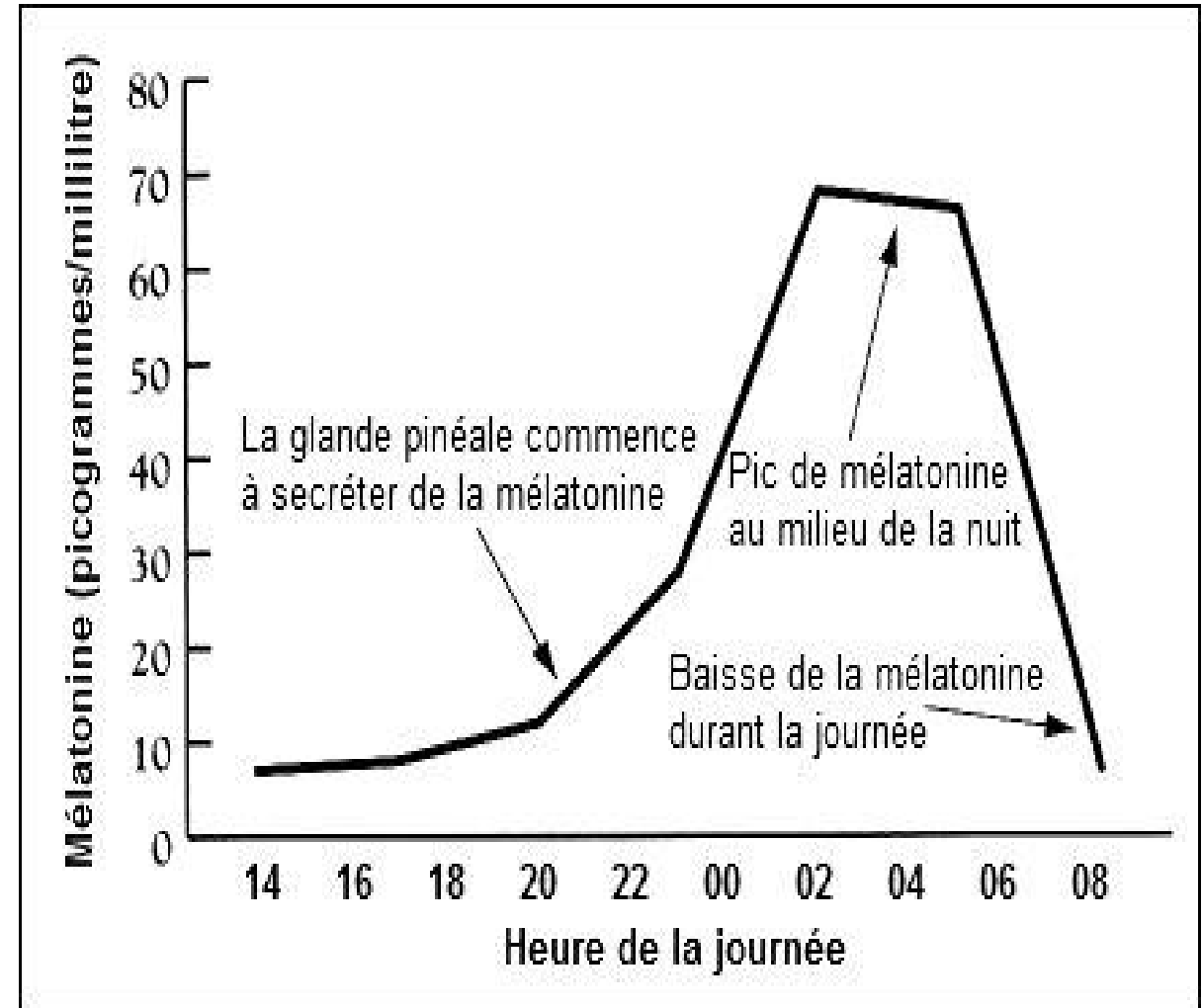
II. Glande pinéale = épiphyse

- L'épiphyse sécrète une neuro-hormone appelée mélatonine pendant la période nocturne.
- L'épiphyse reçoit des afférences de neurones reliés aux photorécepteurs de la rétine de l'oeil qui lui permet de réagir à la présence ou à l'absence de lumière («un troisième oeil»).



II. Glande pinéale = épiphyse

- Elle interviendrait (avec l'hypothalamus) dans la régulation du cycle veille-sommeil et dans la régulation des humeurs.
- Selon un rythme circadien



II. Les hormones hypothalamiques :

- Hypothalamus contrôle toutes les sécrétions de l'hypophyse.

1. La vasopressine(ADH) et l'ocytocine sont produites dans l'hypothalamus par des neurones dont les extrémités distales se trouvent dans la neurohypophyse.

- Donc synthétisées par l'hypothalamus et stockées au niveau de la neurohypophyse .

2. Hypothalamus sécrète:

Hormones hypothalamus de libération
(stimulines)

Libérines = **stimulines** = **releasing**

- ✓ Somatocrinine (GHRH)
- ✓ Thyroolibérines TRH
- ✓ Gonadolibérine (Gn RH)
- ✓ Corticolibérine (CRH)
- ✓ Hormones de libération de la prolactine (PRH, TRH)

Stimulent la sécrétion
hormonale par
l'hypophyse

Hormones hypothalamique
d'inhibition (inhibines)

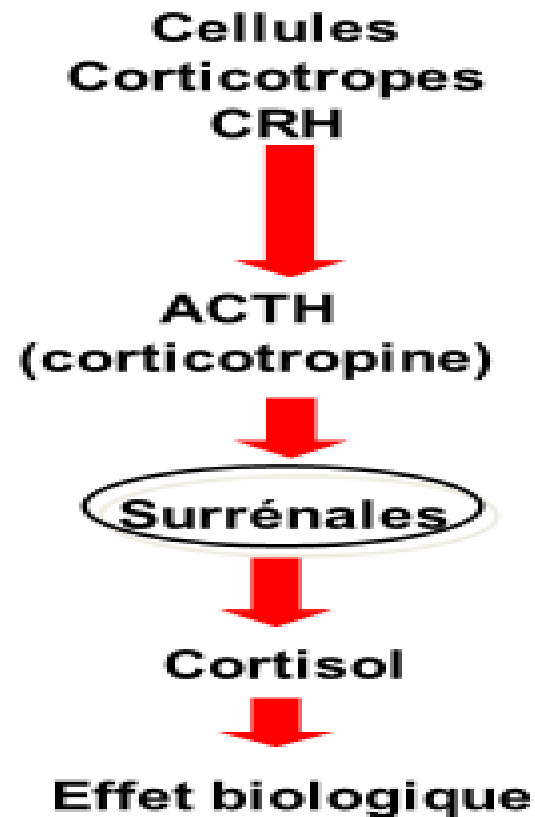
Inhibines

- Somatostatines (GHIH)
 - PIH
 - Dopamine

Inhibent la sécrétion
hormonale par
l'hypophyse

A- Les hormones antéhypophysaires

- A.1 Axe corticotrope :



A.1 Axe corticotrope :

CRH =CRF: corticotropin releasing hormone:

- Hormone Polypeptidique constitué de 41AA.
- secrété par les noyaux para ventriculaire de l'hypothalamus puis véhiculé par le système porte jusqu'à l'antéhypophyse où il stimule la sécrétion d'ACTH en se liant à ces récepteurs liés au protéine G.

A.1 Axe corticotrope :

ACTH= hormone adénocorticotrope = corticostimuline

**** .Synthèse-sécrétion:**

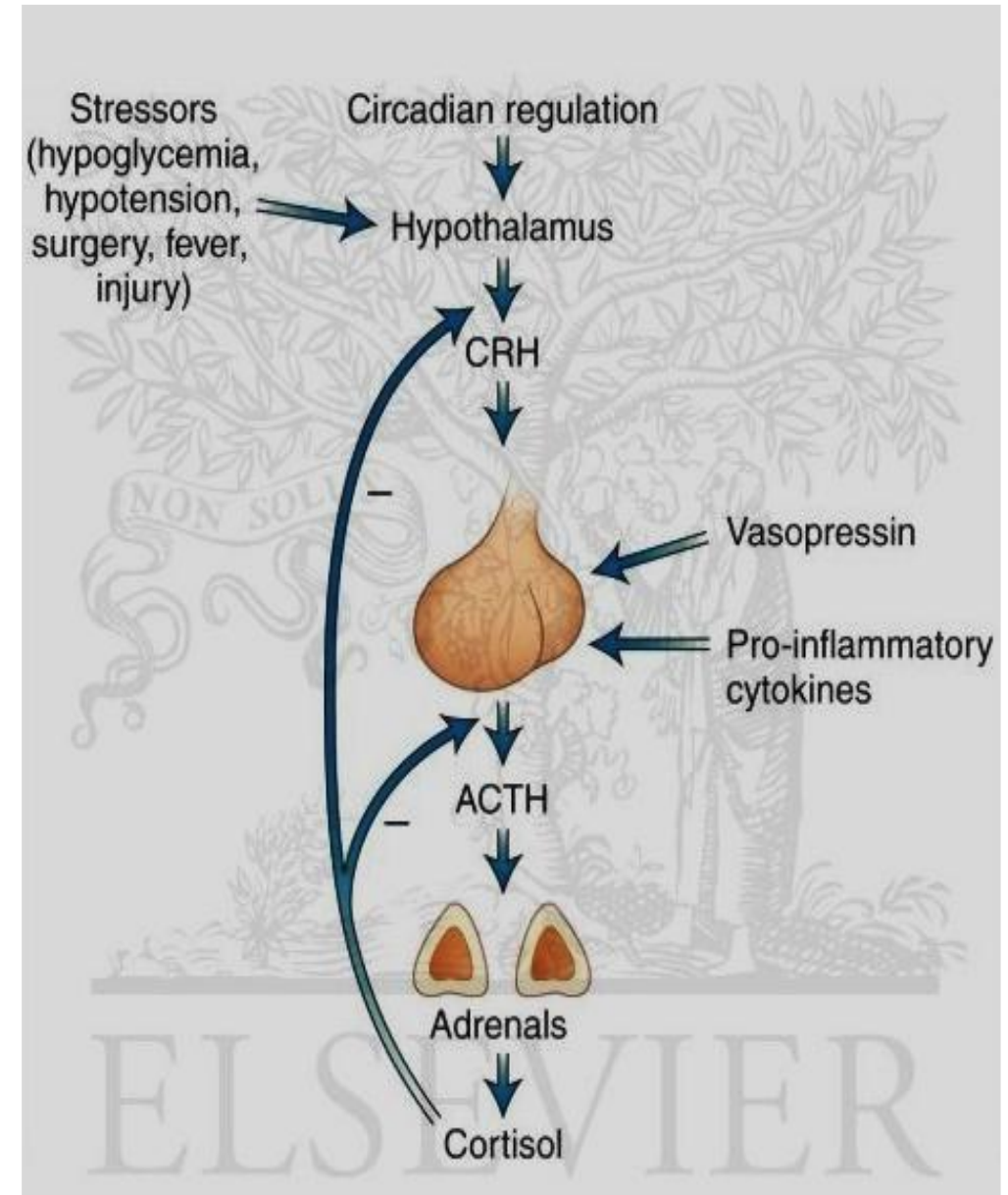
- Polypeptide de 39 AA , libéré par les cellules basophiles de l'antéhypophyse à partir de la proopiomélanocortine POMC .
- L'ACTH est une hormone à cycle circadien et à sécrétion pulsatile, sa concentration est maximale vers 6h du matin et minimale le soir avant le coucher (vers 23h), cela se reflète par les variations circadiennes de la cortisolémie.
- La sécrétion d'ACTH augmente dans toutes les situations de stress : hypoglycémie, chirurgie, infection, dans certaines affections psychiatriques (syndrome dépressif)

**** .Action :**

- L'ACTH agit au niveau de la glande corticosurrénale pour augmenter la synthèse et la sécrétion de cortisol et, à moindre degré, d'aldostérone.
- Elle agit en augmentant la concentration d'AMPcyclique intra cellulaire , responsable de la stimulation des enzymes impliquée dans la synthèse des hormones corticosurrénales.
- Elle favorise la transformation de cholestérol en prégnénolone.
- L'ACTH stimule la croissance de la corticosurrénale
- Elle peut également intensifier, en cas d'hypersécrétion, directement la lipolyse, agir sur les lymphocytes et accroître la pigmentation cutanée en stimulant la synthèse de mélanine qui transférée ensuite des mélanocytes vers les cellules épidermiques.

**** . Contrôle**

- L'élévation de cortisol plasmatique et l'administration de glucocorticoïdes de synthèse freinent la libération de CRH et d'ACTH par rétrocontrôle négatif.



**** . Physiopathologie :**

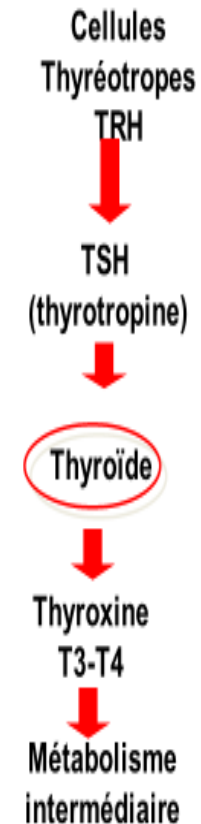
- Le déficit de sécrétion de l'ACTH est à l'origine d'une insuffisance surrénalienne centrale.
- L'excès d'ACTH entraîne la maladie de Cushing qui peut être due à un adénome hypophysaire corticotrope sécrétant l'ACTH.

A.2.Axe thyroïdienne

1. TRH : thyroïdienne releasing hormone = thyroïdolibérine:

est un tripeptide; L-pyrroglutamyl-L-histidyl-L-proline amide, libérée par les noyaux paraventriculaires.

- TRH stimule également la sécrétion de prolactine.
- Le mécanisme de couplage de la TRH, au niveau de ses cellules cibles hypophysaires, est médié par la synthèse IP3.



2. Hormone thyroïdienne = TSH ou thyroïdostimuline

****.** C'est une glycoprotéine , composée de deux sous-unités : la sous unité α se compose de 96 AA et elle est non spécifique (commune à la FSH et la LH), la seconde sous-unité β qui comporte 110 AA est spécifique de la TSH. Les deux sous-unités sont indispensables à l'activité de l'hormone.

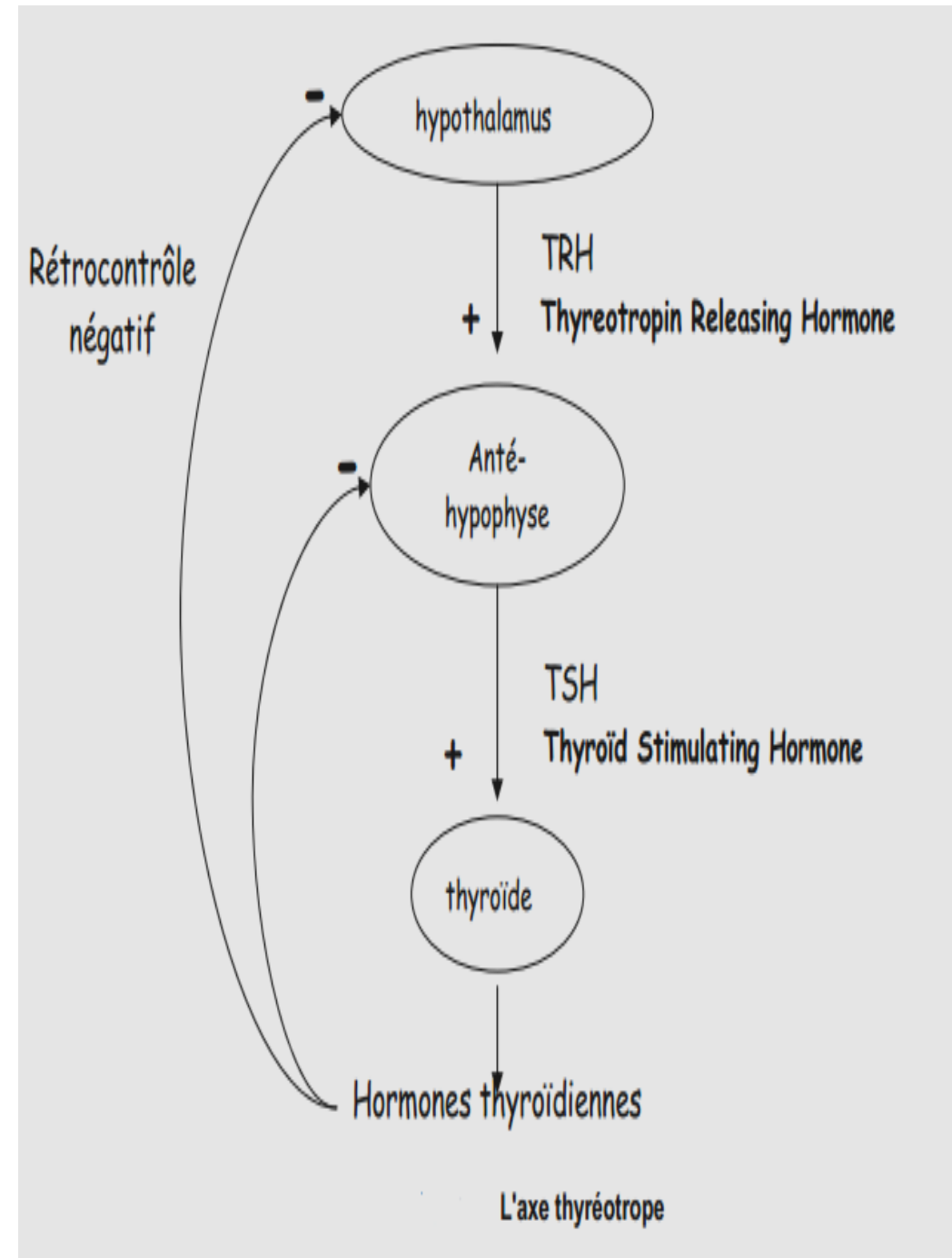
- Sa demi-vie est d'environ 60 min et son taux plasmatique moyen de 3 ng/ml (0,1 à 4 mUI / l).

***. Action:

- La TSH agit sur la glande thyroïde, où elle augmente toutes les étapes conduisant à la sécrétion de T3 (hormonosynthèse) ainsi que la croissance et le développement de la glande par l'intermédiaire d'une augmentation de l'AMP cyclique.
- Elle provoque indirectement (par stimulation des hormones thyroïdiennes) l'élévation du métabolisme basal (accélération du rythme cardiaque, des échanges respiratoires, augmentation du métabolisme glucidique et azoté).
- La TSH peut stimuler directement la lipolyse au niveau du tissu adipeux

***. Contrôle:

- La sécrétion de TSH est augmentée sous l'action de la TRH et elle est inhibée par la somatostatine (GH-IH).
- Le froid stimule la sécrétion de TSH, en grande partie par la stimulation de la TRH.
- Les hormones thyroïdiennes (T3 et T4) exercent normalement un feed-back (rétro-contrôle négatif), à la fois au niveau hypothalamique et au niveau hypophysaire.
- Les œstrogènes ont une action synergique sur la thyroïde, ils annulent l'effet inhibiteur des hormones thyroïdiennes.
- L'action de la TSH est rapide. L'adénylate cyclase thyroïdienne est activée 3 min après l'injection, et les hormones thyroïdiennes sont libérées 10 min après l'injection.

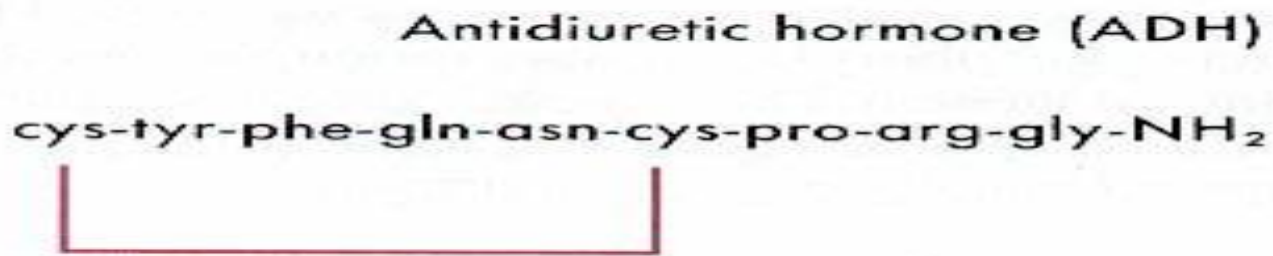


B. Les hormones posthypophysaires

- Fabriquées par l'hypothalamus mais stockées puis libérées par la post-hypophyse.
 - ❖ L'ADH (hormone antidiurétique) ou vasopressine
 - ❖ L'ocytocine
- Ces deux hormones sont synthétisées dans des corps cellulaires différents des neurones magnocellulaires du noyau supra-optique(NSO) et de la portion externe du noyau para-ventriculaire (NVP).

B. Les hormones posthypophysaires

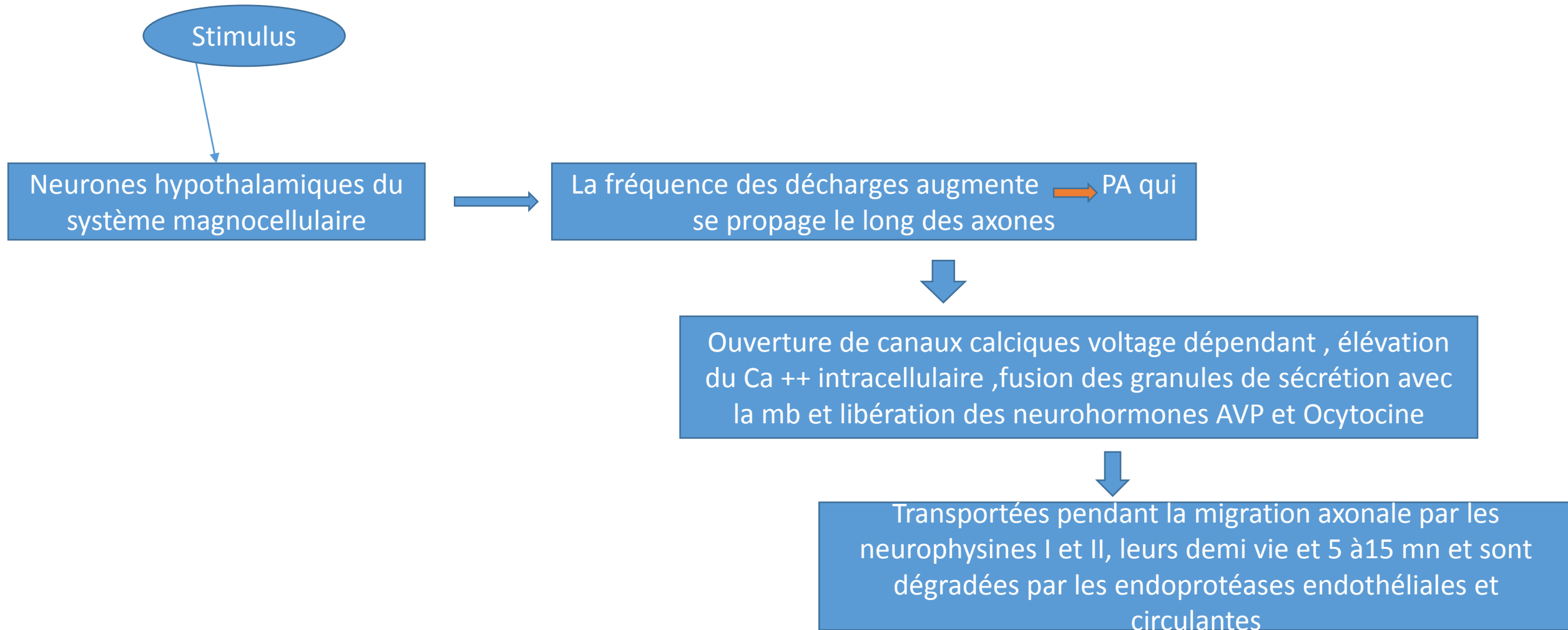
- Ce sont des nonapeptides constitués de 6 AA avec un pont disulfure sur lequel est fixée une séquence de 3 AA
- La structure de ADH diffère de celle de l'ocytocine de 2 AA.



ocytocine



B. Les hormones posthypophysaires



B.1. ADH= (hormone antidiurétique) ou AVP Arginine vasopressine

- C'est un nonapeptide de formule parfaitement connue. Le 8e AA est l'arginine (arginine-vasopressine).

Antidiuretic hormone (ADH)

cys-tyr-phe-gln-asn-cys-pro-arg-gly-NH₂

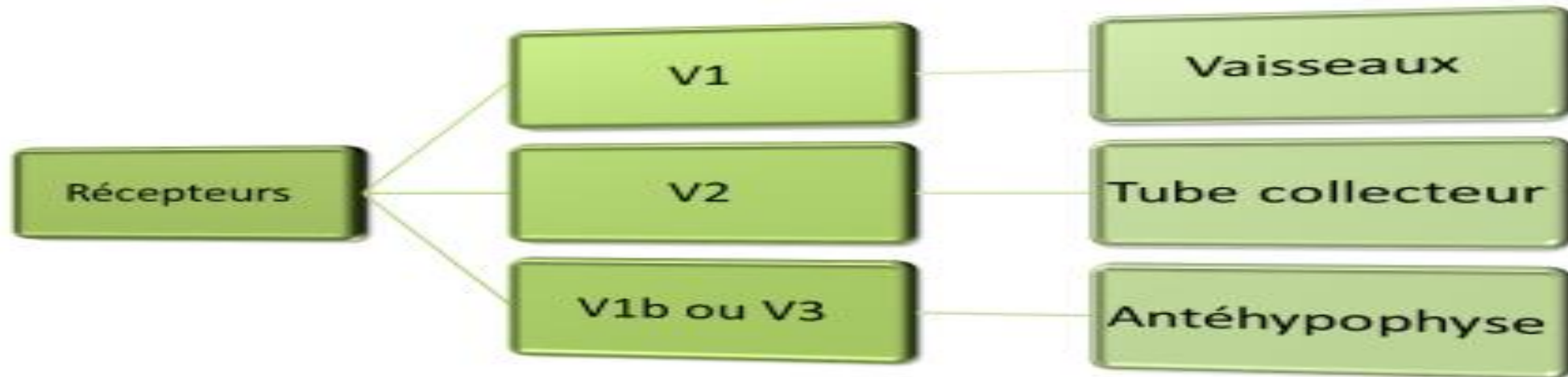


B.1. ADH:

- Elle est essentiellement synthétisée par les neurones des noyaux supra-optiques , mais aussi dans les noyaux para ventriculaires, sous forme de préprohormone.
- Après clivage l'ADH est stockée dans des granules neurosécrétoires
- Puis transportés par les neurophysines II (les MSEL-neurophysines) le long de l'axone dans la posthypophyse, où ils sont stockés.
- La demi-vie de l'hormone varie entre 2 et 10 min

***.Mode d'action et effets biologiques :

Récepteurs de l'ADH : 03 sous types couplés aux protéines G



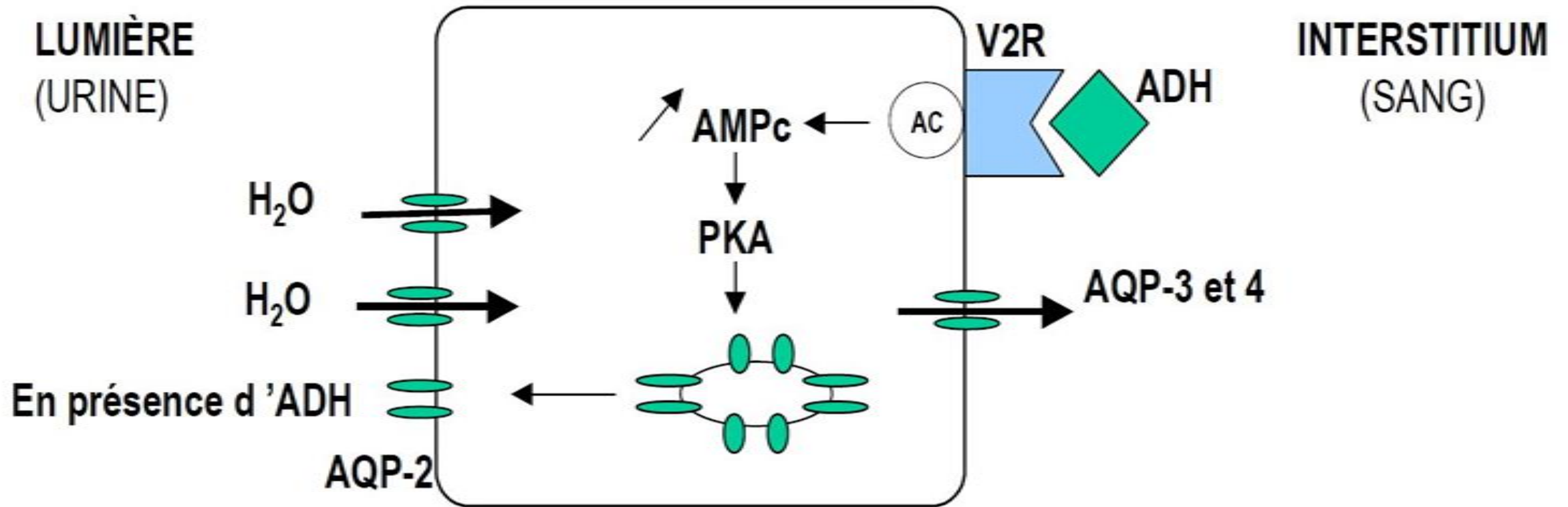
B.1. ADH:

1 . Action sur le rein:

***.Mode d'action :

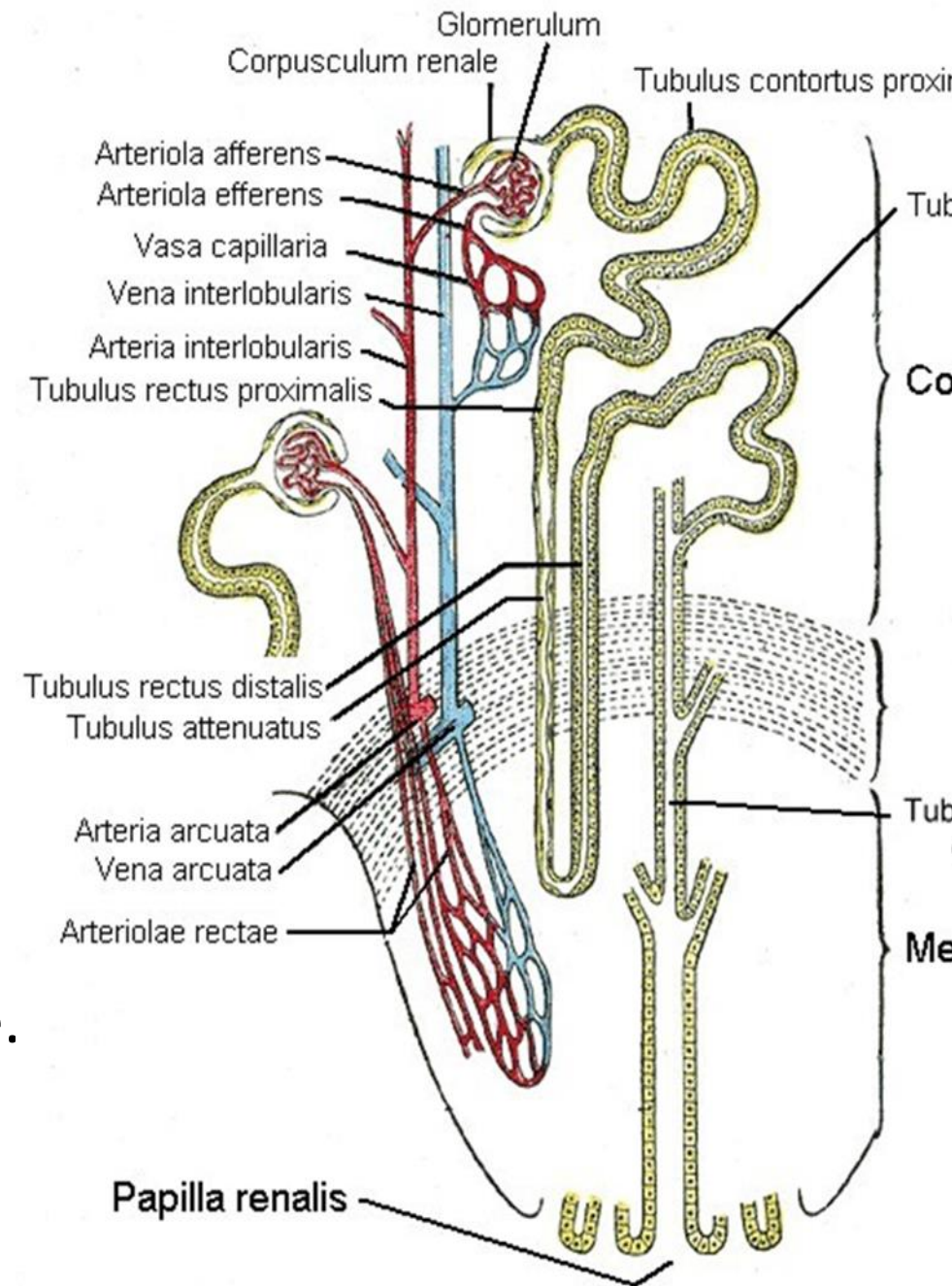
- L'ADH se fixe sur les R V2 des cellules épithéliales des tubes distaux et collecteurs entraînant l'activation de la protéine G et l'adenylate cyclase , formation de l' AMPc et activation d'une protéine kinase A , celle-ci phosphoryle des canaux hydriques (les aquaporines 2) qui s'insèrent dans la membrane du pôle apical des cellules.
- L'eau est transférée vers les espaces interstiels par les aquaporines 3 et 4.

Mode d'action de l'ADH via les récepteurs rénaux V2



***.Effets biologiques

- Augmente la perméabilité à l' H_2O des tubes distaux et collecteurs.
- Facilite la réabsorption de l'eau dans le secteur interstitiel de la médulla rénale.
- La réabsorption tubulaire d' H_2O est facilitée par le gradient osmotique créé par la réabsorption du Na^+ au niveau de la portion ascendante de l'anse de Henlé.
- L'action de l'ADH permet de réduire la diurèse et de concentrer les urines.



2.Effets sur les vaisseaux:

*. **Mode d'action:** A forte concentration agit le R V1a des muscles lisses des artérioles par la voie de la phospholipase C et les IPP qui augmentent la concentration du Ca^{++} intracellulaire (Second messenger).

*.Effets biologiques :

- Vasoconstriction et élévation de la PA
- Vasoconstriction concerne aussi les territoires suivants :peau, muscle strié squelettique, pancréas, thyroïde, artères mésentériques, coronaires et cérébrales

3.Effet sur l'antéhypophyse :

- Stimule la sécrétion de l'ACTH par action sur le récepteur V1b ou V3 via la voie de la phospholipase C, IPP, IP3
- Le second messenger: le Ca^{++}
- Joue un rôle physiologique dans la réponse corticotrope au stress en agissant sur la cellule corticotrope en potentialisant les effets de la CRH sur la libération de l'ACTH.

- **Régulation de la sécrétion de l'ADH:**

L'ADH est libérée selon les besoins, en réponse à l'hyperosomolalité ou à l'hypovolémie.



Stimulation osmotique



Stimulation volémique

1. Les osmo-récepteurs hypothalamiques :

Rappel : Osmose-osmolalité

- Exprime la diffusion d'un solvant (exp: eau).
- C'est le passage de l'eau traverse une membrane a perméabilité sélective du milieu le moins concentré au milieu le plus concentré.
- Dans l'organisme : 280-300 mos/kg d'eau = osmolalité.

$$Po = 2 \text{ natrémie (meq/l)} + 5.5 \text{ glycémie (g/l)} + 16.6 \text{ urémie (g/l)}.$$

- Sodium = cation principal du compartiment extracellulaire

$$Po \text{ effective} = 2 \text{ natrémie}$$

Po : pression osmotique

1. Les osmo-récepteurs hypothalamiques : très sensibles, d'action très rapide :

- Les faibles variations de l'osmolalité stimule l'hypothalamus: pour chaque augmentation de l'Osm de 1%, la concentration e l'ADH augmente de 0,5 pg/ml.
- Le Na⁺ et le mannitol sont des stimuli plus puissants que le glucose et l'urée.

Hyperosmolalité
>
280mOsmol/Kg

Réagit à de
faible variation
1 – 2%

Petite quantité
ADH

2. La soif: est le 2^{ème} mécanisme de régulation

- La sensation de soif est déclenchée à partir d'une Osmolalité de 295 mosm/kg.
- Permet en restriction hydrique de stimuler la réabsorption rénale d'eau avant de stimuler la prise de boisson par la soif.

3. Le stimulus volémique:

- Contrôle du volume extra cellulaire et de la pression artérielle PA
- Agissant sur:
 - des récepteurs à basse pression; sont des Volorécepteurs (sensibles aux variations de la volémies) ,situés dans l'oreillette gauche
 - des récepteurs à haute pression, sont des Barorécepteurs (sensibles aux variations de la pression artérielle), et situés au niveau de la crosse de l'aorte et de la bifurcation carotidienne.

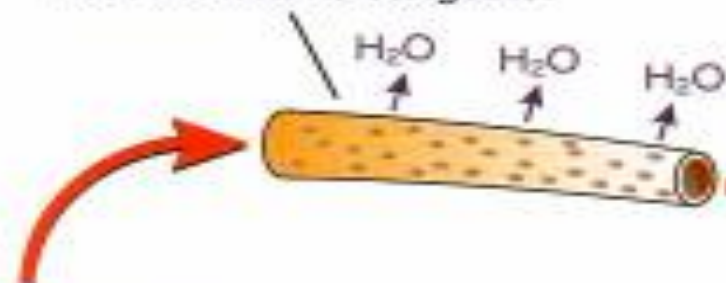
- Les barorécepteurs aortiques et carotidiens et les volorécepteurs de l'oreillette droite
- ↓
- Les afférences du nerf vague et du glossopharyngien
- ↓
- Le noyau du tractus solitaire du tronc cérébral (centre vasomoteur),
- ↓
- reliées par des voies essentiellement noradrénergiques aux noyaux supra optiques

Hypovolémie

Réagit pour de
grande variation
15%

Grande quantité
ADH

2. La sudation entraîne une diminution du volume plasmatique donc une hémococoncentration et une augmentation de l'osmolarité sanguine.



1. L'activité musculaire déclenche la sudation.



3. L'augmentation de l'osmolarité sanguine stimule l'hypothalamus



4. L'hypothalamus active la posthypophyse.

ADH

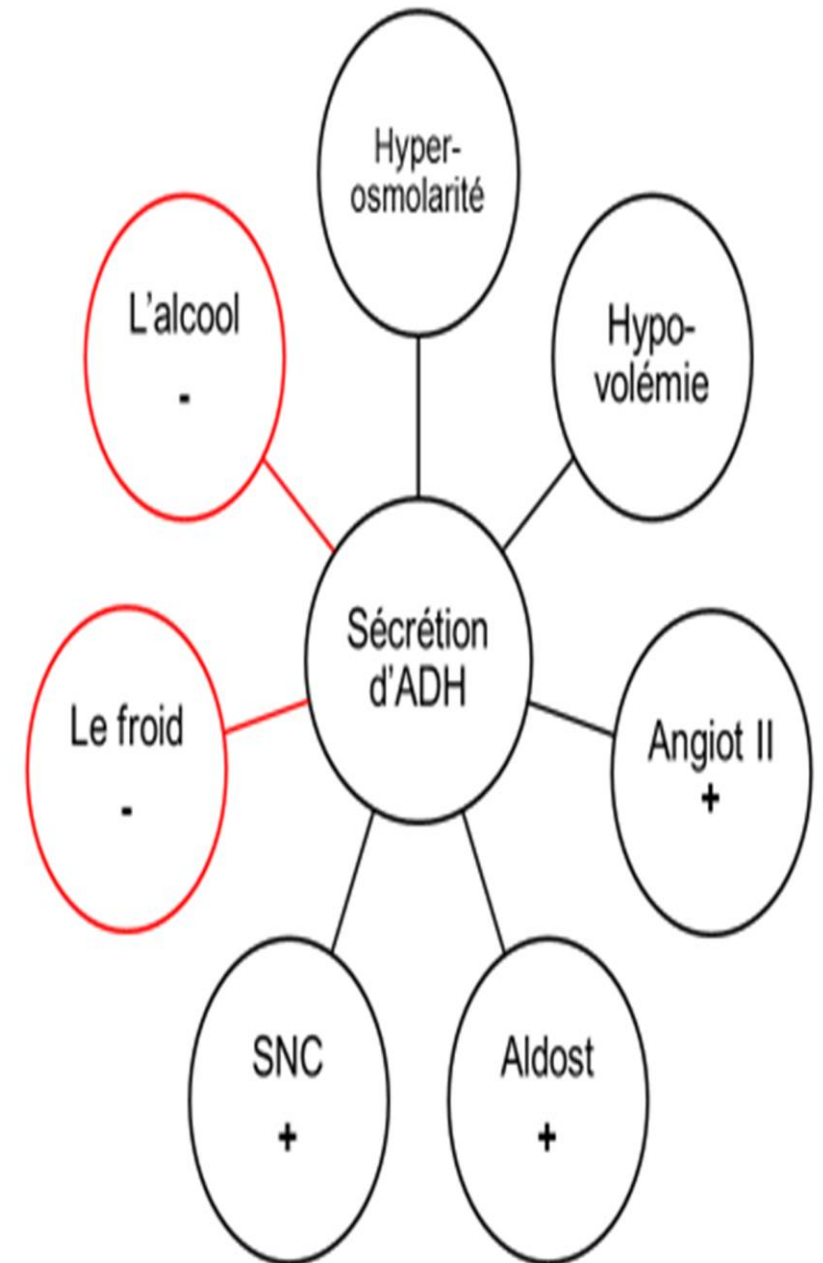
5. La posthypophyse sécrète l'ADH.



6. L'ADH agit au niveau des reins en augmentant la perméabilité à l'eau des tubules rénaux et des tubes collecteurs. Par là même, elle augmente la réabsorption d'eau.

7. Le volume plasmatique augmente et l'osmolarité du sang diminue.

- D'autres facteurs agissent sur la sécrétion d'ADH (mais ce ne sont pas des facteurs de régulation) :
- facteurs thermiques (le froid entraîne une diminution de l'ADH, la chaleur une augmentation).
- et pharmacodynamique (adrénaline et alcool provoquent une diminution de l'ADH, acétylcholine et nicotine une augmentation)



- **Physiopathologie:**

- Diminution de la sécrétion ou d'action : → Diabète insipide:

- Polyurie, polydipsie incoercible de l'ordre de 6 à 10 l / jour avec urines diluées

- Biologiquement, la densité urinaire est basse.
 - l'osmolarité inférieure à 100 mOsm / l.
 - la restriction hydrique met en évidence l'impossibilité du rein à concentrer les urines .
 - l'ADH plasmatique reste basse.

- Les causes sont très nombreuses :
 - ✓ séquelles de traumatisme de l'appareil hypothalamo-hypophysaire (neurochirurgie, traumatisme crânien...),
 - ✓ tumeurs (crâniopharyngiomes, méningiomes...),
 - ✓ maladies générales (sarcoïdose, tuberculose, leucémies, métastases...).
- diabètes insipides primitifs souvent familiaux.
- Le traitement principal est l'administration en injection, en pulvérisation nasale d'analogues synthétiques de l'hormone

➤ **Le syndrome d'hypersécrétion de Schwartz-Bartter:**

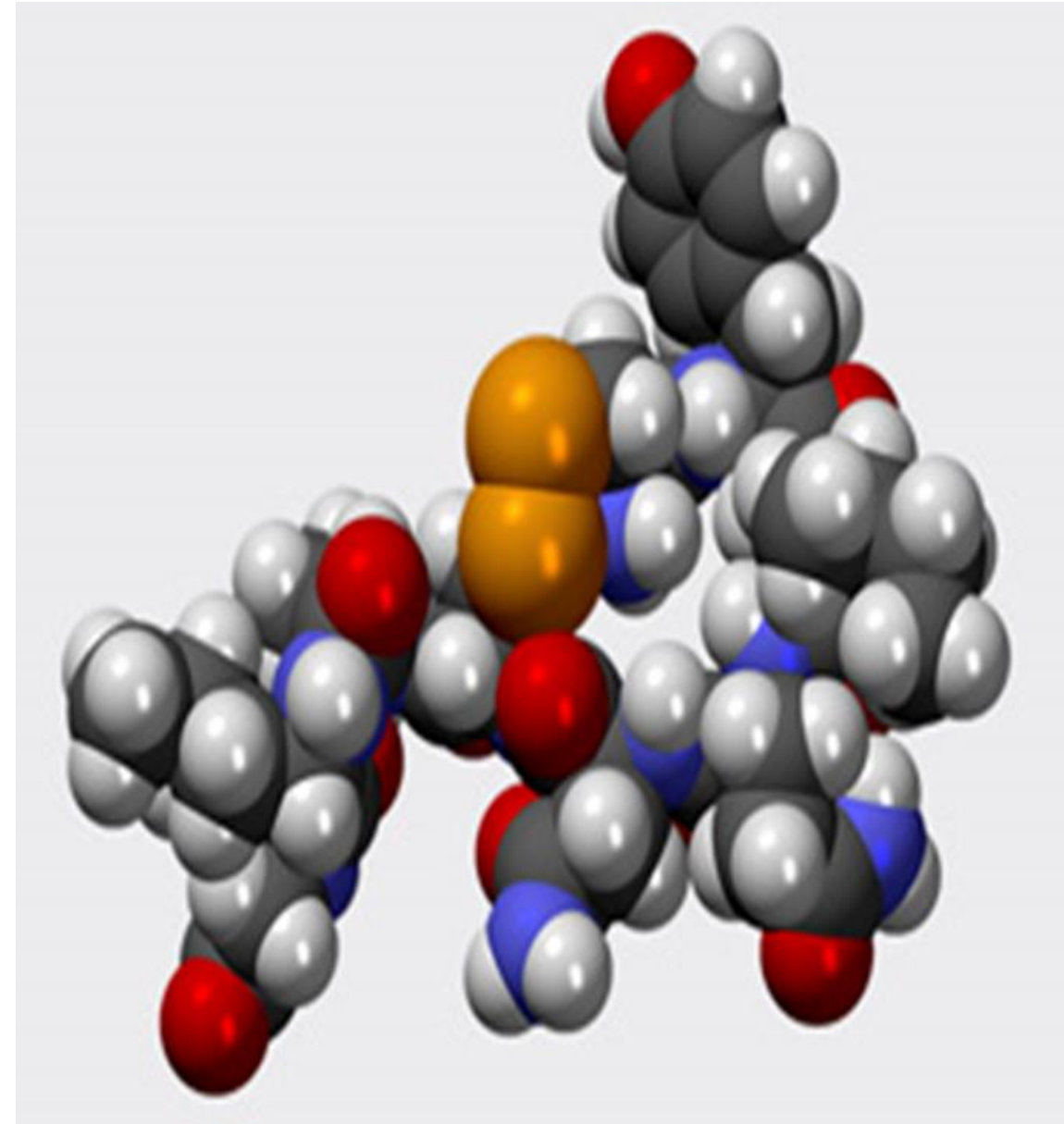
- Une hypersécrétion inadaptée d'ADH entraîne l'impossibilité de dilution par le rein des urines avec, de ce fait, une véritable "intoxication par l'eau".
 - Le tableau clinique est fait d'asthénie, de nausées, de vomissements, de troubles psychiques pouvant aller jusqu'au coma.
 - La biologie montre une hyponatrémie profonde avec baisse de l'osmolarité.
 - La restriction hydrique, à 500 ml / 24 h, améliore l'état du patient.
- Le dosage de l'ADH est habituellement très élevé.

- Les causes :

- certains types de cancers bronchiques qui sécrètent une molécule proche de l'ADH.
- certaines lésions tumorales, infectieuses, vasculaires ou traumatiques du système nerveux central.
- des causes médicamenteuses (iatrogènes) peuvent être responsables de ce syndrome (anesthésiques, barbituriques, opiacés, ou simplement surdosages en ADH d'un traitement de diabète insipide).
- Le traitement repose essentiellement sur la restriction hydrique, accessoirement les corticoïdes et, bien sûr, sur le traitement de la cause lorsqu'elle est curable

B.2. Ocytocine

- Nature peptidique
- Synthétisée au niveau des noyaux para-ventriculaires
- Moins étudiée que l'ADH car il y'a moins de pathologie de l'ocytocine que l'ADH.

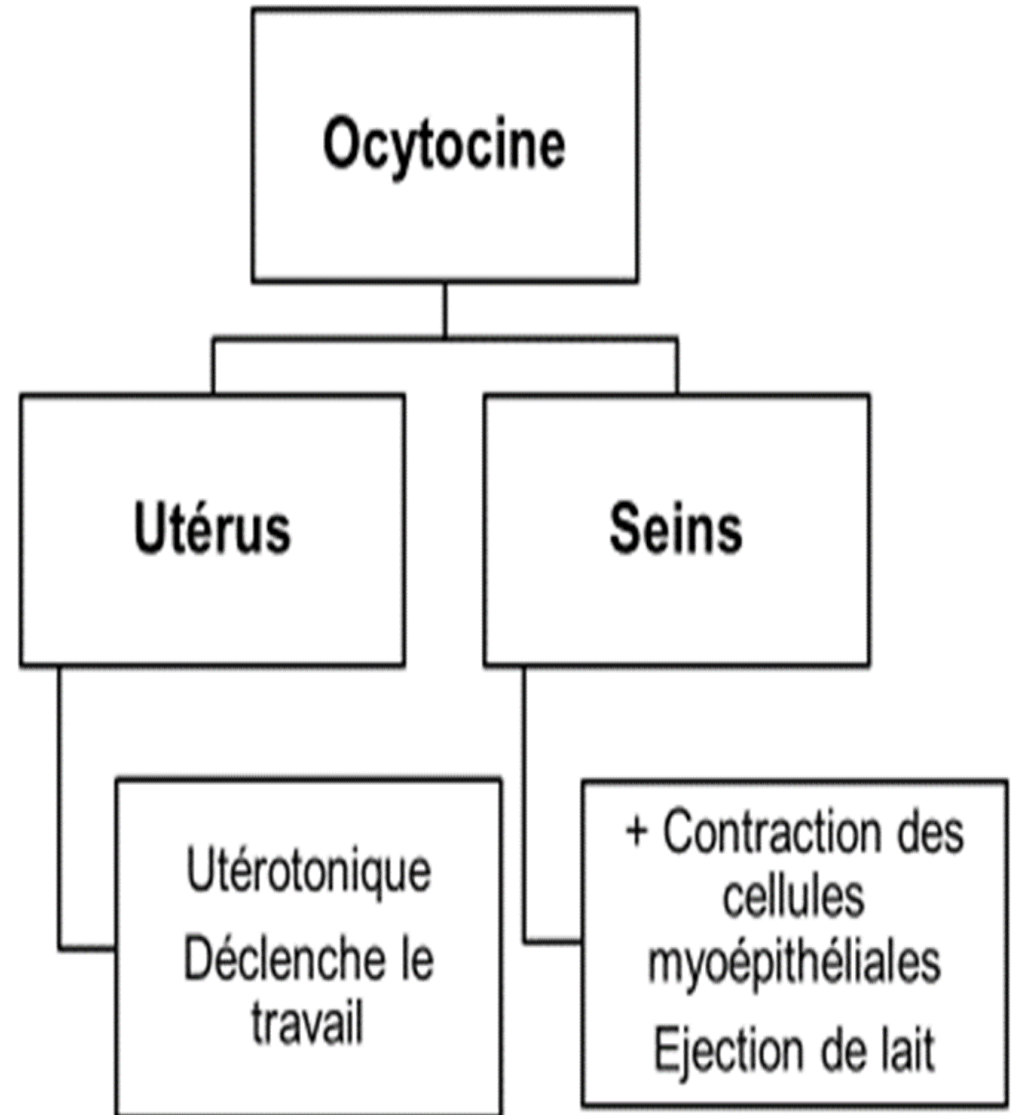


B.2. Ocytocine

- L'Ocytocine est synthétisée dans les neurones hypothalamiques sous la forme d'un précurseur nommé « préproocytocine ».
- Ce précurseur possède, à la suite du peptide signal, deux domaines correspondant respectivement à l'OT, et à un polypeptide associé : OT-neurophysine I (la neurophysine est une protéine de transport), dont l' OT se détache au cours de la migration axonale des grains de sécrétion.

- **Mode d'action:**

- Agit sur des récepteurs couplés à la PG présents sur la membrane des cellules musculaires lisse de l'utérus et le sein.
- Le mécanisme se fait par la voie de la phospholipase C et le Ca^{++} comme 2^{ème} messenger.



- sécrétion d'ocytocine est augmentée par stimulation du col utérin, du vagin, du sein, et est diminuée par la prise d'éthanol, ce qui explique que l'alcool ait pu être utilisé autrefois comme tocolytique en cas de menace d'accouchement prématuré.

- **Effets biologiques de l'ocytocine :**

- **Au niveau de l'utérus :**

- Elle a un rôle important dans l'initiation et le déroulement du travail au terme de la gestation.
- La distension du col utérin par la descente du fœtus est à l'origine du réflexe
- l'Ocytocine augmente la force et la fréquence des contractions en élevant la concentration de Ca^{2+} intracellulaire dans les cellules myométriales en augmentant l'influx de calcium via les canaux calciques et en inhibant l'activité de l'enzyme $\text{ATPase Ca}^{++} \text{Mg}^{++}$ dépendante responsable de l'expulsion des ions Ca^{++} hors de la cellule.

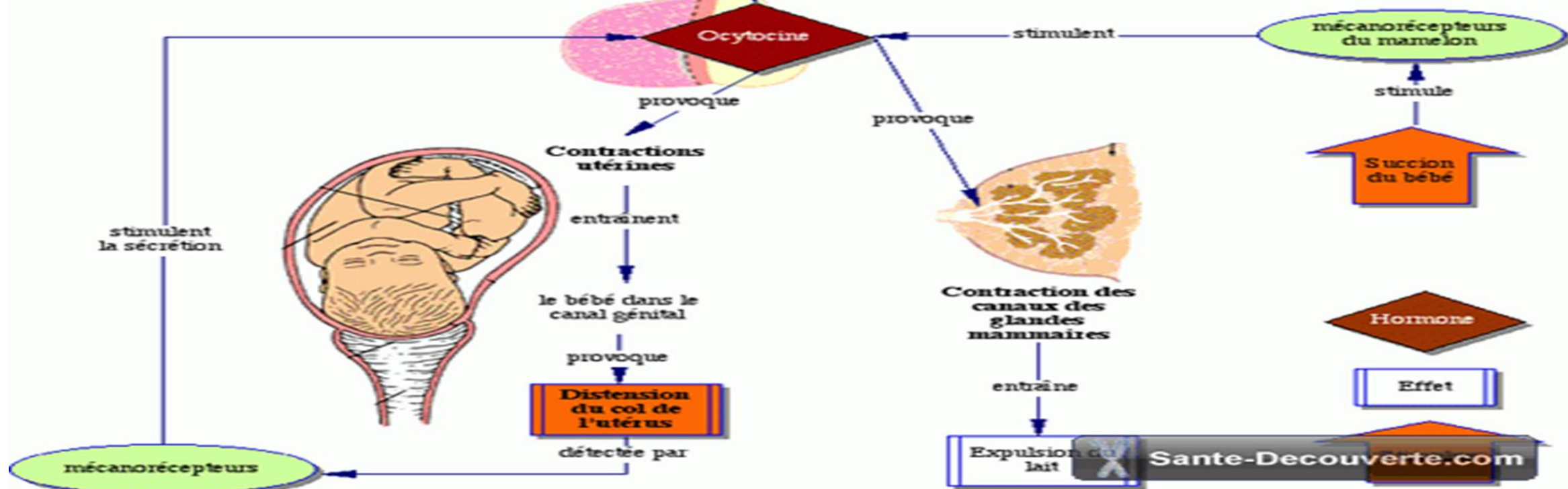
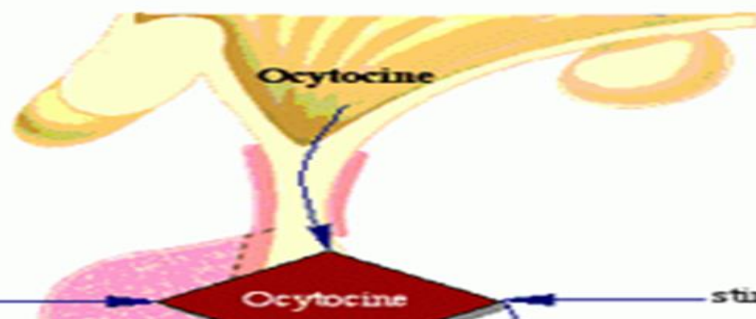
- Son efficacité augmente au cours de la gestation car l'utérus devient de plus en plus sensible à sa présence.
- Le nombre de récepteurs à l'ocytocine de l'utérus en fin de gestation est 200 fois plus élevé que celui de l'utérus non gravide. Par ailleurs, les cellules musculaires lisses de l'utérus qui, en dehors de la grossesse, se contractent faiblement et d'une manière asynchrone établissent en fin de grossesse, sous l'influence des estrogènes, de la progestérone et des prostaglandines, des jonctions fonctionnelles par l'intermédiaire de connexines, ce qui leur permet de se contracter d'une manière synchrone

➤ **Au niveau des seins:**

- Permet l' éjection du lait : Les récepteurs sont localisés dans le mamelon et sont stimulés par la tétée.
- Donc elle agit sur les cellules myoépithéliales qui enchâssent les acini de la glande mammaire ; leur contraction expulse le lait des alvéoles vers les canaux excréteurs du sein en lactation.
- la voie reflexe comprend un relais nerveux au niveau des structures du tronc cérébral (Système à sérotonine)

➤ présente dans le sang porte-hypophysaire et la neurohypophyse ,
l'ocytocine stimule directement la sécrétion de prolactine (PRL) qui
intervient dans l'élaboration des constituants du lait par les cellules
acineuses.

Ocytocine



B.2. Ocytocine:

- La demi-vie de l'Ocytocine dans le plasma est de 5 à 10 minutes. Elle est éliminée par le rein et dégradée par une aminopeptidase ou ocytocinase.
- L'ocytocine synthétique :
- L'ocytocine est utilisée en perfusion intraveineuse dans les indications suivantes :
 - ✓ L'induction des contractions utérines pour l'accouchement, en absence d'obstacle à l'accouchement par les voies naturelles, avec col utérin dilaté à trois ou quatre centimètres.
 - ✓ La quantité d'ocytocine nécessaire pour déclencher des contractions efficaces est très variable d'une personne à l'autre.
 - ✓ Parfois en cas d'hémorragie utérine après la délivrance.