



AXE HYPOTHALAMO HYPOPHYSAIRE

Dr BOUKROUS

PLAN DU COURS

I/GENERALITES

II/L'UNITE HYPOTHALAMO HYPOPHYSAIRE

A/HYPOTHALAMUS

B/HYPOPHYSE

III/PRINCIPAUX AXES HH

VI/EXEMPLE D'UN DESEQUILIBRE DE L'AXEHH:

A/Axe somatotrope

B/AXE LACTOTROPE

I/GENERALITES:

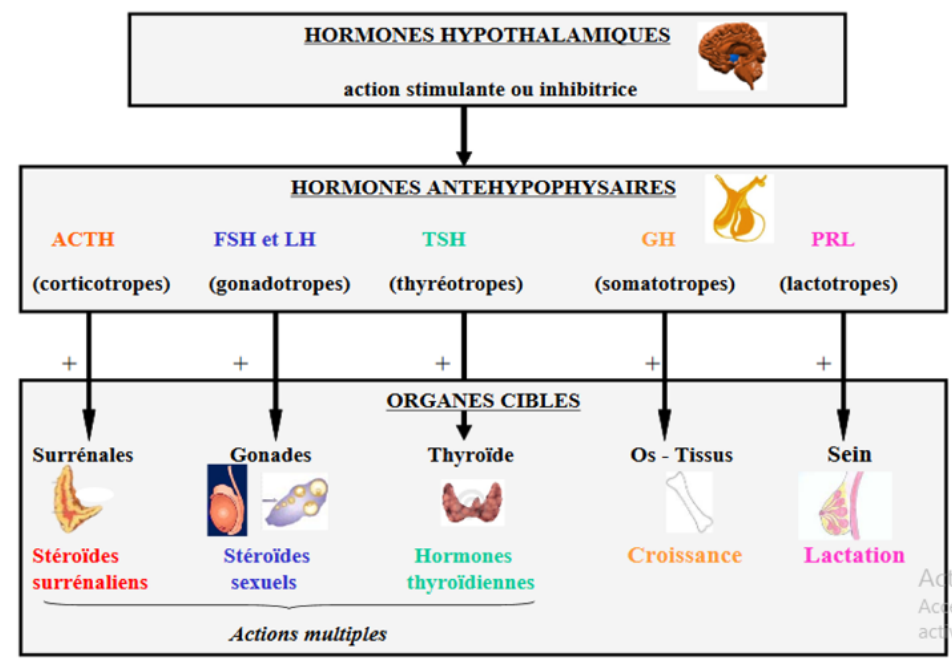
Axe HH ou appareil HH désigne l'ensemble des relations qui s'établissent entre l'hypothalamus et l'hypophyse.

Ces relations sont de 2 types :

- Relations d'ordre vasculaire avec l'antéhypophyse
- Relation de continuité d'ordre nerveux avec la posthypophyse

L'hypothalamus contrôle l'ensemble des fonctions hypophysaires tout en subissant un rétrocontrôle hypophysaire ou des organes cibles de l'hypophyse.

L'hypophyse contrôle 3 grandes fonctions de l'organisme : la croissance, la reproduction et la nutrition.



II/UNITE HYPOTHALAMO- HYPOPHYSAIRE:

A/ HYPOTHALAMUS:

✓est situé sous le thalamus, le long des parois du 3^e ventricule.

✓est une toute petite partie du Diencephale

✓Indispensable à la vie .

✓Centre intégrateur très important :
L'hypothalamus intervient pour intégrer les réponses motrices viscérales et somatiques, en fonction des besoins du cerveau

✓Il est constitué de :

-Neurones parvicellulaires (CRH, GnRH, TRH, GHRH) :
neurosecrétion vers le système porte hypothalamo- hypophysaire.

-Neurones magnocellulaires : (Ocytocine -vasopressine) : Neurosecrétion dans la veine hypophysaire

Hormones hypothalamiques déversées dans l'hypophyse postérieure et la circulation générale

Ocytocine

Vasopressine ou hormone Anti-diurétique (ADH)

Seules hormones hypothalamiques que l'on trouve dans la circulation générale

Hormones de l'hypothalamus postérieur (1)

Hormones stimulatrices de libération d'hormone antehypophysaire = RH = releasing hormone

Thyrotrophine= Thyrotropin-RH = TRH (stimule la libération de TSH et de Prolactine)

Gonadolibérine = Gonadotrophin-RH = GnRH (stimule la libération de LH et FSH)

Somatocrinine = Growth-Hormone-RH = GhRH (stimule la libération de l'hormone de croissance)

Corticolibérine = Corticotrophin-RH= CRH (stimule la libération de l'ACTH)

Mélanotropine-RH= MelanoStimulatingHormone-RH = MH-RH

Hormones de l'hypothalamus postérieur (2)

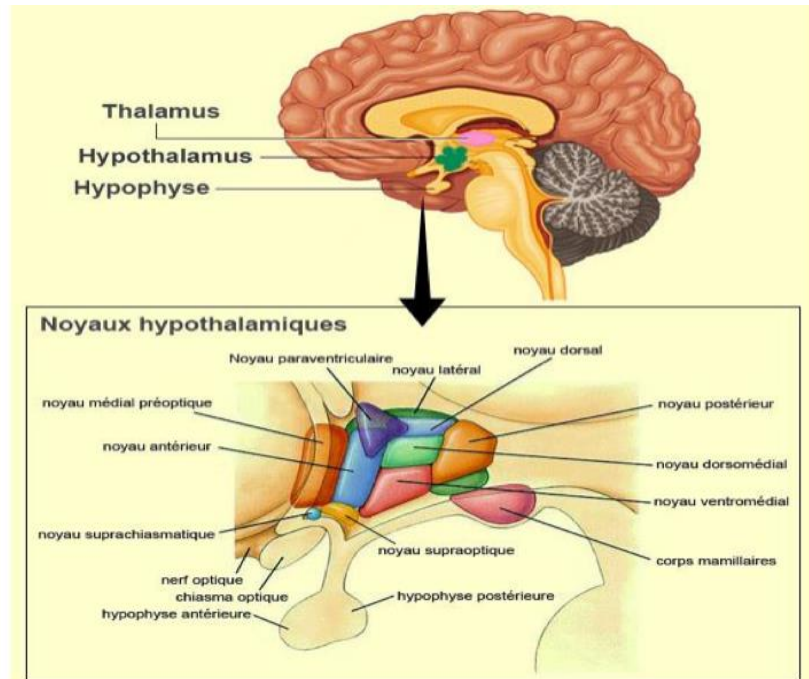
Hormones inhibitrices de la libération d'hormones antehypophysaires = IH = inhibiting hormone

Somatostatine = Growth hormone release-IH = (inhibe la libération de l'hormone de croissance)

Dopamine (inhibe la libération de la Prolactine)

B/ HYPOPHYSE:

✓L'hypophyse est une glande endocrine appelée également glande pituitaire.



✓L'hypophyse contrôle 3 grandes fonctions de l'organisme : la croissance, la reproduction et la nutrition.

✓Elle est composée de 2 lobes : (antérieur et postérieur) l'un formé de tissu nerveux et l'autre de tissu glandulaire.

- L'hypophyse antérieure (ou adéno-hypophyse) est composée de cellules endocrines spécialisées, organisées en :

- follicules :(Cellules corticotropes, somatotropes, thyrotropes, gonadotropes et lactotropes.)

- Cellules para folliculaires

- L'hypophyse postérieure (ou neurohypophyse):

- comprend les extrémités axonales des neurones
- magnocellulaires à Ocytocine et vasopressine (lieu de stockage et de réserve)

Hormones de l'antehypophyse libérées dans la circulation sanguine sous l 'effet des hormones hypothalamiques

3 glycoprotéines à 200 unités ave de fortes similitudes de structure,dimères de deux formes a et b

Thyroid stimulating Hormone = TSH (Thyrotropine)

Luteinising hormone = LH (Lutropine)

Folliculo stimulating hormone = FSH (Follitropine)

protéines à une chaîne

Pro-opiomélanocortine (POMC) :

- Adrénocorticotropine = ACTH
- mélanotropine = MSH
- b-endorphin = b-END

Hormone de croissance = GH

Prolactine = PRL

Régulation de la production de Hormones ante-hypophysaires

Sécrétion pulsatile suivant le cycle nyctéméral = augmentation la nuit pour la plupart des hormones

Durée de vie courte dans le sang

Les hormones périphériques produites exercent un rétro-contrôle négatif

Connexions centrales régulatrices pour GH et PRL qui n'ont pas de cible endocrine périphérique particulière

HYPOPHYSE POSTERIEUR:

LES H- POST-HYPOPHYSIAIRE

2 peptides – 9 AA

ADH(vasopressine)

ocytocine

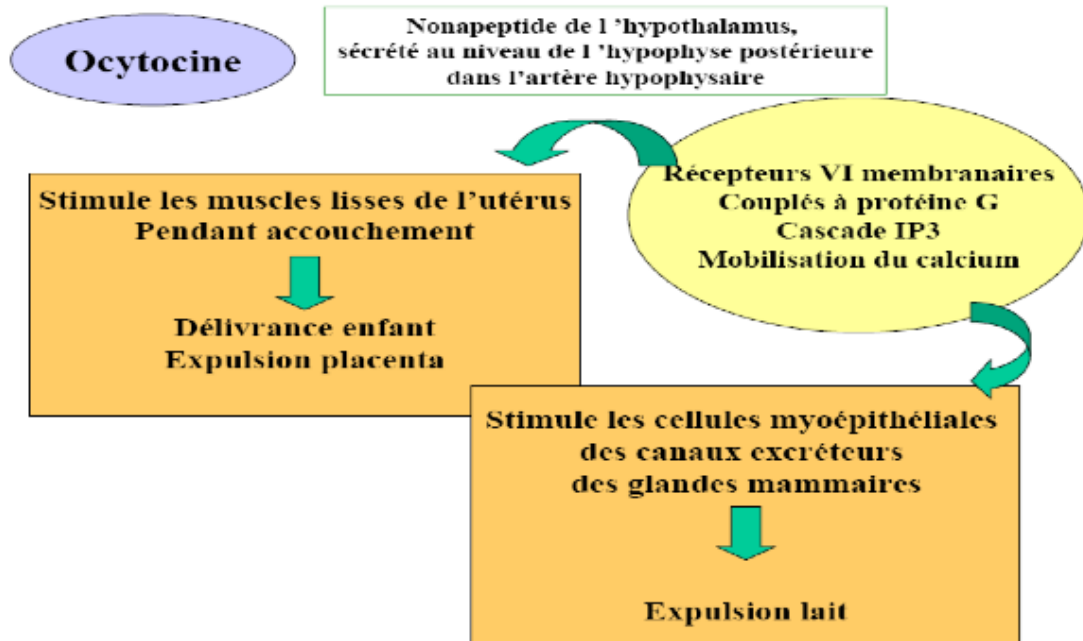
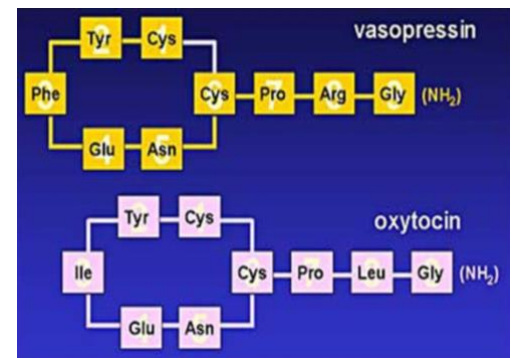
A/ OCYTOCINE:

OCYTOCINE: EFFET BIOLOGIQUES CHEZ L'HOMME

Régule la spermatogénèse

Stimule la contraction des tubes séminifères

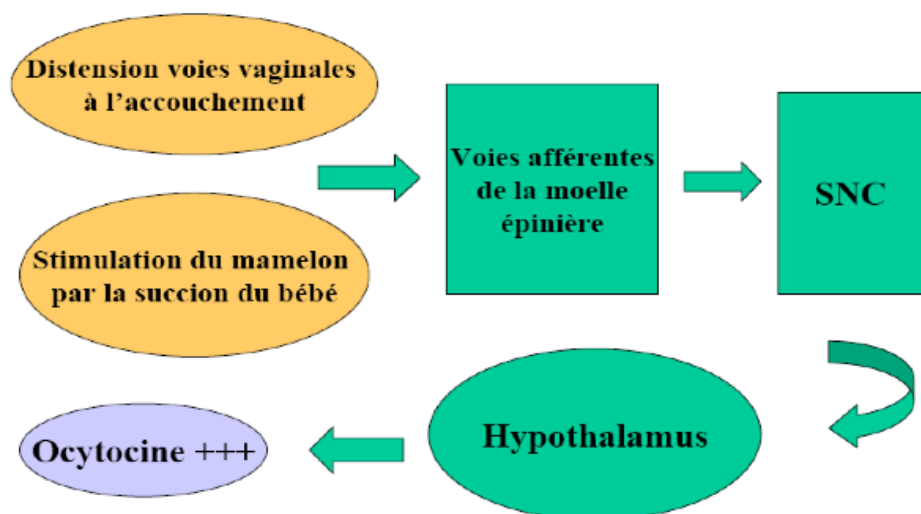
Excrétion des spermatozoïdes Rôle mécanique



Effets biologiques de l'OCYTOCINE sur le comportement

- HORMONE DE LA MONOGAMIE
- HORMONE DE L'ORGASME
- HORMONE DE L'AMOUR ET DE L'ATTACHEMENT
- HORMONE ANTISTRESS DANS LES INTERACTIONS SOCIALES
- HORMONE DE RECONNAISSANCE DES VISAGES ET DE LA CONFIANCE

Régulation production ocytocine



Grossesse prolongée



Dépassement de terme

Thérapeutique

Risque d'accouchement
PREMATURE



Anti-Ocytocine

Ocytocine (Syntocinon®)

Anti-progesterone

B/ADH

Vasopressine
Hormone Antidiurétique
ADH

Peptide de l'hypothalamus,
sécrété au niveau de l'hypophyse postérieure
dans l'artère hypophysaire

Activité rénale
Principale
à faible concentration

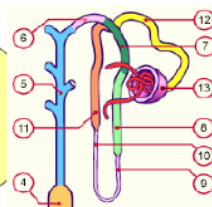
Activité de vasoconstriction
Exceptionnelle
à haute concentration

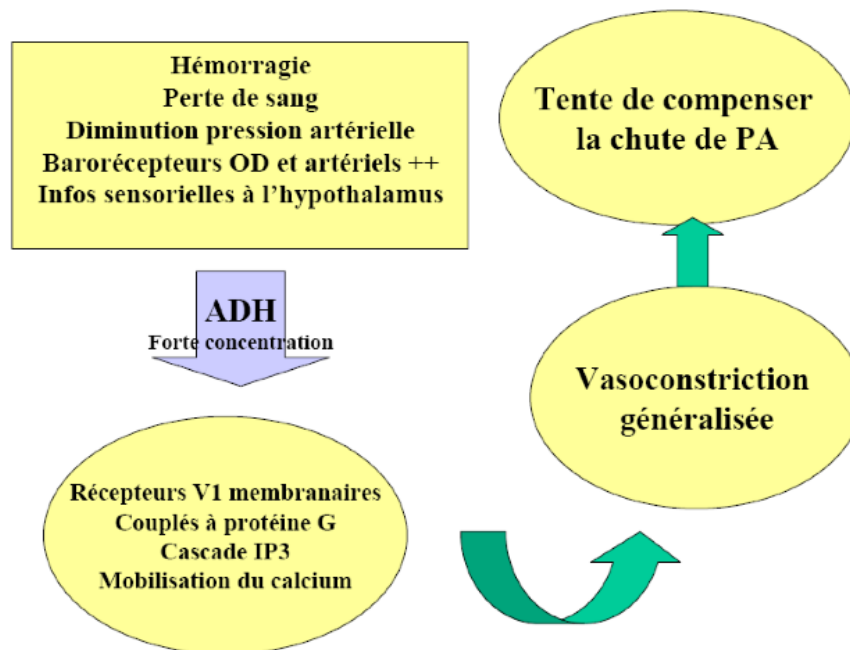
Pression osmotique
Perçue par osmorécepteurs
Hypothalamiques

Réabsorption d'eau
>10 litres par jour

ADH
Faible concentration

Tube contourné distal (7)
Tubes collecteurs (5)
Récepteurs V2 membranaires
Couplés à protéine G
Et AMP cyclique





Régulation de la sécrétion(2)

Facteurs Stimulateurs de la Libération d'ADH

Le stress. - Nicotine.

Nausées, vomissements.

l'hypoxie sévère ou l'hypercapnie.

Angiotensine II, le VIP (vasoactive intestinal peptide).

Cytokines inflammatoires : le TNF α (tumor necrosis factor β), l'interleukine 1 (il1) et l'il6.

- Anesthésiques centraux : morphine et les barbituriques.

- Neurotransmetteurs: la dopamine, l'acétylcholine, la sérotonine.

L'action d'ADH est inhibée par :

- les peptides opioïdes (β - endorphine, enképhaline).

- hormones : augmentation du cortisol, léptine, ANF, BNP (brain natriurétique peptide).

- froid, alcool. - lithium. - Neurotransmetteur :GABA (acide γ -aminobutyrique

ADH ET PATHOLOGIE

•Défaut de production ou d'activité D'ADH

Diabète insipides

•Excès de production ou d'activité de l'ADH

Syndrome Inapproprié en Antidiurèse (SIAD)

ADH DIABETE INSIPIDE

Clinique :Polyurie

Diurèse > 3 – 20 l/j

> 40 ml/kg/j chez l'adulte

> 100 ml/kg/j chez l'enfant

Polydipsie; déshydratation



ETIOLOGIES DU DIABETE INSIPIDE

1/DIABETE INSIPIDE CENTRAL: Crânial; neurogenique;hypothalamique

2/ DIABETE INSIPIDE périphériques néphrogénique

ADH ET DIABETE INSIPIDE CENTRAL

Causes génétiques

1- Congénitales ou Primaires

Mutations du gène de l'ADH (transmission autosomique dominante)

2. Syndrome de Wolfram

DI + Diabète sucré + atrophie optique + surdité

neurosensorielle (DIDMOAD)

3. Dysplasie Septo-Optique de De Morsier

4. Syndrome Lawrence-Moon- Biede

Acquises ou Secondaires

1.Lésions organiques Hypothalamo-Hypophysaires

2. Encéphalites Méningites de la base

3. Maladies inflammatoires/infiltratives

4. Maladies auto-immunes

5. Tumeurs nécrosantes

6. Traumatismes crâniens

7. Chirurgie

8. Radiothérapie

9. Atteintes vasculaires

ETIOLOGIES DU DIABÈTE INSIPIDE Néphrogénique NDI Périphérique

Causes génétiques Congénitales ou Primaires DI congénital néphrogénique

Mutations inactivatrices du gène de V2R 90%

Gène lié à l'Xq28 / Garçons

(Filles sont porteuses asymptomatiques)

Mutations inactivatrices du gène de l'aquaporine 2 (10% des cas

Causes acquises ou Secondaires Lésions organiques rénales Atteinte rénale chronique

Trouble Métabolique (Hypercalcémie, hypokaliémie)

Médicamenteuses/Toxiques (Lithium)

Amylose /sarcoidose

EXPLORATION DU DIABETE INSIPIDE

1/ Confirmer le DI

2/ Classer le DI

3/ Identifier l'étiologie précise

4/ Dosage de l'ADH plasmatique

5/ Test dynamique de stimulation Stress osmotique

Test de restriction hydrique + Desmopressine (2 µg de desmopressine (Minirin®) i.v)

Déjeuner léger avec boissons (ni café ni thé) autorisé env. 2 heures avant le test

Épreuve longue (8 à 10 h) Dangereuse (risque de déshydratation) Arrêt du test si perte pondérale

≥ 5% ou ≥ 2 kg

Paramètres mesurés toutes les 2 h

- Osmolalité plasmatique (natrémie)
- Osmolalité urinaire (densité urinaire)
- Diurèse (débit urinaire)

Épreuve au sérum salé hypertonique :

C'est une épreuve de stimulation osmotique de la sécrétion d'AVP.

Le SSH à 5% est perfusé à raison de 0,05 mL/kg de poids/min pendant 120 min => augmenter la natrémie entre 145 et 150 mmol/L.

Les mesures Osm_p, Osm_u et d'AVP sont réalisées toutes les 20 min jusqu'à la 3ème h (le test est contre-indiqué dans l'HTA et insuffisance cardiaque).

RESULTATS DE L'ÉPREUVE DE SOIF

Patients Paramètres	Sujet sain DDI	DI Neurogénique	DI Néphrogénique
Osmolalité plasmatique	Augmente +	Augmente ++ > 290 mOsm/kg	Augmente ++ > 290 mOsm/kg
Osmolalité urinaire	Augmente +	Reste basse ++ < 300 mOsm/kg	Reste basse ++ < 300 mOsm/kg
Débit urinaire	Diminue	Reste élevé	Reste élevé
DDAVP Desmopressine	Correction Chez DDI	Baisse de la diurèse Osmolalité urinaire > 750 mOsm/kg	Paramètres inchangés

ADH ET SIAD

Clinique

Syndrome de Schwartz et Bartter :

Oligurie

Signes neuromusculaires

Céphalées

Nausées vomissements

Crampes musculaires

Fatigabilité musculaire coma

ETIOLOGIES LIÉES À UN EXCÈS DE PRODUCTION D'ADH

Acquises / Secondaires Tumeurs hypothalamiques

Tumeurs ectopiques Carcinomes bronchiques à petites cellules Thymus / Pancréas / Duodénum...

Médicaments / Toxiques Porphyrries Insuffisance surrénalienne

Hypothyroïdie

Etiologies liées à un excès d'activité de l'ADH

Génétiques Congénitales Primaires: Mutations Activatrices de V2R

Nephrogenic syndrome of Inappropriate antidiuresis (NSIAD)

SIADH chronique avec une ADH indétectable

Exploration biochimique du SIAD

Epreuve statique Hyponatrémie

$\text{Na}^+ < 130 \text{ mEq/l}$ Osmolalité plasma $< 290 \text{ mOsm/kg}$

natriurie abondante (Na^+ urinaire $> 20 \text{ mEq/l}$) Urines anormalement concentrées

Osmolalité urinaire $> 300 \text{ mOsm/kg}$

Taux ADH détectables / élevé

Dosage de l'ADH plasmatique +++

Épreuve de surcharge hydrique(épreuve dynamique)

20 ml/kg à boire en $\leq 30 \text{ mn}$ Sujet sain:

Elimination urinaire 4h après le début de l'épreuve de $\geq 90\%$ du volume d' H_2O ingéré

Dilution des urines $< 100 \text{ mOsm/kg}$ SIAD

Elimination urinaire $\leq 65\%$ du volume d' H_2O ingéré

III/ EXPLORATION BIOCHIMIQUE DE L'UNITE HYPOTHALAMO HYPOPHYSAIRE:

A/ EXPLORATION STATIQUE:

1/ méthodes de dosages des stimulines hypophysaires

- ✓Prélèvements se font sur tube sec (respects des horaires en raison des variations nycthémérales et cycliques)
- ✓Les stimulines circulantes de nature protéique sont appréciées par immunodosage.
- ✓leur taux plasmatique normal est toujours très bas de l'ordre de $\mu\text{g/l}$ parfois moins
- ✓il ne peut donc s'agir que d'un dosage : radioimmunodosage de plus en plus concurrencé par un enzymoimmunodosage .

B/EXPLORATION DYNAMIQUE:

Principe:

Toute augmentation du taux de l'hormone circulante provoque un freinage de la sécrétion hypothalamo-hypophysaire et inversement toute baisse du taux de l'hormone périphérique provoque une hypersécrétion.

Les explorations fonctionnelles dynamiques et interprétée en fonction de ce principe de rétrocontrôle.

1/ Epreuves de stimulation:

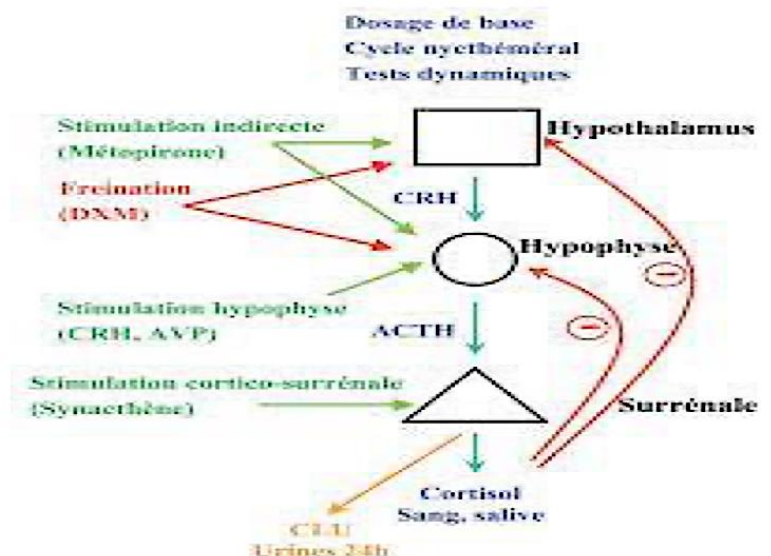
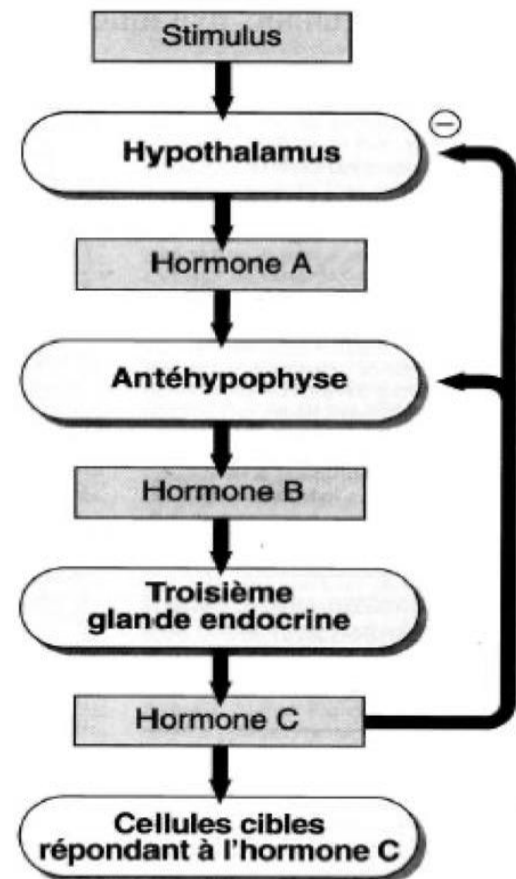
Par une neurohormone ou par un médiateur chimique ou par un substrat appropriée , Par un inhibiteur enzymatique(métopyrone)

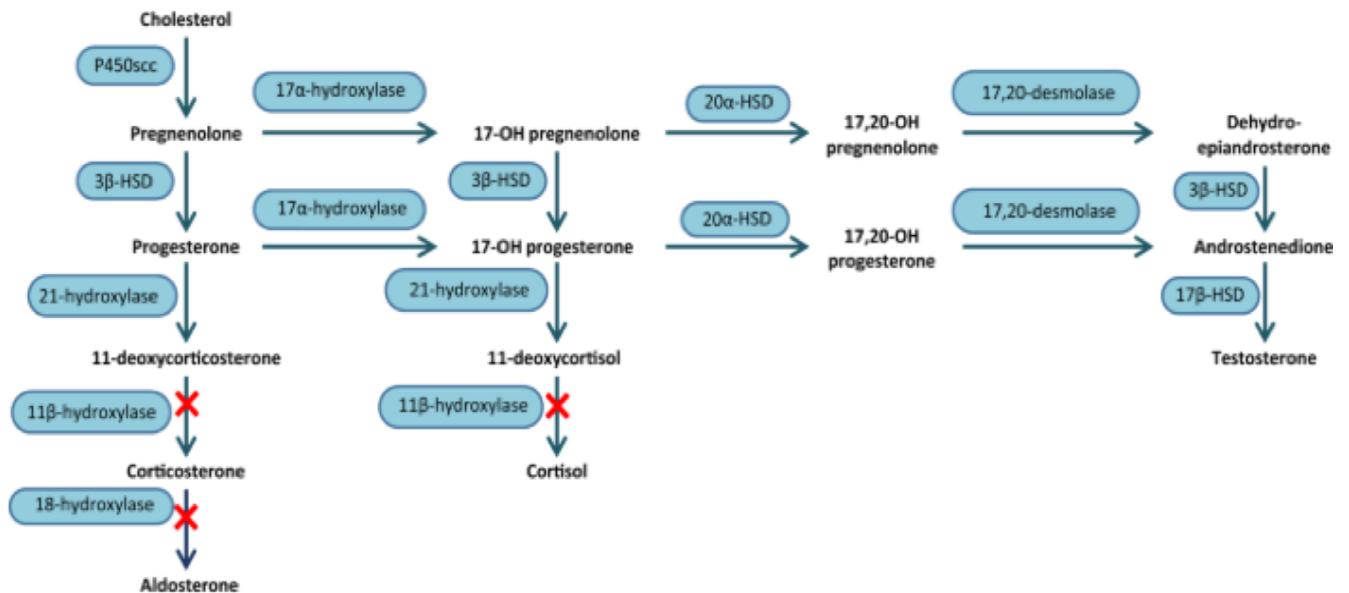
on étudie une réponse: nulle; normale ou explosive celle de la stimuline ou celle des hormones spécifiques de la glande étudiée (test à la TRH),

2/Epreuves de freinage:

Exercée par une hormone ou un analogue de synthèse à même activité physiologique.

Chez le sujet sain, l'hormone circulante doit chuter rapidement du fait de la mise au repos du système de rétrocontrôle

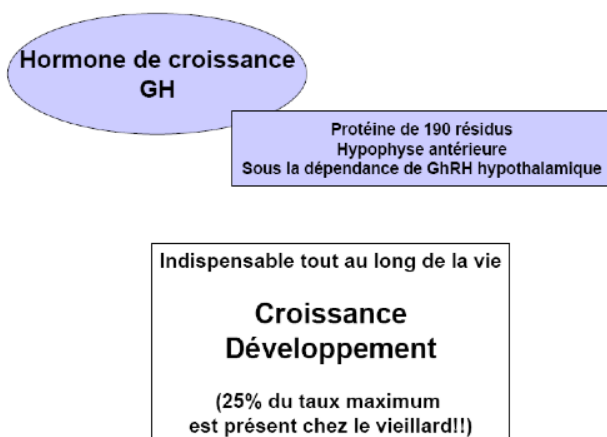




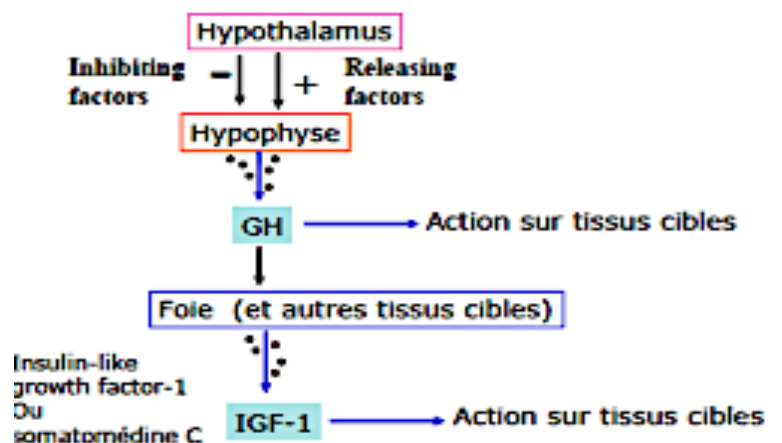
Protocol habituels:

- ❑ Le plus courant établir un taux de base à partir d'un pool de prélèvement répartis sur 24H puis injecter ou faire ingérer l'agent stimulant au temps zéro, prélever et doser aux temps 0,10,20,30,40,50,60;70;80,90; établir la courbe et mesurer la flèche d'élévation.
- ❑ Le plus simple à partir du taux de base injecter ou faire ingérer l'agent stimulant ou freinateur à minuit doser à 8H le lendemain le paramètre concerné qui doit avoir augmenté ou diminué de moitié.
- ❑ plus rarement lorsqu'on veut grâce aux paramètres urinaires apprécier la réponse d'une glande en profondeur, on étale sur 8 jours la stimulation.

axe somatotrope :



I. L'AXE SOMATOTROPE



Effets directs de GH sur les métabolismes

GLUCOSE

au niveau du foie

- augmente synthèse de glycogène (avec acides aminés ou pyruvate)
- augmente glycolyse
- ce qui augmente l'excrétion de glucose dans le sang

au niveau périphérique

diminue la sensibilité à l'insuline

ce qui diminue l'entrée de glucose dans les tissus et diminue l'utilisation du glucose par ces tissus

Ces effets sont paradoxaux mais au final, GH a un effet glycémiant = diabétogène

LIPIDES

au niveau du tissu adipeux

augmente la lipolyse

ce qui augmente la libération des acides gras libres dans le sang

au niveau des tissus périphériques

favorise l'utilisation des acides gras pour la production de l'énergie donc favorise le métabolisme aérobie

PROTEINES

augmente le transport des acides aminés

augmente la transcription de l'ADN en ARNm

augmente la traduction de l'ARNm en protéines

réduit le catabolisme des protéines

donc favorise la construction cellulaire

Effets indirects de GH

GH provoque la synthèse et production de somatomédines

ou insulin-like growth factors = IGF-1 et IGF-2 par le foie et d'autres tissus

qui ont des effets sur la croissance et le développement

longtemps attribués à GH elle-même

sur croissance osseuse

sur croissance tissus mous (muscles, viscères)

sur gonades

Croissance des muscles

Suit la croissance osseuse

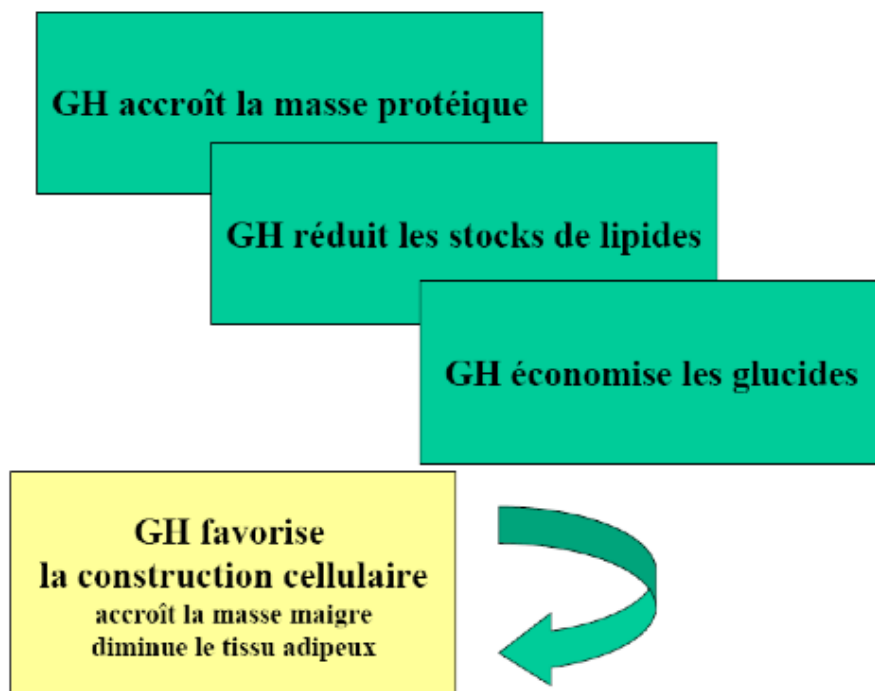
IGF-1 stimule la prolifération,

la différenciation (fusion des myoblastes)

Développement du cerveau

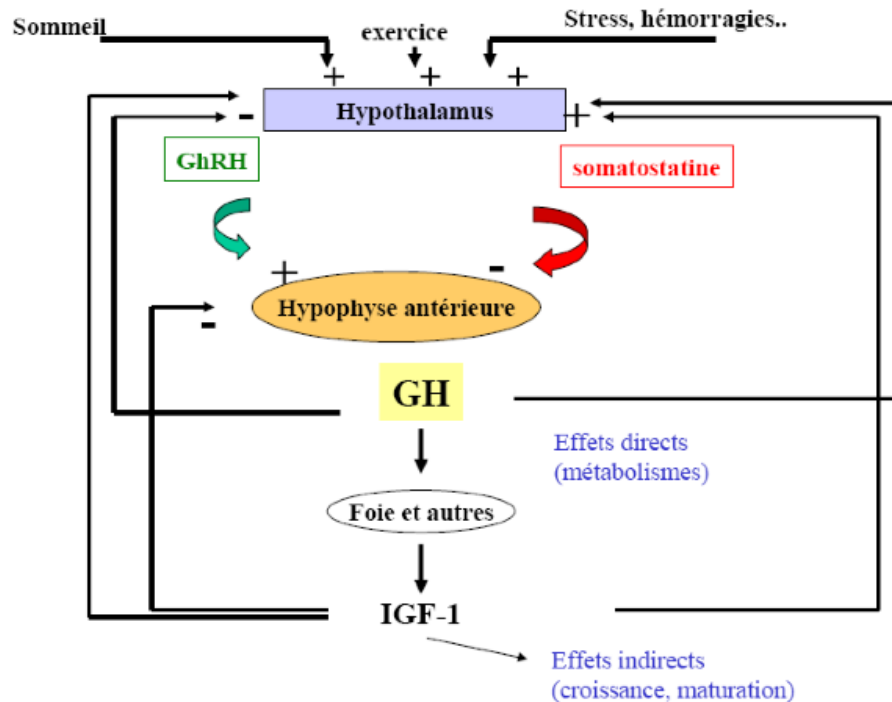
GH stimule la division cellulaire dans tous les types de cellules du cerveau = hyperplasie

Construction des circonvolutions du cortex

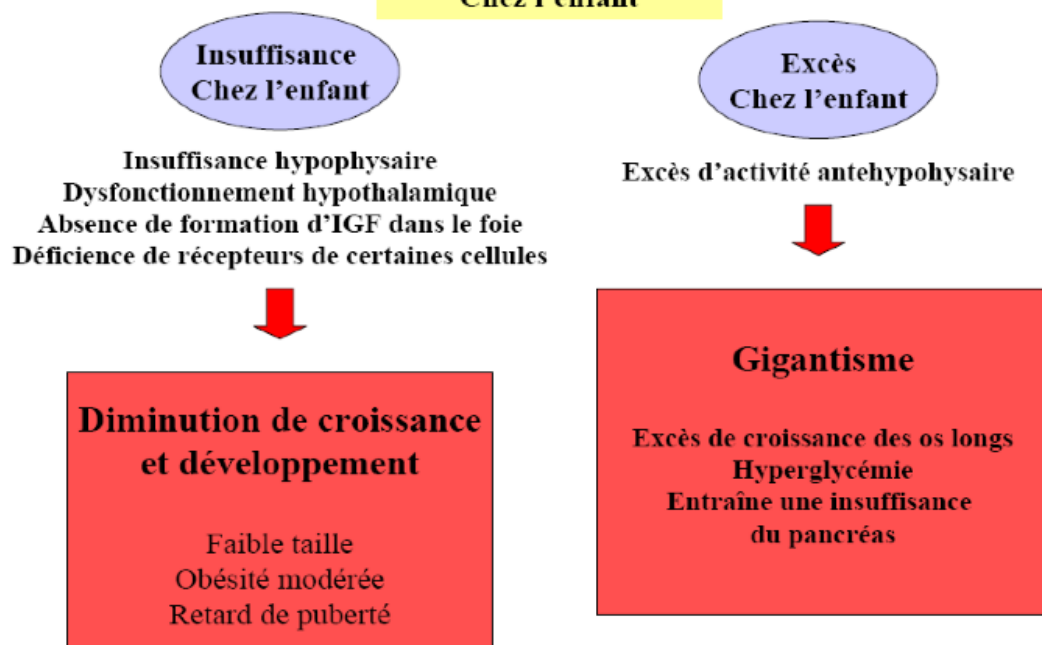


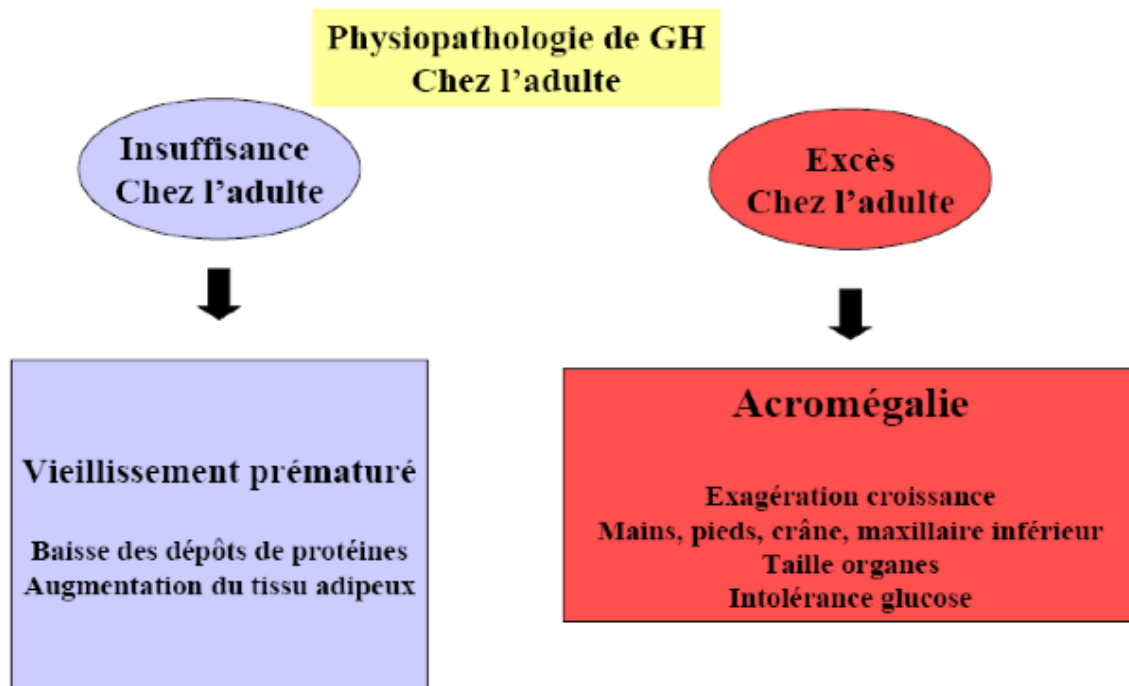
Les effecteurs positifs	Les effecteurs négatifs
<ul style="list-style-type: none"> -Le cortisol aigue. - Le sommeil profond (phases 3 et 4). - L'hypoglycémie, le jeûne, l'insuline. - L'exercice physique, le stress. - Les acides aminés (Arginine, Ornithine) → repas riche en protéines. - Les stéroïdes sexuels : œstradiol, testostérone. - les hormones thyroïdiennes 	<ul style="list-style-type: none"> - Les glucocorticoïdes chroniques. - Le sommeil paradoxal (REM). - L'hyperglycémie. - L'obésité. - Les acides gras libres. - L'hypothyroïdie.

Régulation de la production de l'Hormone de croissance



Physiopathologie de GH Chez l'enfant





DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

FAISCEAU D'ARGUMENTS: hypersécrétion GH chez l'adulte et l'enfant

Dosage de la GH le matin $>5\text{ng/ml}$ en faveur d'une hypersécrétion ($<1\text{ ng/ml}$ on élimine)
GH plasmatique

Dosage du cycle de GH : TAUX MOY $>2\text{ng/ml}$ en faveur de l'hypersecretion,

Dosage des IGF1: les variations sont minime; l'elevation est constante dans l'acromegalie,

Epreuve d'HGPO

Le malade doit ingérer 75 g de glucose dilue dans 300 ml d'eau en 5 mn ; on dose la GH a différents moment

❖ Sécrétion de la GH a 60 mn

si GH $> 2\text{ng/ml}$: hypersécrétion

Si GH $< 1\text{ng/ml}$: éliminer une hypersécrétion

❖ tolérance au glucose a 120 mn

$<1,40\text{ g/l}$

tolérance normale

$1,40 < \text{gly} < 2,0\text{g/l}$

intolérance au glucose

$>2,0\text{g/l}$

diabète sucre

Complétez toujours avec un IRM

Exploration biologique du deficit en GH

Le dosage de la GH et de l'IGF1 sont peu conductifs; on fait beaucoup de test de stimulation:

On considère que le diagnostic est positive chez l'enfant si on a deux test de stimulation positifs a des dates différentes,

Chez l'adulte le diagnostic est retenu si on a un test d'hypoglycémie insulinique : normalement on a un pic de GH sup 10 ng/ml avec une hypoglycémie inf 0,40 g/l

AXE LACTOTROPE:

Prolactine PRL

Protéine de 199 résidus
40% homologie avec GH
Hypophyse antérieure
sous la dépendance de TRH hypothalamique

Principal effet :

initier et maintenir la sécrétion de lait après l'accouchement
synergie avec les stéroïdes surrénaliens

Récepteur de type cytokine (comme GH)



Cellules mammaires

Active transcription des gènes nécessaires à la formation du lait
⇒ Synthèse caséine et lactoglobuline
⇒ Synthèse enzymes métabolisme
*lipides
*glucides

Avant la grossesse, chez les jeunes filles

PRL ⇒ Développement et croissance des glandes mammaires
en synergie avec oestrogènes
progestérone
glucocorticoïdes

Au cours de la grossesse,

PRL ⇒ Différentiation terminale des cellules mammaires pour assurer la lactogénèse
en synergie avec hormones thyroïdiennes
insuline
glucocorticoïdes

Ces développements sont inhibés par la testostérone chez le jeune garçon et l'homme adulte

Effets de PRL autres que sur les glandes mammaires

Certains tissus ont des récepteurs à PRL

utérus
foie

Certains tissus synthétisent et sécrètent PRL

Placenta (tissu qui assure les échanges mère-fœtus)
Myomètre (muscle lisse de l'utérus)
Decidua (partie de la muqueuse utérine éliminée avec le placenta après accouchement)

Lymphocytes
Seins

⇒⇒ mécanismes autocrines

Sur la reproduction:

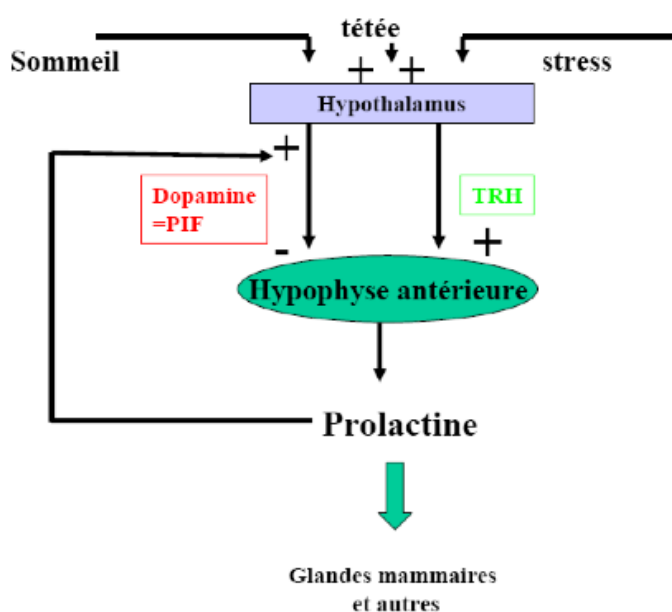
PRL ⇒ croissance des follicules ovariens
⇒ augmente le nombre de récepteurs à la LH du testicule à la puberté des ovaires à la phase lutéale

Sur le système immunitaire:

PRL ⇒ augmente la réponse immunitaire

PRL ⇒ augmente les récepteurs à PRL sur les lymphocytes périphériques

Régulation de la production de la Prolactine



Physiopathologie de PRL

Déficiencia

Insuffisance de l'antéhypophyse

Pas de production de lait
Troubles de la puberté

Excès

Insuffisance hypothalamique
Perte d'inhibition par la dopamine
Tumeurs sécrétantes de PRL (Prolactinomes)

Galactorrhée
Diminution de la libido
Manque d'ovulation & aménorrhée par inhibition de GnRH

Exploration biologique d'une hyperprolactinémie

Devant toute hyperprolactinémie sup 20ng/ml il faut éliminer d'abord

- ☐ Une grossesse,
- ☐ Une hypothyroïdie; cirrhose
- ☐ Une prise médicamenteuse

Le diagnostic positif de l'hyperprolactinémie: patiente a jeun entre le 2^{ème} et 4^{-ème} jour du cycle; on fait deux prélèvements de 15 mn d'intervalle

- ❖ Sup 200ng/ml c'est un macro adénome à prolactine,
- ❖ Inf. 100 ng/ml refaire le prélèvement avant de faire un IRM

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Test à la TRH permet de distinguer le prolactinome des autres causes

PROTOCOL: on injecte 250 µg en IV et on dose à plusieurs moments la prolactine,

Normalement il y a un pic entre 30 et 60 mn : 2X valeur de base

Si négatif : adénome à prolactine sécrétion autonome Si positif : recherche autres causes