

# I Rappels sur la physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et des systèmes endocrinométaboliques associés

## I.1 L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien en situation physiologique

### I.1.1 L'hypothalamus

Les deux principaux systèmes de régulation d'un organisme sont le système nerveux et le système endocrinien. L'interface et la coordination de ces deux systèmes sont assurées en grande partie par l'hypothalamus.

L'hypothalamus est situé dans le diencephale et forme le plancher du troisième ventricule. Il coordonne l'activité de la glande hypophyse par la sécrétion de peptides et d'amines.

L'hypothalamus produit des peptides et des amines qui induisent la production par l'hypophyse d'hormones trophiques qui, nous le verrons plus tard, influencent à leur tour la production d'autres hormones, ou d'hormones qui auront une action biologique directe sur les tissus (prolactine).

La vasopressine et l'ocytocine sont produites dans l'hypothalamus par des neurones dont les extrémités distales se trouvent dans la neurohypophyse. La sécrétion de ces neurohormones se fait donc au niveau de la neurohypophyse.

.....

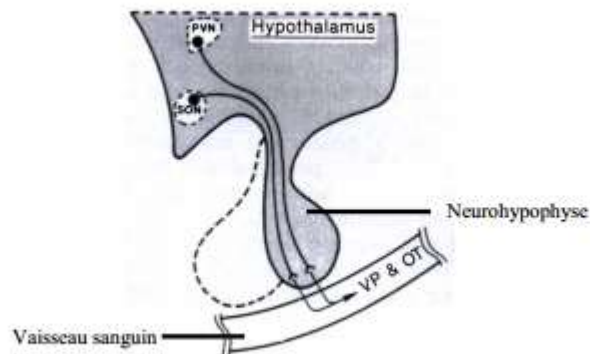
### I.1.2 L'hypophyse

L'hypophyse, ou glande pituitaire, est composée de l'adénohypophyse (ou hypophyse antérieure séparée en *pars distalis* et *pars intermedia*), de la neurohypophyse (hypophyse postérieure ou *pars nervosa*) et de la partie tubéreuse (ou *pars tuberalis*) (figure 1).



**Figure 1 :** Schéma de la structure de la glande hypophysaire (D'après Turner CD, Bagnara JT: General Endocrinology, 6<sup>ème</sup> édition. Philadelphie, WB Saunders, 1977, p 81).

### I.1.2.1 La neurohypophyse



**Figure 2 :** Le système hypothalamo-neurohypophysaire sécrétant la vasopressine (notée VP) et l'ocytocine (notée OT) provenant des noyaux paraventriculaires (PVN) et supraoptique (SON)(D'après Hedge GA, Colby HD, Goodman RL : Clinical Endocrine Physiology. Philadelphie, WB Saunders, 1987, p56).

La neurohypophyse est composée d'axones dont les corps cellulaires sont situés dans le noyau supraoptique et dans les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus : la neurohypophyse est une extension de l'hypothalamus dans l'hypophyse (figure 2).

Les neurones sécréteurs de la neurohypophyse s'avèrent différents des neurones véhiculant l'influx nerveux. D'une part, même si ces neurones sont innervés, ils n'innervent pas d'autres neurones. D'autre part, les produits de sécrétion passent directement dans le sang. Enfin, la distance qui sépare les neurones du site d'action de leurs hormones est relativement grande.

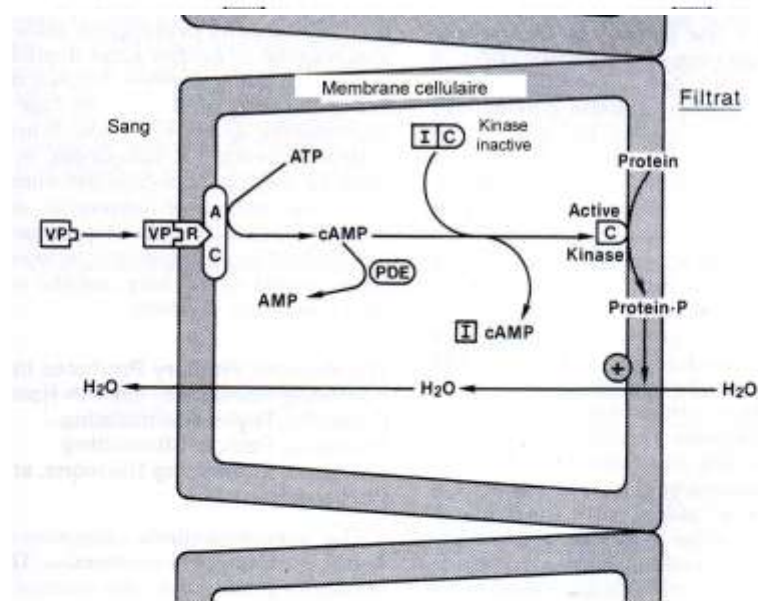
A la différence de la plupart des hormones de l'adénohypophyse, les hormones de la neurohypophyse peuvent entraîner directement la réponse des tissus-cible.

La neurohypophyse sécrète deux principaux polypeptides : l'ocytocine et la vasopressine. L'ocytocine est responsable de la contraction des muscles lisses, notamment au niveau des glandes mammaires et de l'utérus. La vasopressine (ou hormone antidiurétique ou ADH) a pour effet principal la rétention de l'eau par les reins et, secondairement, l'augmentation de la pression sanguine par contraction des cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins. La sécrétion de ces hormones est accompagnée de la sécrétion de neurophysines dont le rôle reste encore inconnu. La sécrétion de l'ocytocine et de la vasopressine est induite par un signal nerveux en provenance de l'hypothalamus.

De ces deux hormones, seule la vasopressine participe aux réponses de l'organisme au stress de l'anesthésie. Chez la plupart des espèces, cette hormone est sous la forme arginine-vasopressine.

Le contrôle de sa sécrétion est réalisé par des osmorécepteurs au niveau de l'hypothalamus, de l'œsophage et de l'estomac, et par des récepteurs d'étirement (volorécepteurs) au niveau des oreillettes. Les barorécepteurs de la crosse aortique et les sinus carotidiens interviennent aussi sur la sécrétion de vasopressine.

Les mécanismes intracellulaires de l'action antidiurétique de la vasopressine sont détaillés dans la figure 3.



**Figure 3 :** Mécanisme de l'action anti-diurétique de la vasopressine (VP) sur les cellules des tubules contournés distaux et sur les tubes collecteurs. « R » signifie récepteurs, « AC » adénylyclase, « PDE » phosphodiésterase, « I » et « C » sont respectivement les sous-unités inhibitrice et catalytique de la kinase (D'après Hedge GA, Colby HD, Goodman RL : Clinical Endocrine Physiology. Philadelphie, WB Saunders, 1987, p61).

### 1.1.2.2 L'adénohypophyse

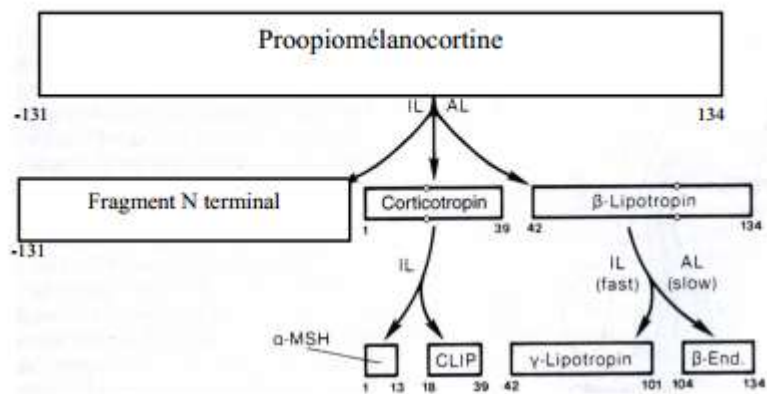
L'adénohypophyse regroupe la *pars intermedia* et la *pars distalis* de l'hypophyse.

Elle produit l'hormone de croissance (ou GH), la prolactine, l'hormone stimulant la

thyroïde (Thyroid-Stimulating Hormon ou TSH), l'hormone stimulant les follicules (Follicle-Stimulating Hormon ou FSH), l'hormone lutéinisante (Luteinizing Hormon ou LH) et les dérivés de la proopiomélanocortine (voir figure 4). La GH, l'ACTH et la prolactine sont des protéines à simple chaîne. La FSH, la LH et la TSH sont des glycoprotéines.

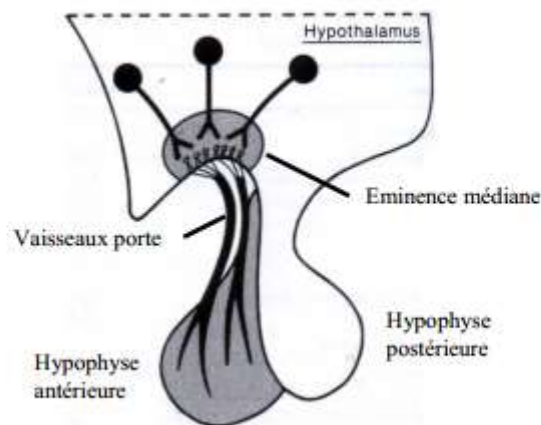
L'ACTH (ou corticotropine) et la  $\beta$ -lipotrophine (précurseur des  $\beta$ -endorphines) sont synthétisées à partir de la proopiomélanocortine produite à la fois dans la *pars intermedia* et dans la *pars distalis* de l'adénohypophyse.

Les molécules produites à partir de la proopiomélanocortine diffèrent entre ces deux parties : dans la *pars intermedia*, l'ACTH est clivé pour donner l'hormone stimulant les mélanocytes forme  $\alpha$  (la  $\alpha$ -Melanocyte-Stimulating Hormon ou  $\alpha$ -MSH) ; un deuxième fragment est sécrété : le peptide du lobe intermédiaire corticotropin-like (CLIP), son rôle est pour le moment inconnu. L'ACTH (ou corticotropine) n'est pas clivé dans la *pars distalis*. Dans les deux parties, la  $\beta$ -lipotrophine est clivée en  $\beta$ -endorphine et en  $\gamma$ -lipotrophine (figure 4).



**Figure 4 :** Clivage de la proopiomélanocortine. Par convention, la numérotation des acides aminés débute avec le premier de la corticotrophine, augmente vers l'acide carboxylique et diminue vers la terminaison amine. Ce clivage (rapide-« fast »-ou lent-« slow ») a lieu dans le lobe intermédiaire (IL) ou le lobe antérieur (AL). Les produits sont les  $\beta$ -endorphines ( $\beta$ -End), la  $\alpha$ -mélano-cyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH), le peptide du lobe intermédiaire à action corticotropine-like (CLIP),... (D'après Hedge GA, Colby HD, Goodman RL :Clinical Endocrine Physiology. Philadelphie, WB Saunders, 1987, p 75.)

L'hypothalamus produit des hormones transportées et sécrétées au niveau de l'éminence médiale dans un système porte découvert par Popa et Fielding en 1930 qui fait la liaison entre l'hypothalamus et l'adénohypophyse (Figure 5).



**Figure 5 :** Les neurones neurosécréteurs hypothalamiques et les vaisseaux porte hypothalamohypophysaires (D'après Hedge GA, Colby HD, Goodman RL :Clinical Endocrine Physiology. Philadelphie, WB Saunders, 1987, p 86.).

La synthèse et la sécrétion de ces hormones de régulation de l'hypophyse antérieure sont contrôlées par des informations nerveuses et hormonales arrivant à l'hypothalamus.

Les neurohormones et les neurotransmetteurs de l'hypothalamus sont :

(1) l'hormone de sécrétion de la corticotrophine (ou CRH) qui entraîne la sécrétion de tous les produits du clivage de la proopiomélanocortine énumérés précédemment (figure 4).

(2) l'hormone de sécrétion des gonadotrophines (ou GnRH) qui stimule la sécrétion de LH et de FSH.

(3) les  $\beta$ -endorphines qui inhibent la sécrétion de LH.

(4) l'hormone de sécrétion de la thyrotrophine (ou TRH) qui stimule la sécrétion de TSH.

(5) la dopamine (neurotransmetteur), un précurseur de la noradrénaline, qui inhibe la sécrétion de prolactine et de TSH.

(6) la somatostatine qui inhibe la sécrétion de GH.

(7) l'hormone de sécrétion de l'hormone de croissance (GHRH) qui stimule la sécrétion de GH.

Des hormones hypothalamiques (comme le peptide intestinal vasoactif qui induit la sécrétion de la prolactine) ont été retrouvées dans d'autres parties du cerveau et dans des sites hors du système nerveux tels que l'estomac ou le pancréas. Ces localisations sont en relation avec l'implication de ces hormones dans diverses régulations locales.

Cinq hormones hypophysaires sont qualifiées de « trophiques » car leur principal effet biologique est d'induire la sécrétion spécifique d'autres hormones en périphérie : la GH, la FSH, la LH, la TSH et l'ACTH.

En résumé, le tableau 1 présente les principales hormones sécrétées par l'adénohypophyse.

<b>Hormones</b>	<b>Abréviations</b>
<b>Glycoprotéines</b>	
Hormone stimulant les follicules	FSH
Hormone lutéinisante (ou hormone de stimulation des cellules interstitielles)	LH (ICSH)
Hormone stimulant la thyroïde (ou thyrotrophine)	TSH
<b>Somatotrophines</b>	
Hormone de croissance	GH
Prolactine	PRL
<b>Pro-opiomélanocortines</b>	
Corticotrophine	ACTH

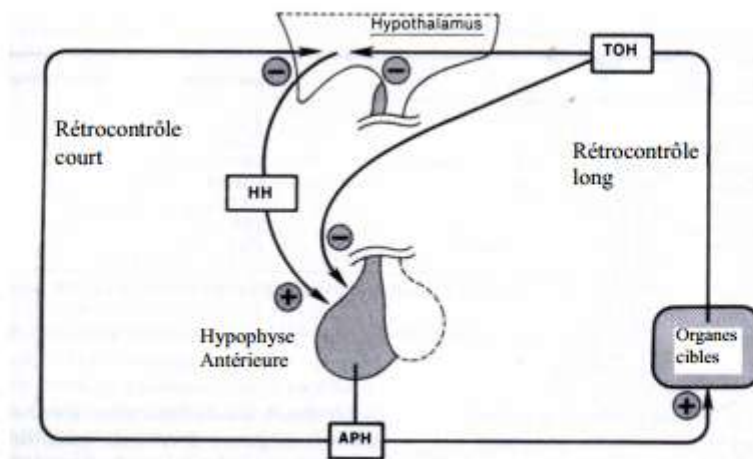
**Tableau 1 :** Principales hormones sécrétées par l'adénohypophyse (D'après Hedge GA, Colby HD, Goodman RL :Clinical Endocrine Physiology. Philadelphie, WB Saunders, 1987, p 78).

Ces sécrétions d'hormones doivent aussi être freinées. C'est le rôle des mécanismes de rétrocontrôle négatif. Dans la régulation humorale où apparaissent des hormones trophiques, les hormones des organes cibles périphériques inhibent l'hypothalamus et l'adénohypophyse. On parle dans ce cas de rétrocontrôle négatif long. Il peut aussi être court quand les hormones sécrétées par l'adénohypophyse inhibent la sécrétion de l'hormone hypothalamique correspondante (voir figure 6).

### **I.1.2.3 Modulation de l'activité hypothalamique**

Les rétrocontrôles que nous venons d'évoquer n'impliquent pas un taux constant d'hormones en circulation. En effet, à cette régulation se superpose le contrôle par le système nerveux central par action sur l'hypothalamus. Il donne ainsi au métabolisme un rythme circadien (nous le verrons dans la section suivante) et l'adapte en fonction des variations de l'environnement (situation de stress moral).

La mélatonine donne un rythme circadien à l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire, mais ne semble pas avoir d'activité spécifique lors de stress (Cunningham (1), 1997).



**Figure 6 :** Régulation de la sécrétion des hormones de l'adénohypophyse (APH) par les hormones hypothalamiques (HH) et par les hormones des organes cibles (TOH). Les + indiquent une stimulation, les - une inhibition (D'après Hedge GA, Colby HD, Goodman RL :Clinical Endocrine Physiology. Philadelphie, WB Saunders, 1987, p 78).

L'histamine semble participer comme neurotransmetteur à la régulation centrale de la sécrétion des dérivés de la proopiomélanocortine (ACTH et  $\beta$ -endorphines) ainsi que de la prolactine (Cunningham (1), 1997). Elle est impliquée dans la sécrétion de ces hormones hypothalamiques lors d'une situation de stress. L'histamine active les neurones hypothalamiques qui sécrètent les facteurs hypophysiotrophiques (CRH, GnRH...). Cette activation est réalisée par les récepteurs à histamine de type 1 et 2 présents dans l'hypothalamus (Kjaer, 1996).

En 1991, Knigge et Warberg ont montré que l'action de l'histamine sur les sécrétions hypophysaires est indirecte. L'effet de l'histamine est causé par l'activation des récepteurs histaminiques de type 1 et 2 postsynaptiques, probablement au niveau des noyaux paraventriculaires et supraoptique de l'hypothalamus. Knigge et al, en 1999, ont montré que le blocage des récepteurs histaminiques inhibait la sécrétion de l'ACTH, de la  $\beta$ -endorphine et de la prolactine due au stress. Ils ont aussi observé une interaction entre les systèmes histaminergique et sérotoninergique au niveau de l'hypothalamus.

L'histamine et la sérotonine seraient donc des neurotransmetteurs agissant sur l'hypothalamus lors d'un stress. Les mécanismes de neurorégulation hormonale des activités hypothalamiques apparaissent complexes, encore mal connus et incomplètement compris.



#### **I.1.2.4 Les interactions neurohypophyse/adénohypophyse**

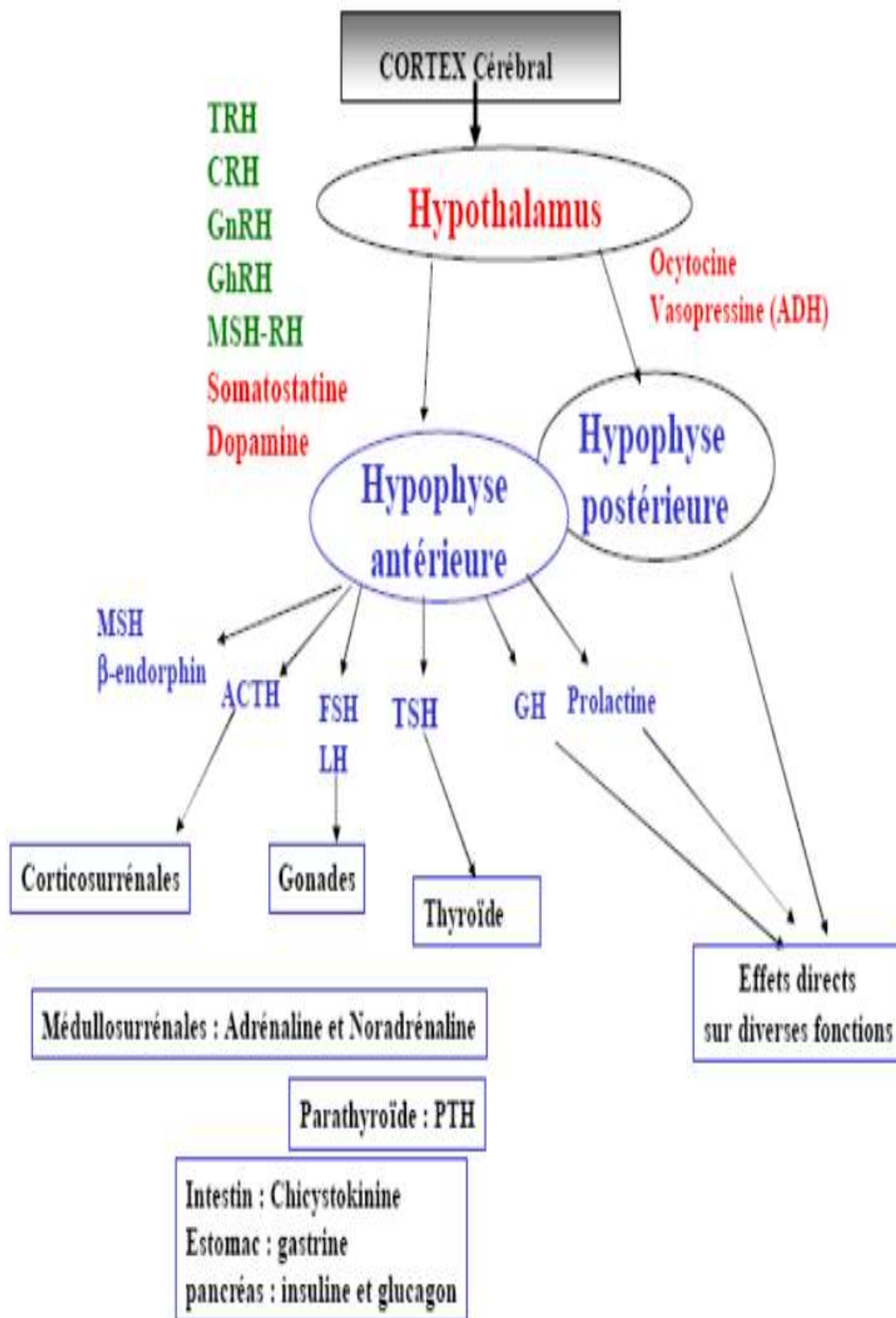
En 1996, Kjaer a émis l'hypothèse que, en plus de l'action majeure des facteurs hypothalamiques régulant la proopiomélanocortine et la prolactine -soit CRH et la dopamine-, l'arginine-vasopressine jouerait son propre rôle de régulation dans la sécrétion des hormones adénohypophysaires. Ainsi, il a été montré que la sécrétion de la prolactine et des produits de la proopiomélanocortine induite par le stress se faisait via l'arginine-vasopressine. L'ocytocine, elle, n'a pas d'effet. Ainsi, l'arginine-vasopressine présente des effets à la fois promoteurs : la sécrétion des hormones adénohypophysaires est favorisée par la sécrétion de l'arginine-vasopressine ; et un effet permissif : l'ADH est nécessaire pour que les cellules de l'adénohypophyse puissent être stimulées. Ces effets varient en fonction des récepteurs : son effet médiateur utilise les récepteurs V1 et son effet permissif se fait via les récepteurs V1 et V2. In vivo, les données expérimentales soulignent que l'effet dominant de l'action de l'ADH sur les sécrétions adénohypophysaires est l'effet promoteur (Kjaer, 1993).

Ainsi, l'histamine qui, comme nous l'avons vu précédemment, stimule la sécrétion de CRH et d'arginine-vasopressine entraîne la sécrétion de l'ACTH et des  $\beta$ -endorphines. Elle produit aussi la sécrétion de la prolactine via la dopamine, la sérotonine et l'arginine-vasopressine. L'histamine participe ainsi à la réponse au stress et possiblement à la régulation de la tétée et de l'influence des oestrogènes sur la sécrétion de la prolactine. Au contraire, les sécrétions de la GH et de la TSH s'avèrent inhibées par l'histamine.

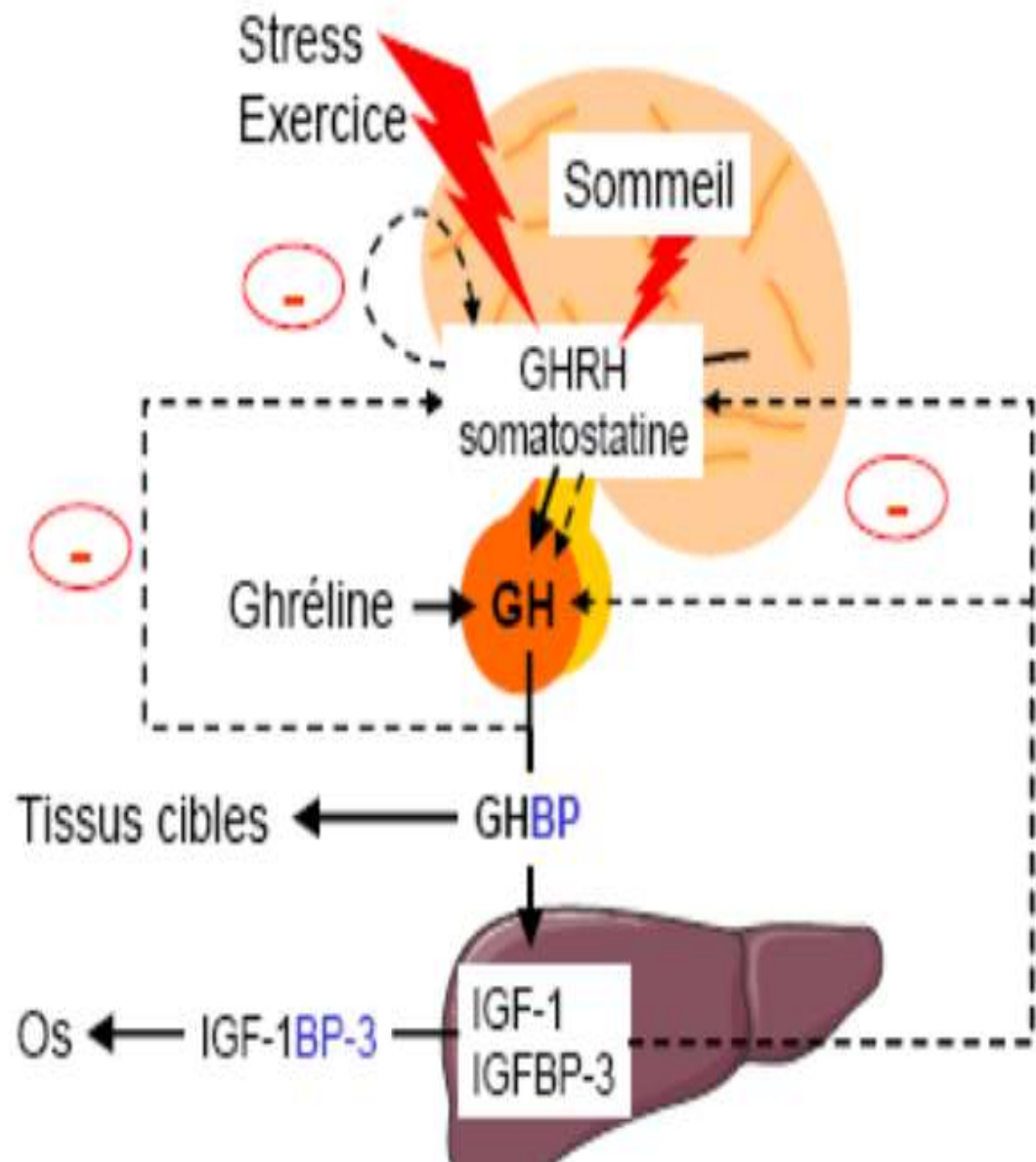
#### **I.1.2.5 Autres interactions**

Les hormones sexuelles semblent intervenir dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Holderoff et al, en 2000, ont montré que chez les chiens mâles, le seuil de stimulation de cet axe était plus élevé que chez les femelles. Dans ce groupe, la production d'arginine-vasopressine pour un même stimulus, était plus importante chez les femelles en proestrus par rapport à celles en oestrus. La FSH et/ou les oestrogènes semblent donc intervenir dans la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

L'hyperglycémie pourrait aussi interagir avec l'activité de l'axe. Brearley, en 1990 suggère que l'hyperglycémie puisse prévenir une réponse adrénocorticale normale. Elle pourrait aussi réduire l'activité noradrénergique de l'hypothalamus (Smythe et al, 1984).



# Effets et Contrôle de la GH



# I- Les hormones antéhypophysaires

