

Plan

- **Généralités**
- **Anatomie fonctionnelle**
 - **Hypothalamus**
 - **Hypophyse**
 - **Glande pinéale**
- **Développement de l'axe hypothalamo-hypophysaire**
- **Biochimie**
 - **Neuropeptides**
 - **Récepteurs**
 - **Signaux intracellulaires**
- **Les différents axes neuroendocriniens**
 - **Axe corticotrope**
 - **Axe somatotrope**
 - **Axe thyrotrope**
 - **Axe lactotrope**
 - **Axe gonadotrope**

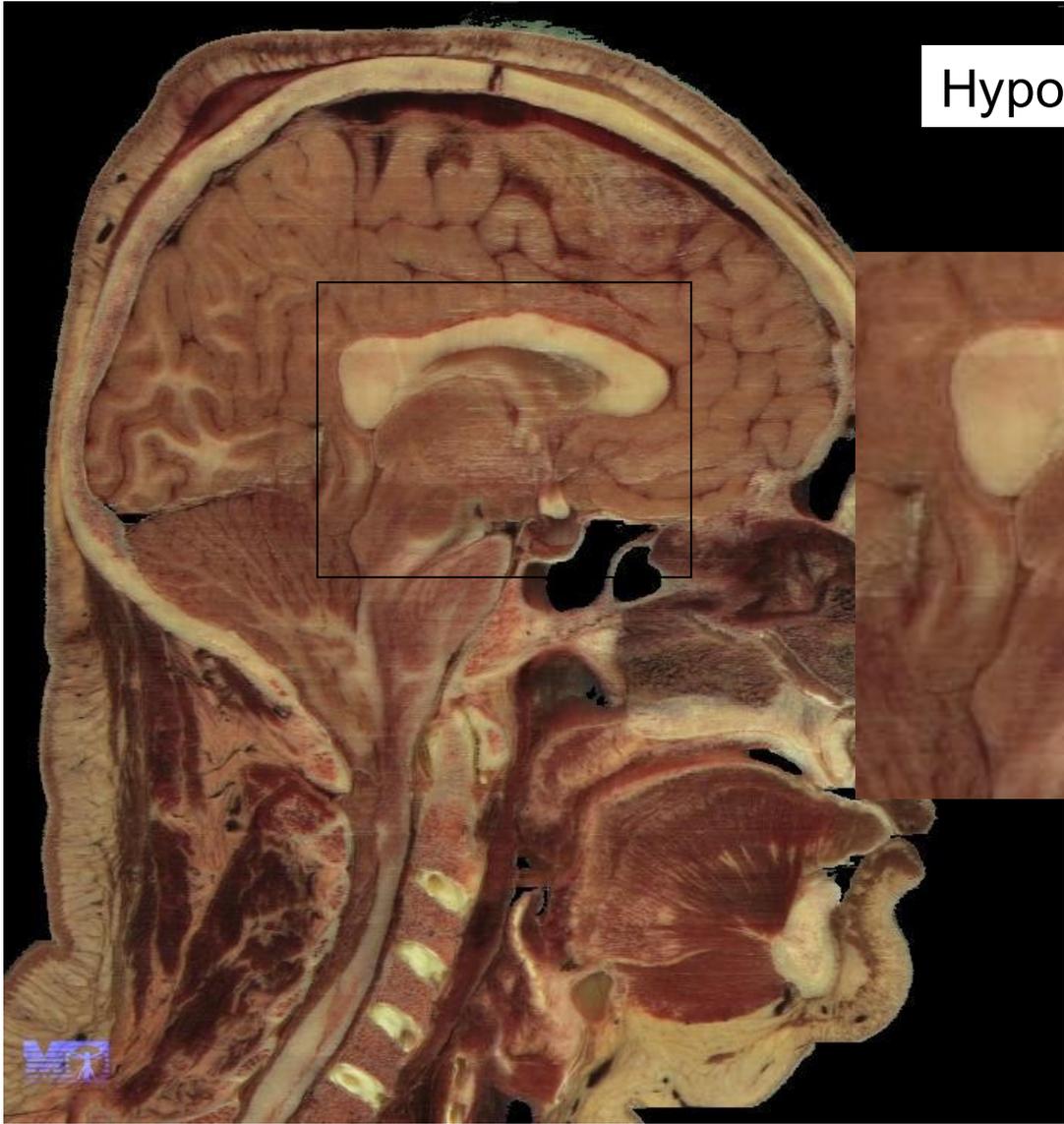
- **Les neurones magnocellulaires**
 - **Vasopressine**
 - **Oxytocine**

Généralités

- Hypothalamus :
 - Indispensable à la vie
 - Système intégrateur
 - Recevant des informations
 - Neuronales, Endocriniennes, stimuli externes ou bien internes.
 - Participant au contrôle
 - Des hormones périphériques.
 - De la fonction motrice des organes digestifs
 - Au comportement alimentaire, agressif...

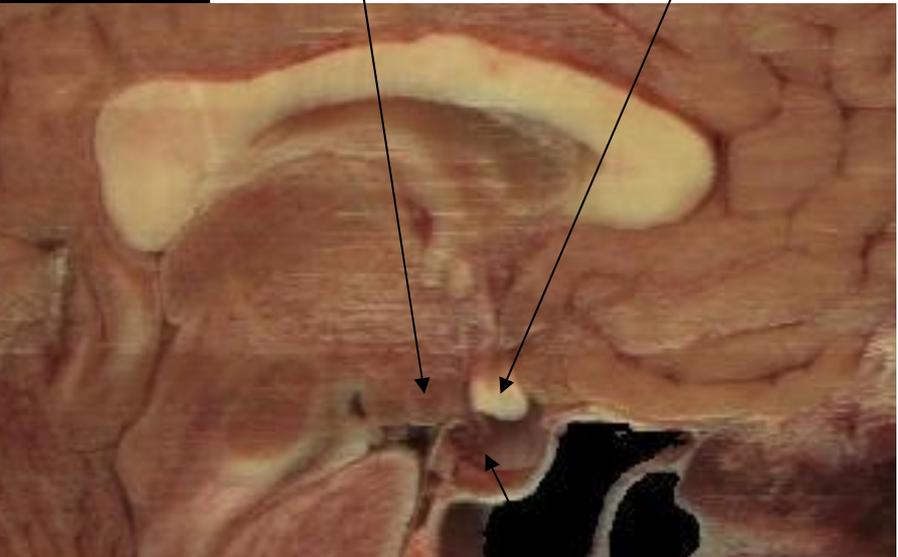
Généralités

- Hypophyse
 - Deux grandes régions fonctionnelles et anatomiques
 - Hypophyse antérieure : organe endocrine
 - Hypophyse postérieure ou neurohypophyse :
 - Reçoit des afférences :
 - Hypothalamiques
 - Périphériques
 - Métaboliques
 - Hormonales
 - Stimule les glandes endocrines périphériques, reins, utérus...



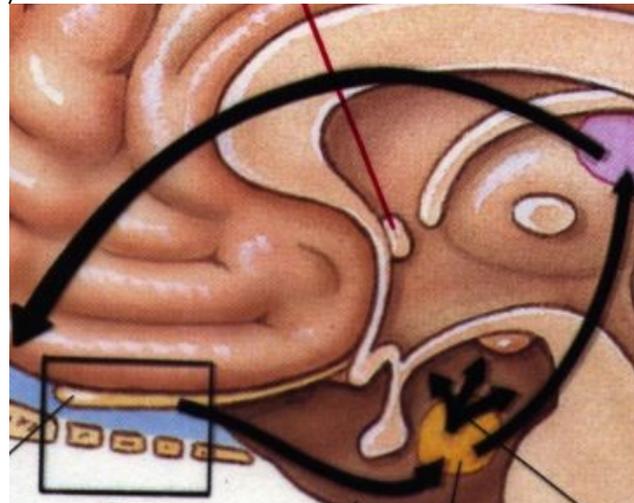
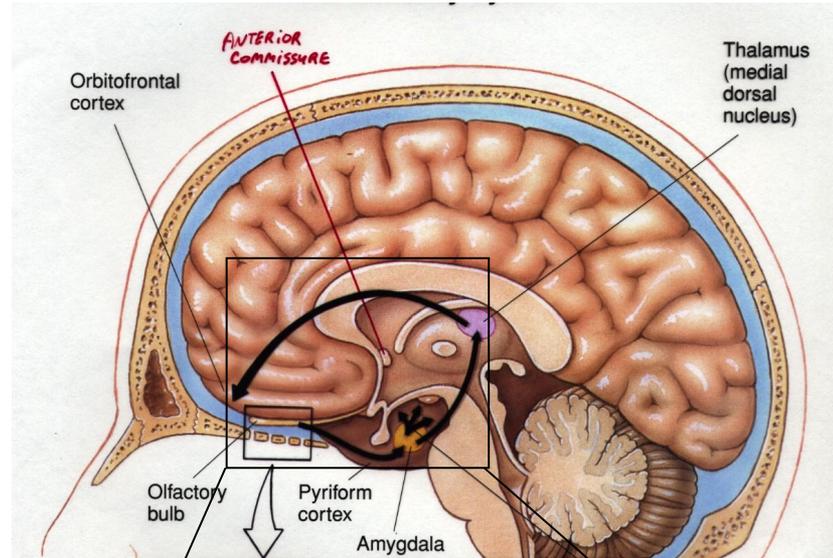
Hypothalamus

Chiasma optique

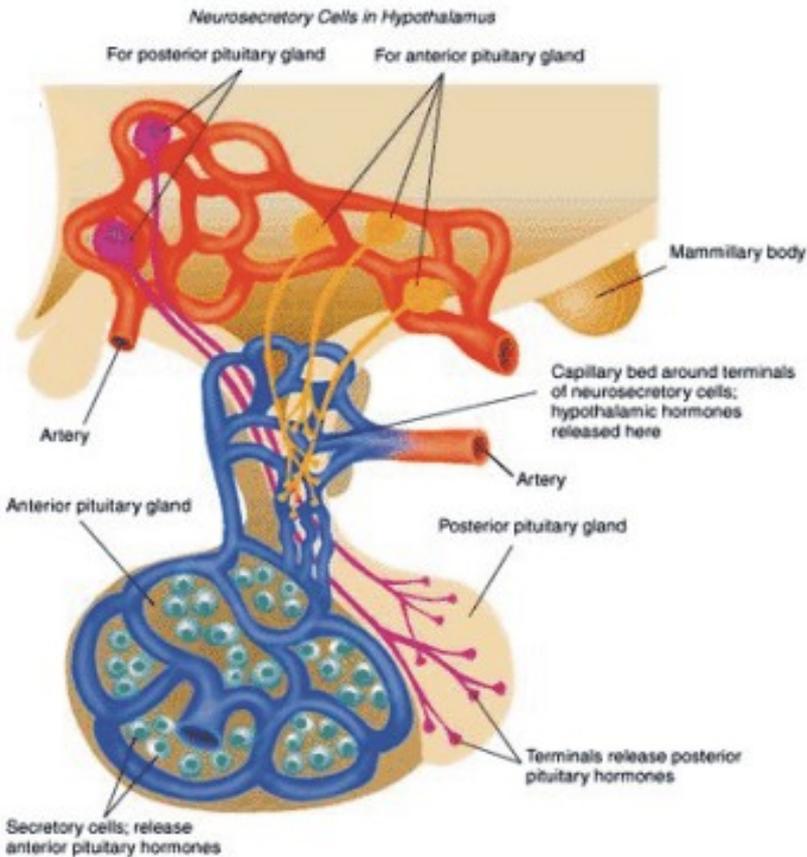


Hypophyse

Le système hypothalamo-hypophysaire



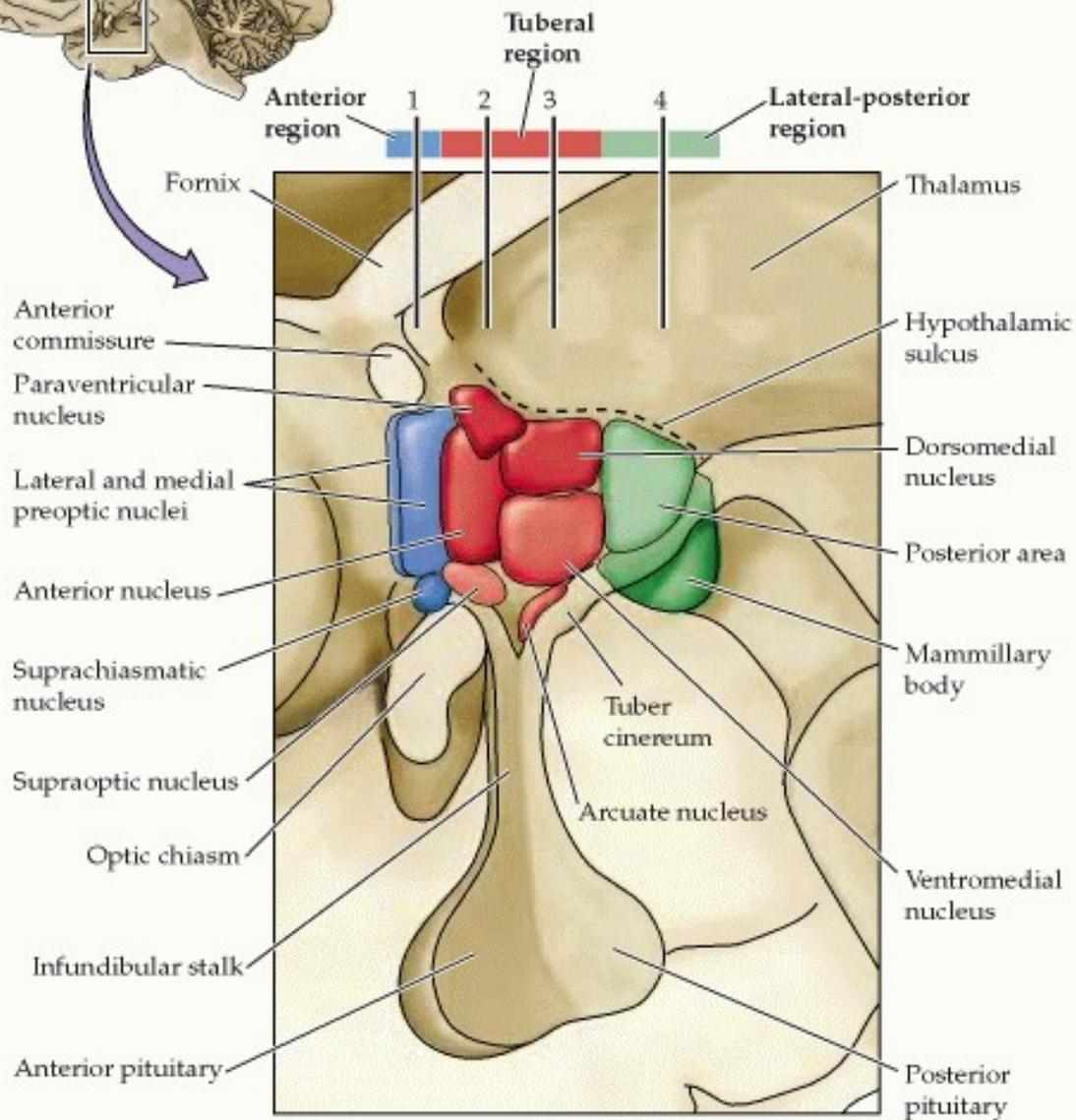
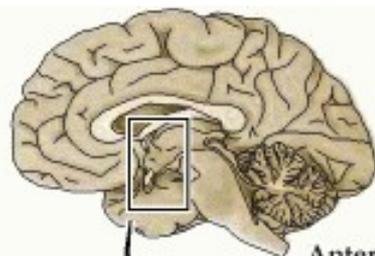
Le système porte hypothalamo-hypophysaire



- Système vasculaire entre l'hypothalamus et l'hypophyse.
- Très développé chez l'homme.

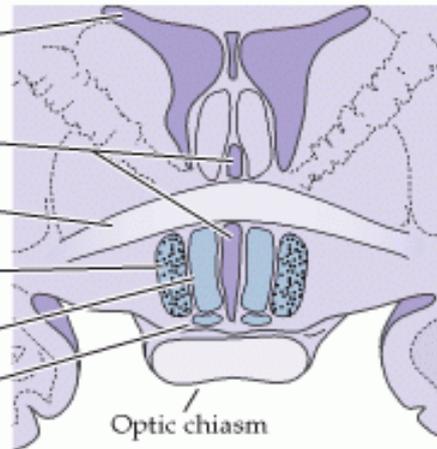
Organisation cellulaire de l'hypothalamus

- Neurones parvicellulaires (CRH, GnRH, TRH, GHRH) : neurosécrétion vers le système porte hypothalamo-hypophysaire.
 - Corps cellulaires dans les noyaux hypothalamiques.
 - Extrémités axonales dans l'éminence médiane
- Neurones magnocellulaires : (Oxytocine, Vasopressine) : Neurosécrétion dans la veine hypophysaire
 - Corps cellulaires dans les noyaux
 - Extrémités neuronales dans la post-hypophyse



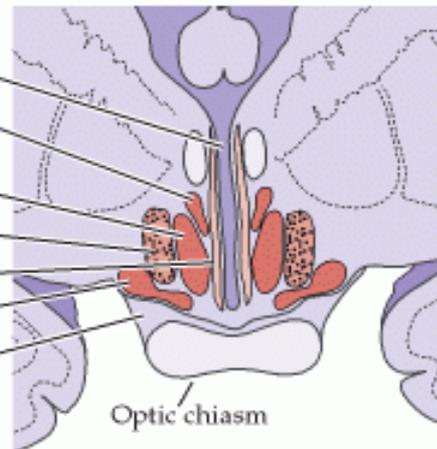
(1)

Lateral ventricle
Third ventricle
Anterior commissure
Lateral preoptic nucleus
Medial preoptic nucleus
Suprachiasmatic nucleus



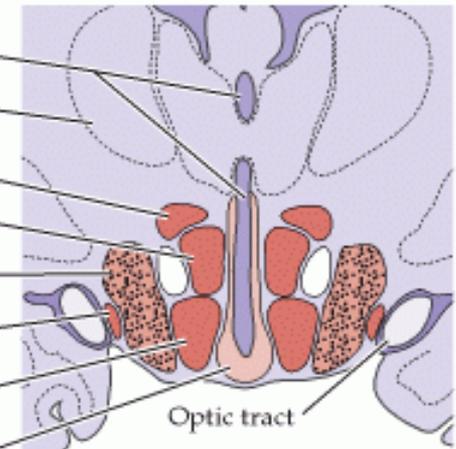
(2)

Third ventricle
Paraventricular nucleus
Anterior nucleus
Lateral nucleus
Periventricular nucleus
Supraoptic nucleus
Optic tract



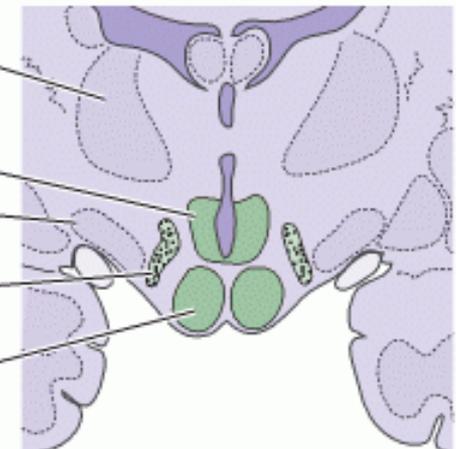
(3)

Third ventricle
Dorsal thalamus
Dorsal nucleus
Dorsomedial nucleus
Lateral nucleus
Supraoptic nucleus
Ventromedial nucleus
Periventricular nucleus



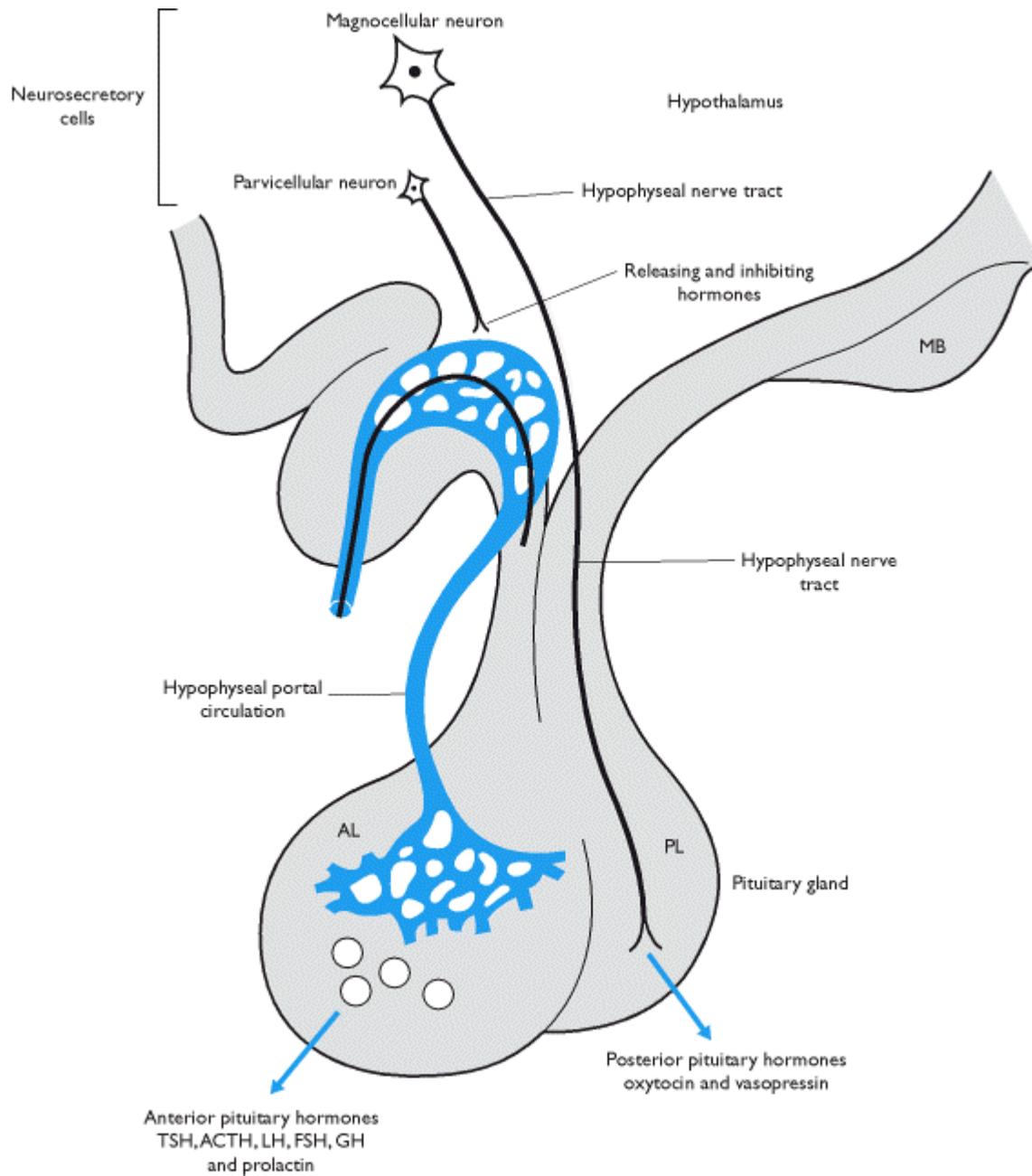
(4)

Dorsal thalamus
Posterior nucleus
Subthalamic nucleus
Lateral nucleus
Mammillary body



Organisation cellulaire de l'hypophyse

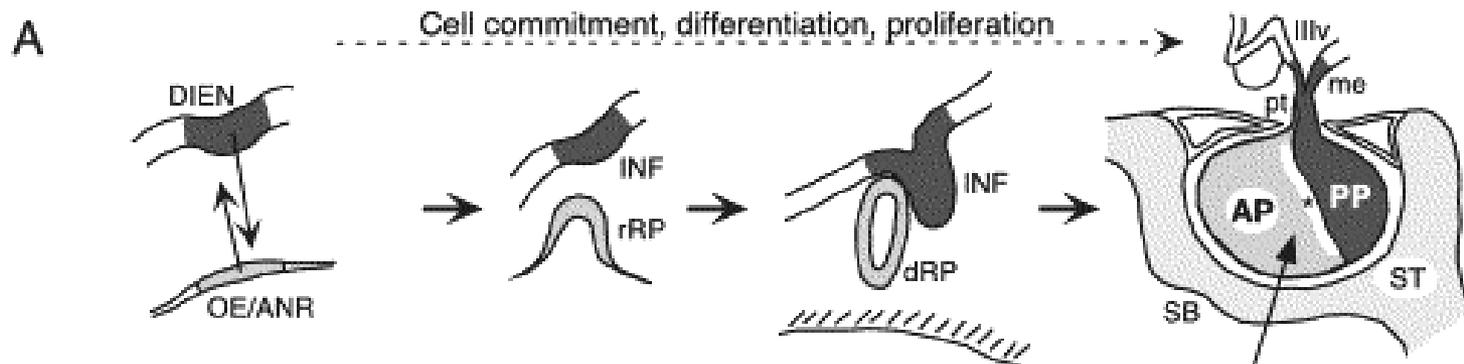
- L'hypophyse antérieure est composée de cellules endocrines spécialisées, organisées en follicules
 - Cellules corticotropes, somatotropes, thyrotropes, gonadotropes et lactotropes.
 - Cellules parafolliculaires.
- L'hypophyse postérieure comprend les extrémités axonales des neurones magnocellulaires à Oxytocine et vasopressine.



Les axes endocriniens

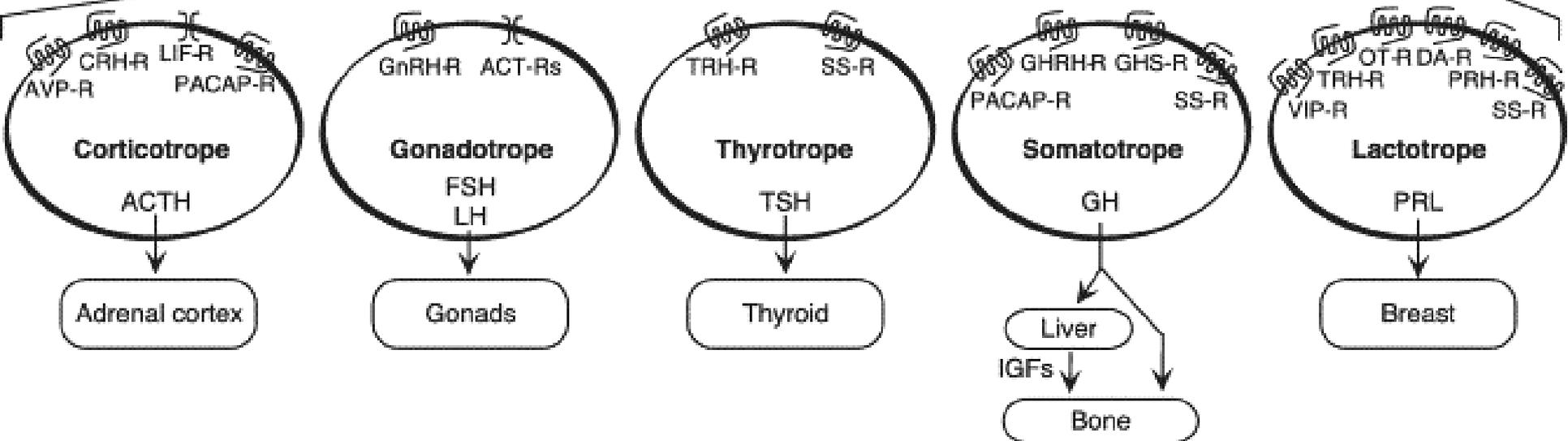
	<u>Hypothalamus</u>	<u>Hypophyse</u>	<u>Glandes endocrines</u>
Axe corticotrope :	CRF	ACTH	Cortisol
Axe thyreotrope	TRH	TSH	Hormones thyroïdes
Axe gonadotrope	GnRH	FSH, LH	Testostérone, Oestradiol
Axe somatotrope	GHRH	GH	IGF1

Développement de l'hypophyse

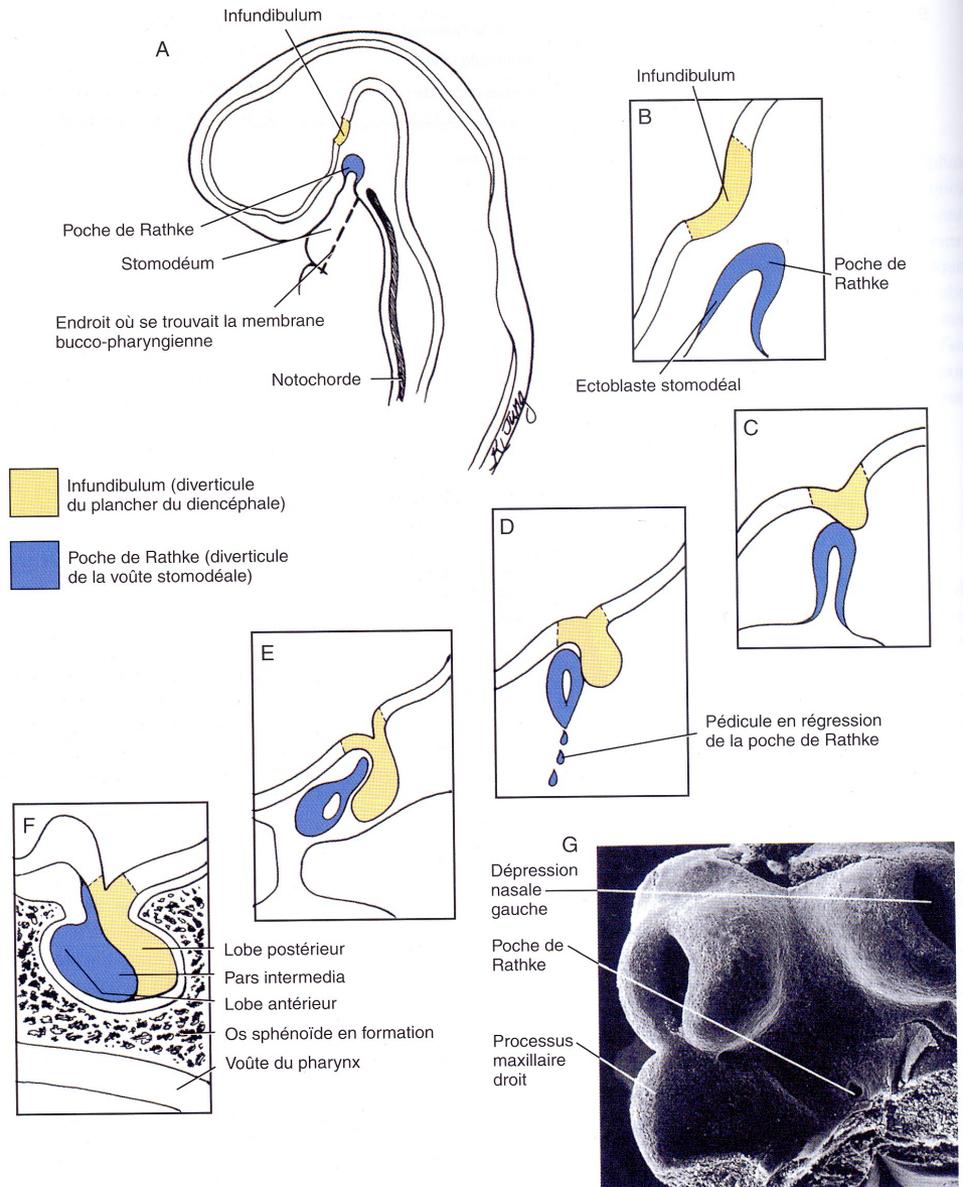


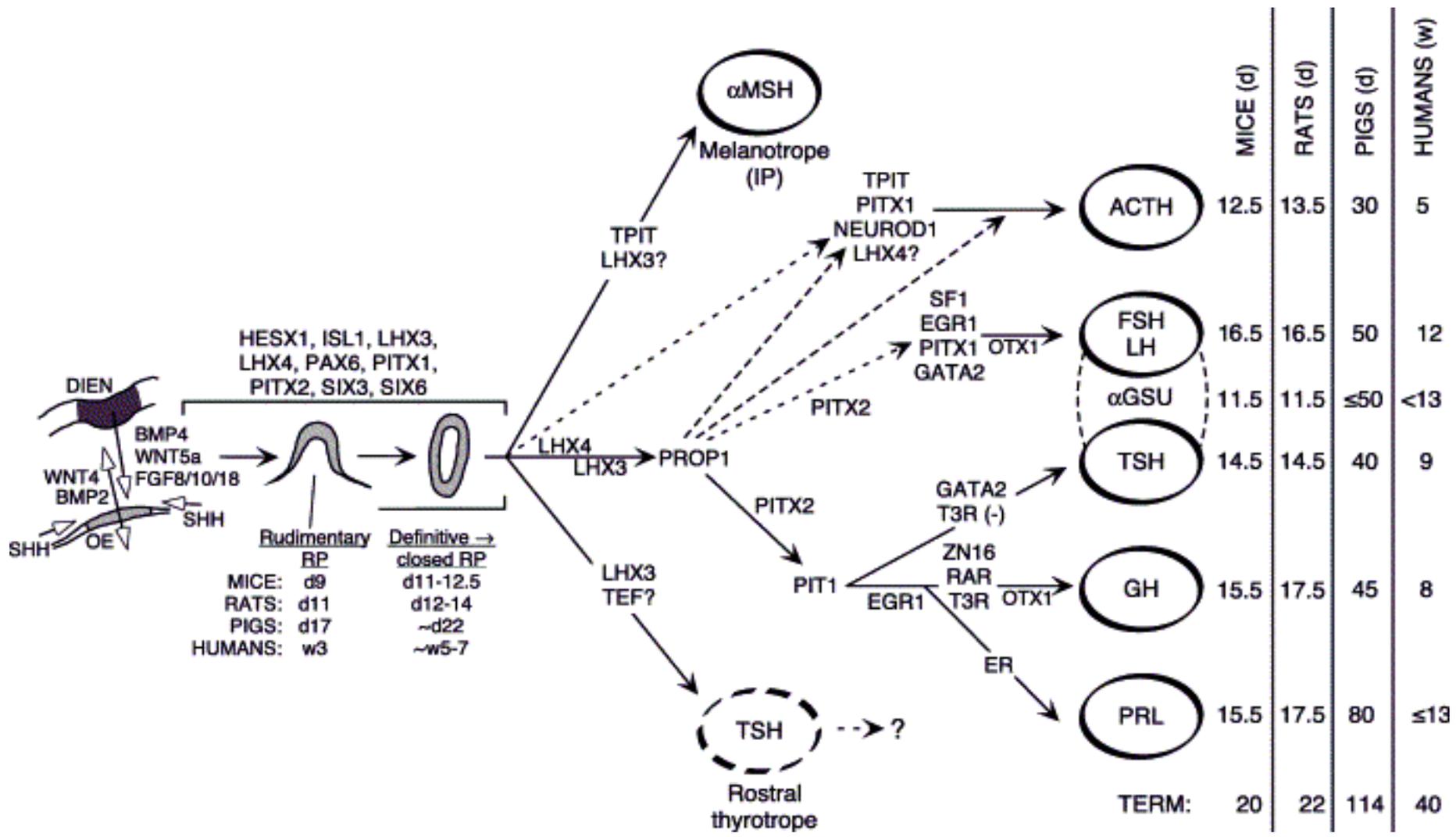
B

Anterior Pituitary Hormone-Secreting Cells



Embryologie de l'hypophyse





Les facteurs PITX

PITX1, 5q31

- Homeodomain
- Régule la transcription de plusieurs gènes
 - Facteurs de transcription impliqués dans la différenciation
 - Hormones hypophysaires
- Invalidation (souris)
 - Agénésie de l'hypophyse
 - Pas de développement des membres
 - Agénésie du palais

Les facteurs PITX

PITX2, 4q25-26

- Homéodomain
- Organogenèse
- Participe à la différenciation des gonadotropes, thyrotropes, somatotropes et lactotropes.
- Participe à la prolifération.
- Impliqué dans la symétrie droite-gauche
- Pathologie : syndrome de Rieger

PITX3

- Rôle mal défini dans l'hypophyse

Les facteurs avec homeodomain LIM

LHX3, 9q34

- 3 épissages alternatifs avec fonctions différentes
- Exprimé dans la poche de Rathke et dans l'hypophyse adulte
- LHX3 régule PIT1, PRL, TSH β , α SU
- Pathologie
 - Perte de fonction. Déficit en GH, PRL, TSH, LH et FSH
 - Petite taille
 - Anomalies métaboliques
 - Déficit gonadotrope
 - Anomalies de la rotation du cou.

Les facteurs avec homeodomain LIM

LHX4, 1q25

- Homologue à LHX3
- Participe au développement initial de la glande
- N'intervient pas dans la différenciation
- Invalidation
 - Pas de poche de Rathke
- Pathologie
 - Petite taille
 - Déficit hypophysaire combiné. TSH, GH et ACTH, probable FSH et LH.
 - Leucémie lymphoblastique Pré-B par translocation

PAX6, 11p13

- 2 domaines de liaison à l'ADN et 2 homeodomains
- Participe à l'organogenèse en régulant l'expression de SHH, régule le nombre de chaque type cellulaire.
Expression à la jonction cellules ventrales et cellules dorsales.
- Invalidation : Diminution des cellules somatotropes et lactotropes, augmentation des thyrotropes et gonadotropes.
- Pathologie :
 - Agénésie du pancréas
 - Agénésie de l'hypophyse

SIX3 2p21 et SIX4 14q23

- Homologue au gène sine oculis de la drosophile
- Participe au développement de la poche de Rathke
- Exprimé dans l'hypothalamus, l'hypophyse et la rétine.
- Invalidation
 - Anomalie de développement de la rétine
 - Hypoplasie de l'hypophyse
- Pathologie
 - Holoprosencéphalie : Malformation cérébrale, fente labio-palatine, agénésie des bulbes olfactifs, hypotelorisme, microcéphalie.....

HESX1, 3p21

- Facteurs de transcription avec homéodomaine
- Exprimé dans la plaque neurale et la poche de Rathke en formation
- Ne participe pas à la différenciation.
- Expression régulée par LHX3 mais réprimée par Prop1.
- Pathologie :
 - Dysplasie septo-optique: hypoplasie des nerfs optiques, hypoplasie de l'hypophyse, hypoplasie ou aplasie du corps calleux et/ou du septum pellucidum.
 - Déficit hypophysaire combiné (GH, LH FSH, TSH, ACTH)

PIT1, 3p11

- Facteur avec homéodomaine de type POU
- Participe au développement des
 - Cellules thyroïdiques
 - Cellules somatotropes
 - Cellules lactotropes
- Mécanisme complexe
 - Active des gènes spécifiques et réprime les autres gènes
- Régule les gènes
 - GH, PRL, TSHb, récepteur de la GHRH, Récepteurs β_2 des hormones thyroïdiennes
- Invalidation : souris SNELL, JACKSON
- Pathologie : Déficit hypophysaire combiné. TSH, GH, PRL.

Prophet of Pit-1, PROP1, 5q

- Facteur avec homéodomaine activateur et répresseur.
- Expression transitoire apparaît après la formation de la poche de Rathke et disparaît après la différenciation.
- Participe à la différenciation des lignées somatotrope, thyrotrope, gonadotrope et lactotrope.
- Souris : Ames
- Pathologie : déficit hypophysaire combiné avec petite taille, hypothyroïdie, déficit gonadotrope.

Tpit

- Facteur de transcription de type T-box
- Exprimé dans les cellules corticotropes
- Interaction avec PITX1
- Rôle complexe activateur et inhibiteur
 - Diminue aGSU, TSH.
- Réprime la différenciation des cellules gonadotropes
- Pathologie : Déficit isolé en ACTH

Prophet of Pit-1, PROP1, 5q

- Facteur avec homéodomaine activateur et répresseur.
- Expression transitoire apparaît après la formation de la poche de Rathke et disparaît après la différenciation.
- Participe à la différenciation des lignées somatotrope, thyrotrope, gonadotrope et lactotrope.
- Souris : Ames
- Pathologie : déficit hypophysaire combiné avec petite taille, hypothyroïdie, déficit gonadotrope.

SF1, 11q13

- Récepteur nucléaire orphelin
- Régule un nombre important de gènes
- Exprimé dans les testicules
- Invalidation :
 - Agénésie des gonades
 - Agénésie des surrénales
 - Agénésie des noyaux ventromédians de l'hypothalamus
 - Pas de développement des cellules gonadotropes
- Pathologie : déficit gonadotrope

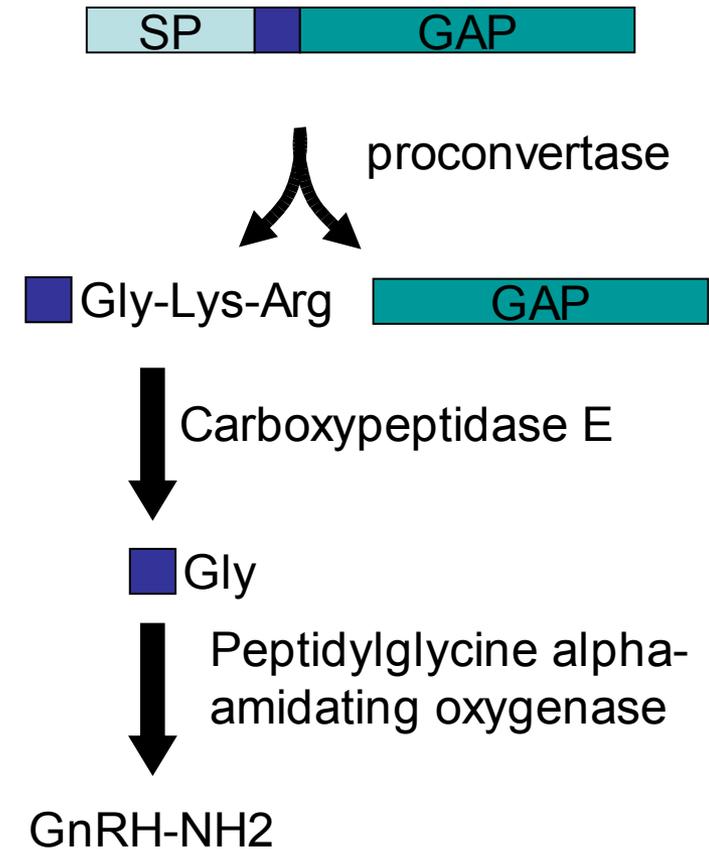
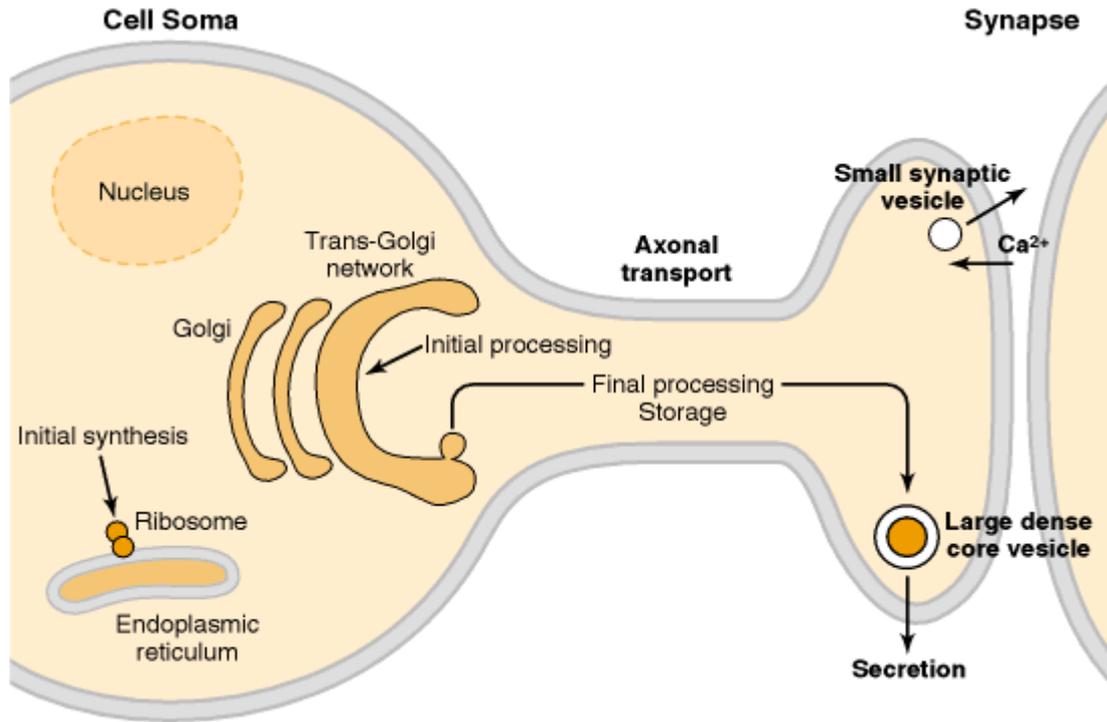
Egr1, 5q31

- Early growth response, facteurs de croissance.
- Rôle dans la différenciation des cellules gonadotropes et somatotropes
- Invalidation (souris):
 - Déficit gonadotrope uniquement sur la LH
 - Déficit somatotrope variable
- Participe à la régulation de l'expression du gène de la LHb

Biochimie du système hypothalamique-hypophysaire

- Les neuropeptides hypothalamiques sont des produits de la maturation post-traductionnelles de pro-hormones selon un mécanisme très conservé au cours de l'évolution
 - Un signal peptide
 - Des séquences consensus (doublet dibasique) reconnues par les proconvertases
 - Un peptide mature capable d'activer un récepteur hypophysaire
 - Une modification de l'extrémité C-terminale de type amidation.

Synthèse des neuropeptides



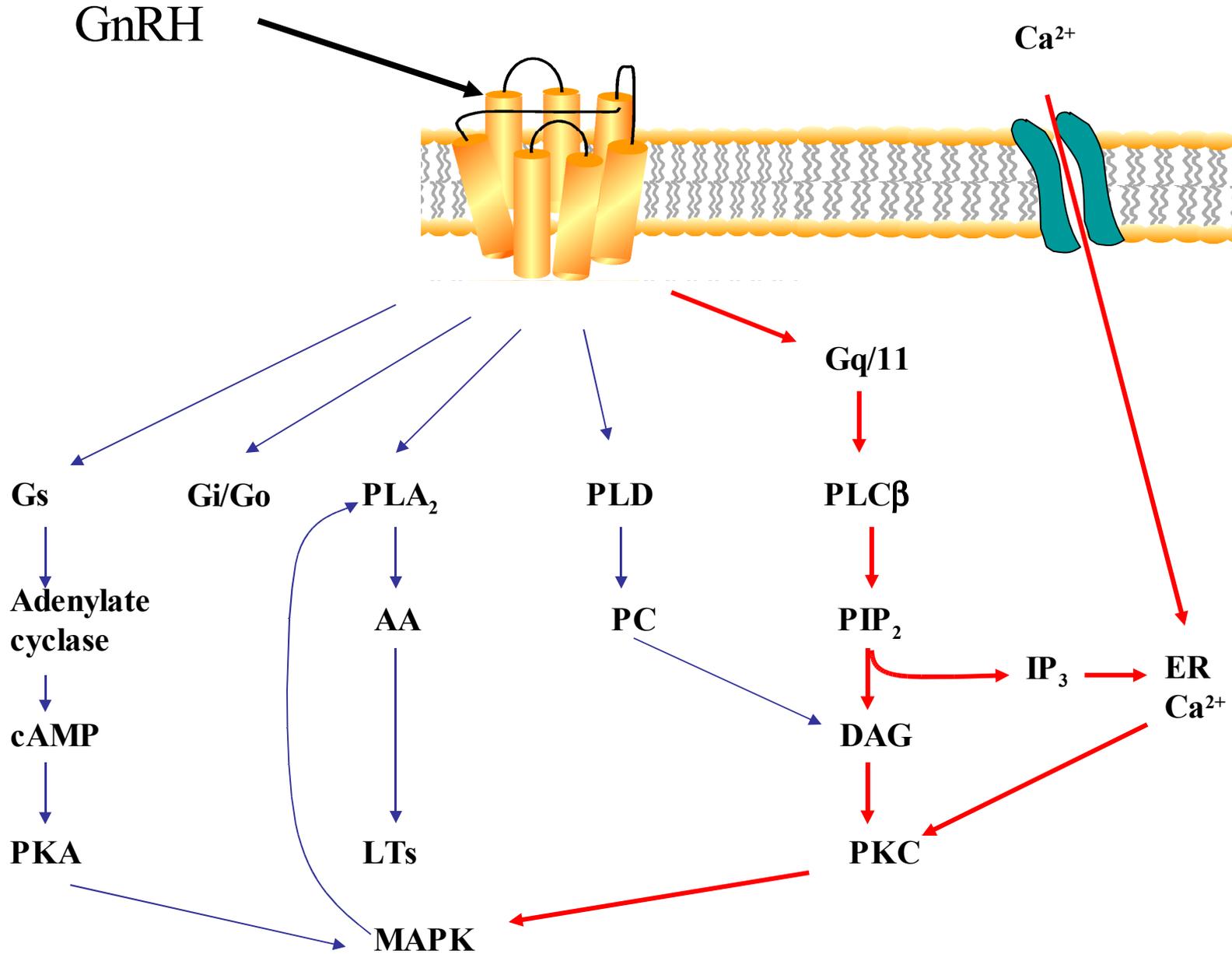
Biochimie de la réponse hypophysaire

- Les récepteurs des peptides hypothalamiques sont des récepteurs couplés aux protéines G.
- Plusieurs voies de signalisation intracellulaires (phospholipase C, Adénylate cyclase)
- La sécrétion dépend de l'augmentation de calcium intracellulaire.

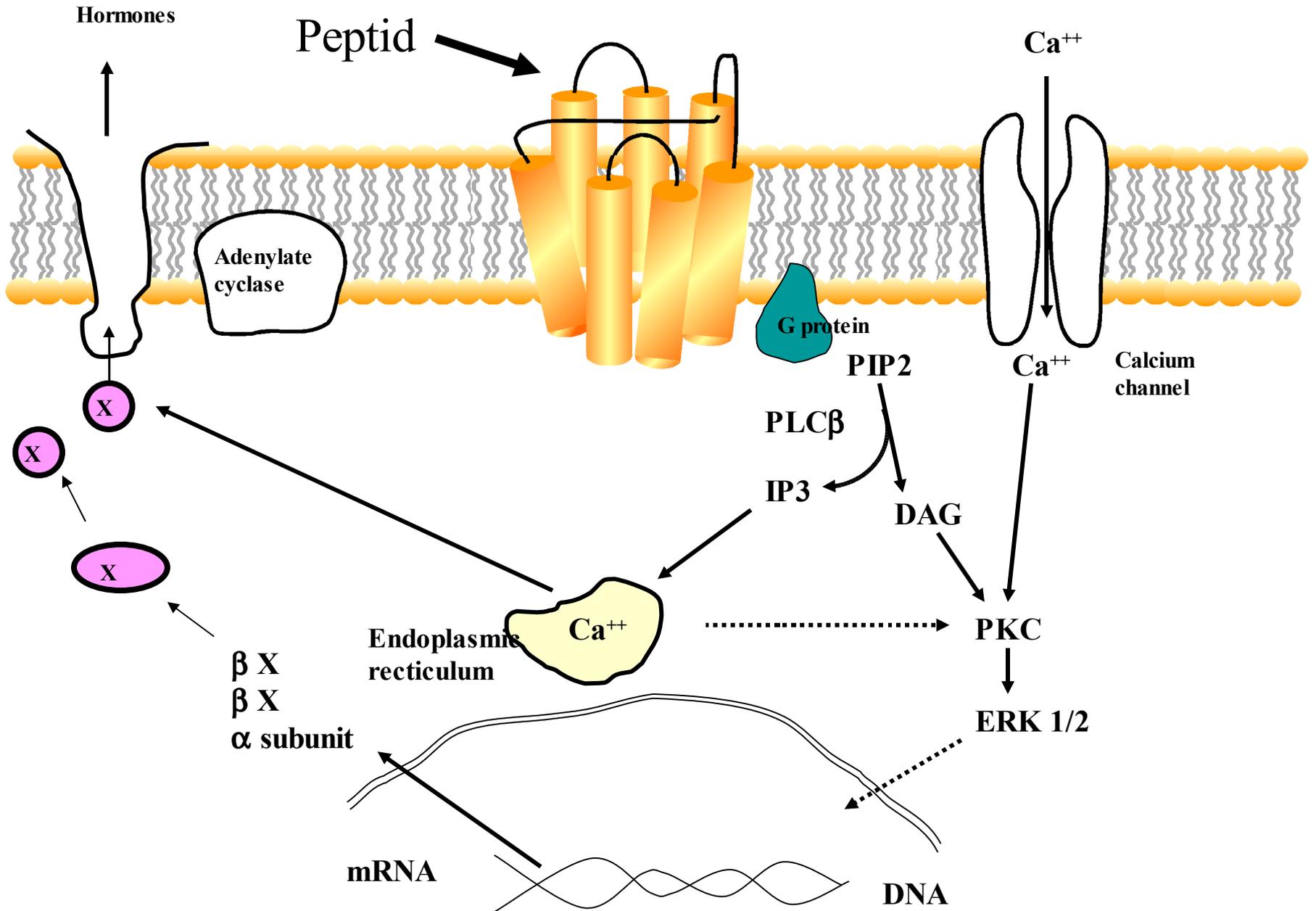
Biochimie de la réponse hypophysaire

- La stimulation par les neurones hypothalamiques entraîne:
 - Sécrétion des hormones hypophysaires
 - Une augmentation de l'expression des gènes codant pour ces hormones
 - Une désensibilisation de ces récepteurs

Signalisation intracellulaire (1)



Signalisation intracellulaire (2)



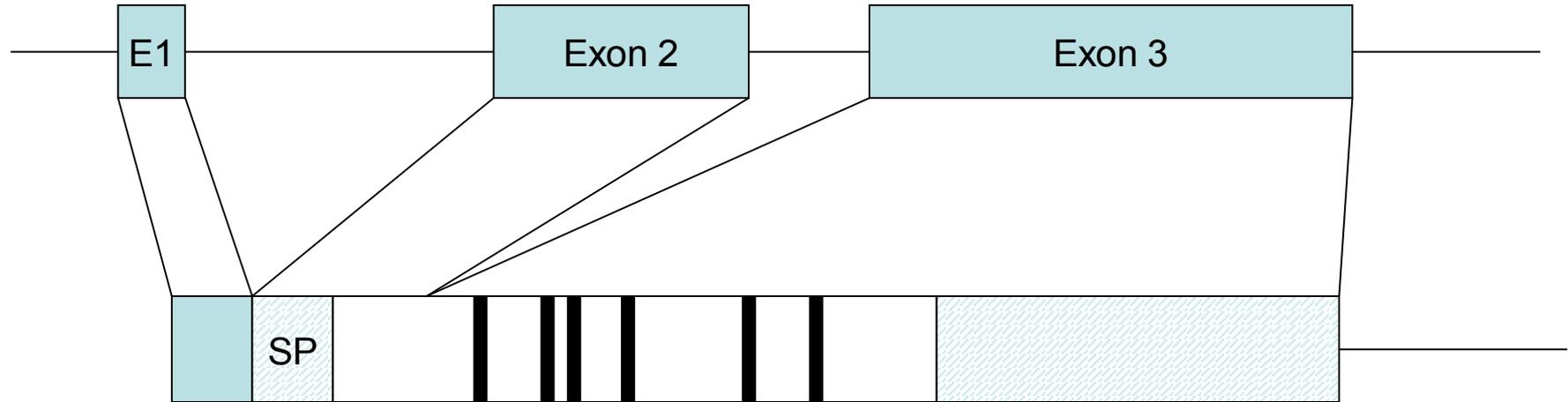
Axe thyroïdienne

- Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes
- Hypothalamus : Thyrotropin-releasing hormone (TRH)
- Hypophyse : Thyro-stimulating hormone
- Thyroïde : Tri-iodothyronine (T3). Tetra-iodothyronine = thyroxine (T4)

Le TRH

- Tripeptide : pyroGlu-His-Pro-NH₂
- Très conservé
- Gène : 3q13. 3 exons.
- Six TRH peptides dans le pro-TRH
- Un récepteur couplé aux protéines G
- Stimule la synthèse de la TSH par l'hypophyse
- Rétro-contrôle par la T3 et la T4

Structure du TRH



PC1/PC2

Glu-His-Pro-Gly-Lys/Arg-Lys



CPE

Glu-His-Pro-Gly

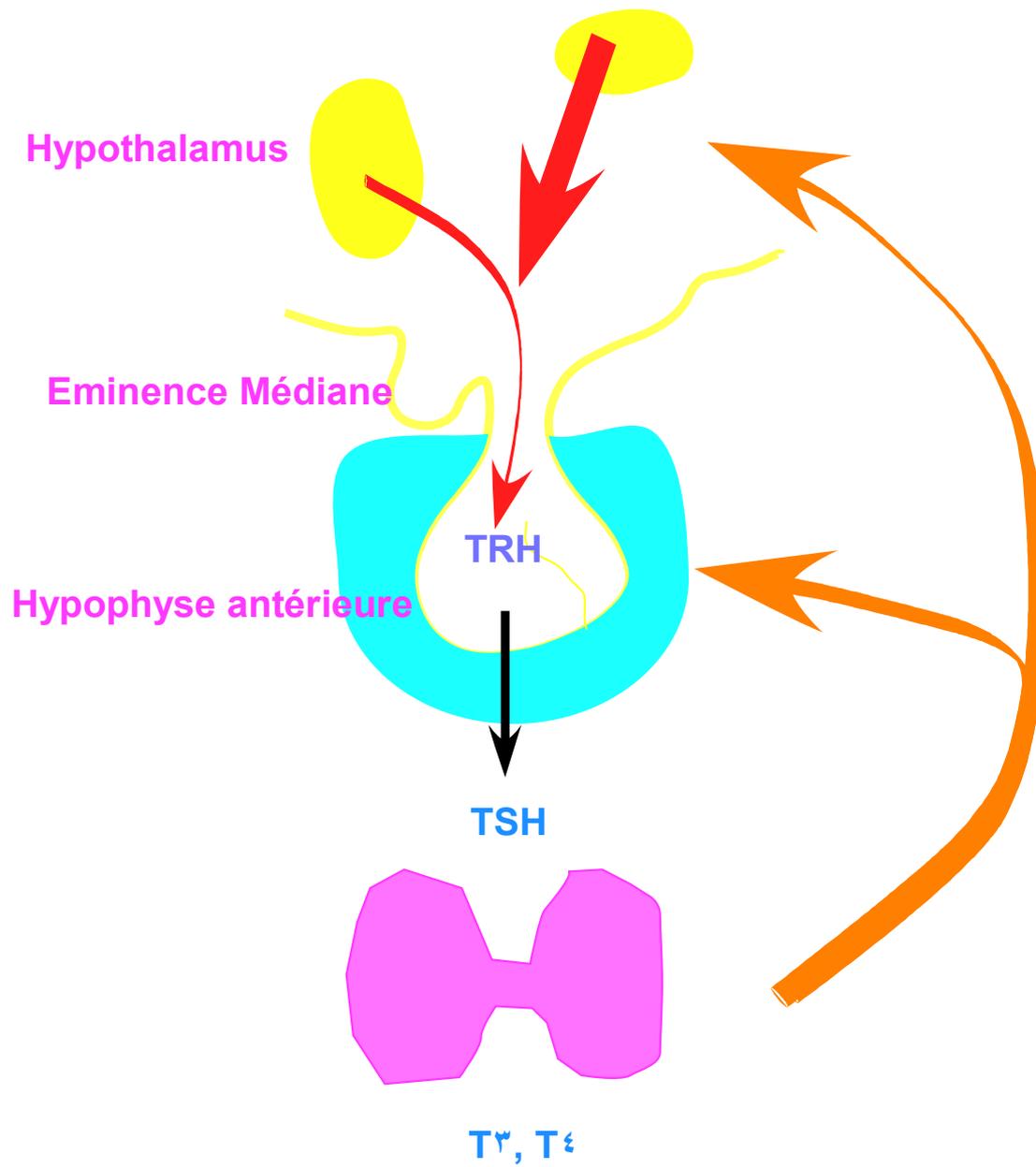


PAM + cyclisation

Glu-His-Pro-NH₂

La TSH

- Glycoprotéine hypophysaire.
 - Une sous unité bêta spécifique
 - 1p13.
 - Une sous unité alpha commune
 - 6q12
- Synthétisée par les cellules thyroïdaires
- 35 kDa
- Un récepteur couplé aux protéines G exprimé à la surface des thyrocytes.
- Régule la synthèse de T3 et T4
- Rétro-contrôle par la T3 et la T4.



Axe corticotrope

- Régulation de la synthèse du cortisol
- Hypothalamus : Corticotropin-releasing hormone (CRH)
- Hypophyse : Adrenocorticotropic hormone (ACTH)
- Surrénales: Régule la synthèse du cortisol par la cortico-surrénale.

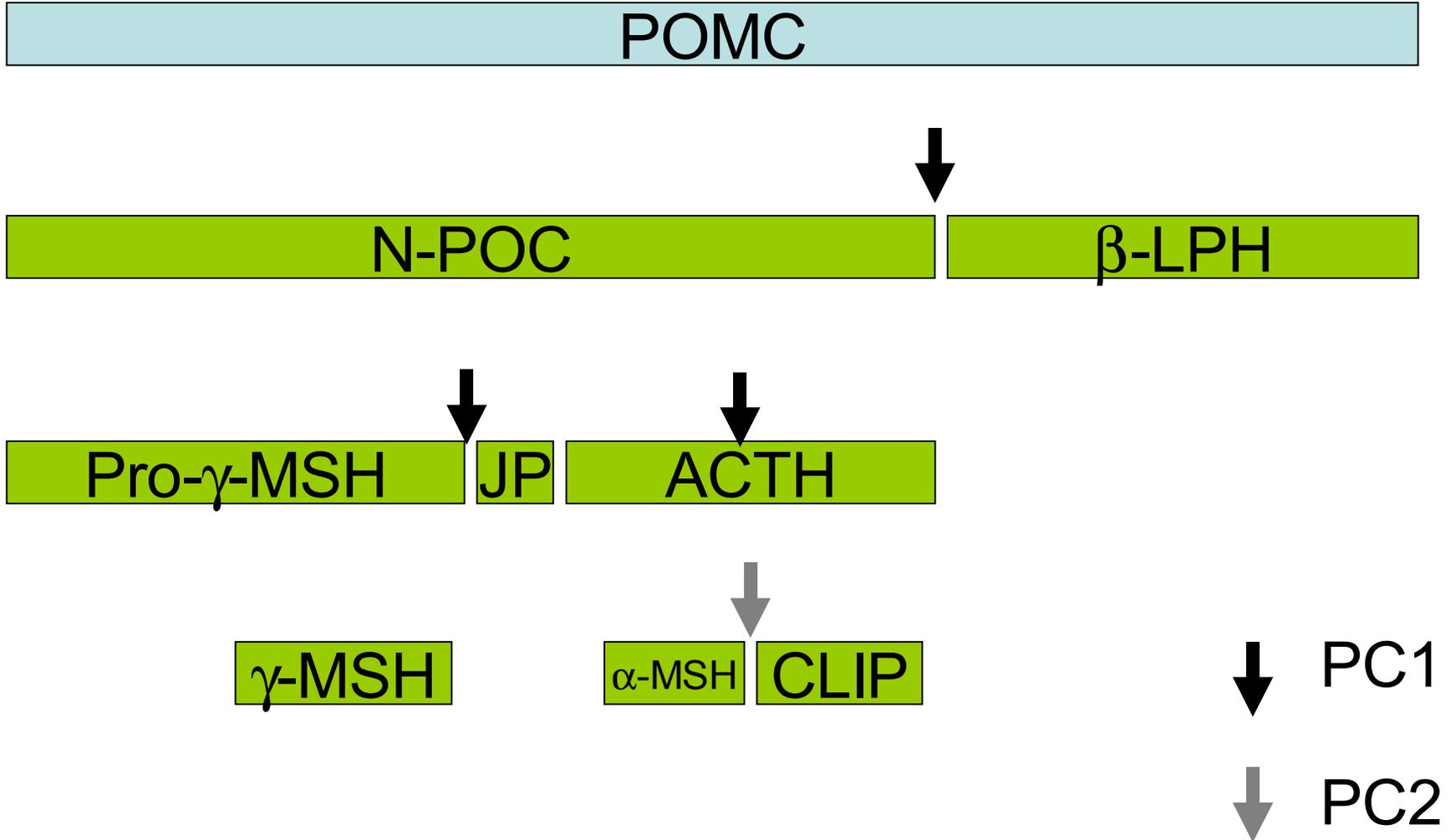
Le CRH

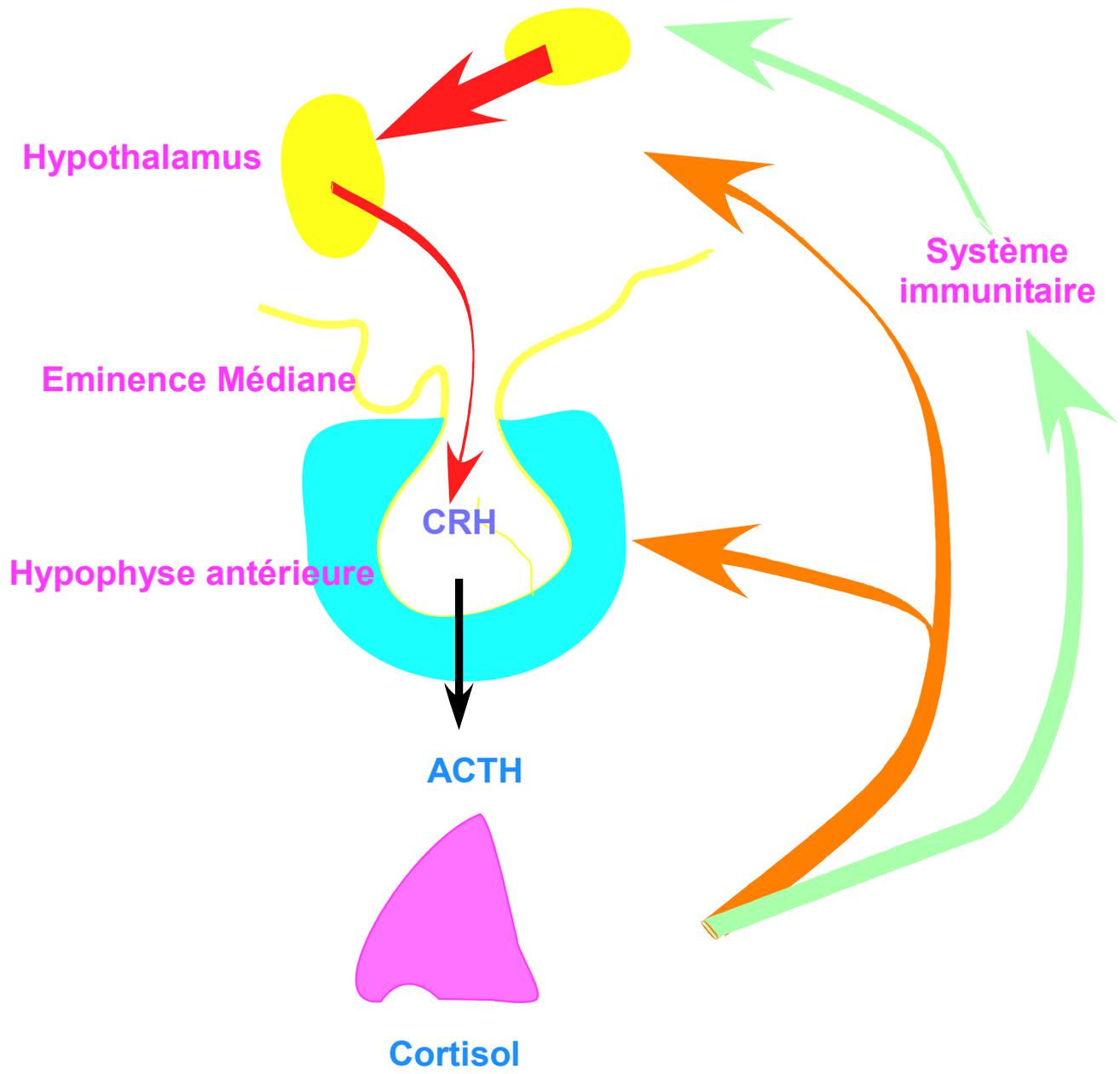
- Peptide de 41 acides-aminés
 - Pro-hormone : 196 acides aminés.
- 8q13
- Très conservé. Trois peptides CRH-like : les urocortines I, II et III.
- Deux récepteurs couplés aux protéines G.
- Régule la synthèse hypophysaire de l'ACTH.
- Rôles également sur le comportement. Nombreux récepteurs dans le SNC.

L'ACTH

- Peptide de 39 acides aminés à partir de la pro-protéine pro-opiomelanocortine (POMC).
- Synthétisée par les cellules corticotropes
- Un récepteur couplé aux protéines G exprimé à la surface des cellules corticosurrénales.
- Régule la synthèse du cortisol
- Rétro-contrôle par le cortisol.

Maturation de la POMC





Axe Somatotrope

- Régulation de la synthèse de l'hormone de croissance
- Hypothalamus :
 - Somatostatine (SRIF).
 - Growth hormone releasing hormone (GHRH)
- Hypophyse : Hormone de croissance (GH)
- Périphérique: Action directe de la GH ou par l'intermédiaire de l'IGF1 .

La somatostatine

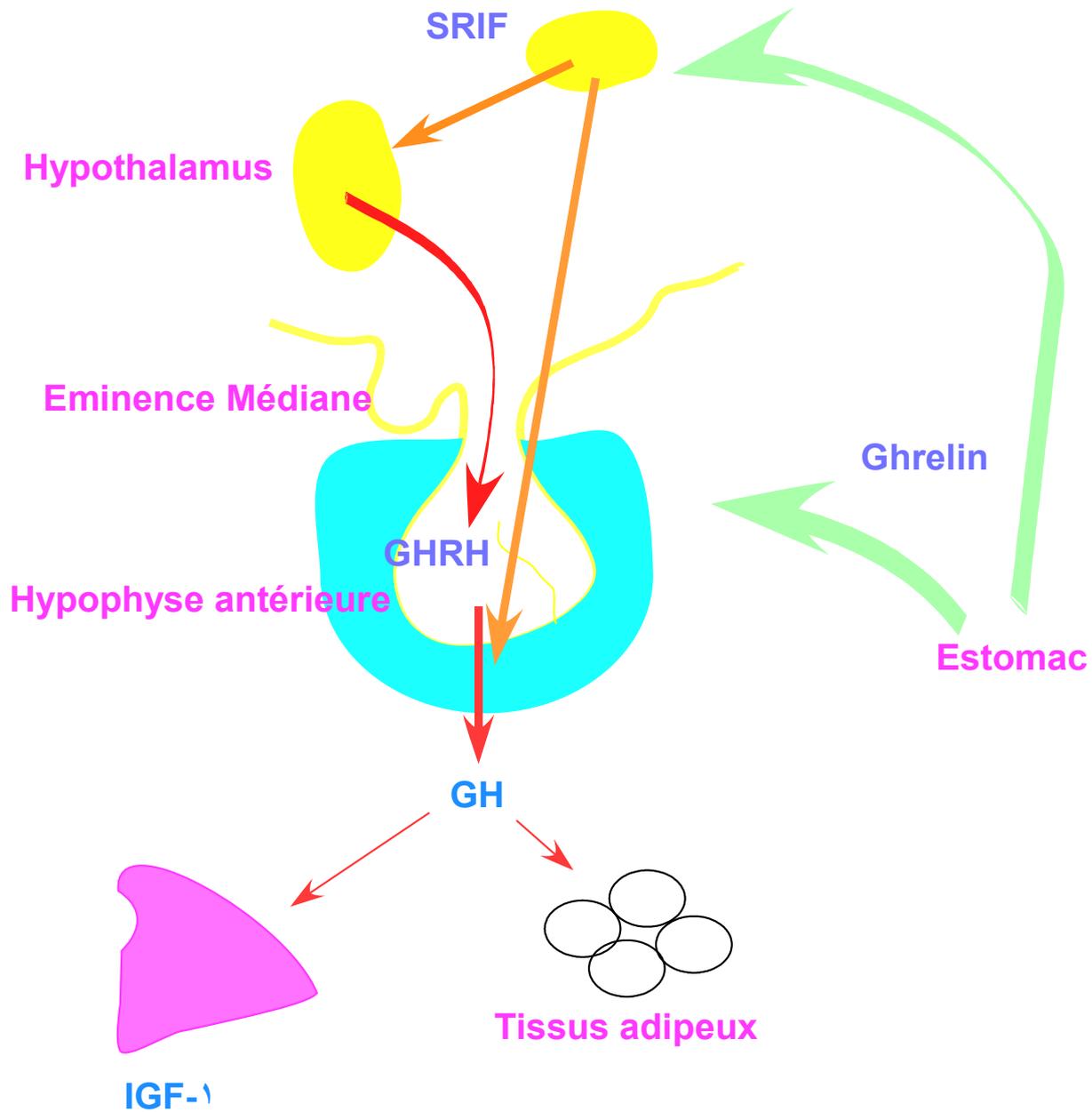
- Peptides de 14 et 28 acides aminés
- Très conservé
- Plusieurs récepteurs couplés aux protéines G.
- Inhibiteurs de la sécrétion de GH.
 - Inhibition de la sécrétion de GHRH
 - Inhibition de l'action hypophysaire du GHRH.
- Nombreuses fonctions neuronales et périphériques.

Le GHRH

- Deux peptides de 44 et 40 acides aminés à partir d'une pro-hormone.
- 20q11
- Très conservé
- Un récepteur couplé aux protéines G.
- Régule la synthèse hypophysaire de l'hormone de croissance.

L'hormone de croissance

- Cinq gènes au même locus 17q22-24 (*bGH-N*, *bCS-L*, *bCS-A*, *bGH-V*, *bCS-B*)
- Hypophyse : *bGH-N*
- Forme circulante : 22 kd, 20 kd
 - GH hypophysaire
 - 75% 22 kd; 25% 20 kd
 - Augmentation du ratio 20/22 dans le sang
- Régule la synthèse
 - l'IGF-1 par le foie
 - Action directe sur le tissu adipeux et l'os.



Axe Lactotrope

- Régulation de la synthèse de la prolactine
- Hypothalamus : Dopamine
- Hypophyse : Prolactine
- Sein : régulation de la lactation et de la trophicité de la glande mammaire

Régulation de la prolactine

- Sous la régulation d'un tonus inhibiteur
 - Sécrétion de la dopamine dans le système porte.
 - Récepteur D2: récepteur couplé aux protéines G.
- Facteurs stimulant la prolactine:
 - TRH, VIP, Oxytocine, PrRP.

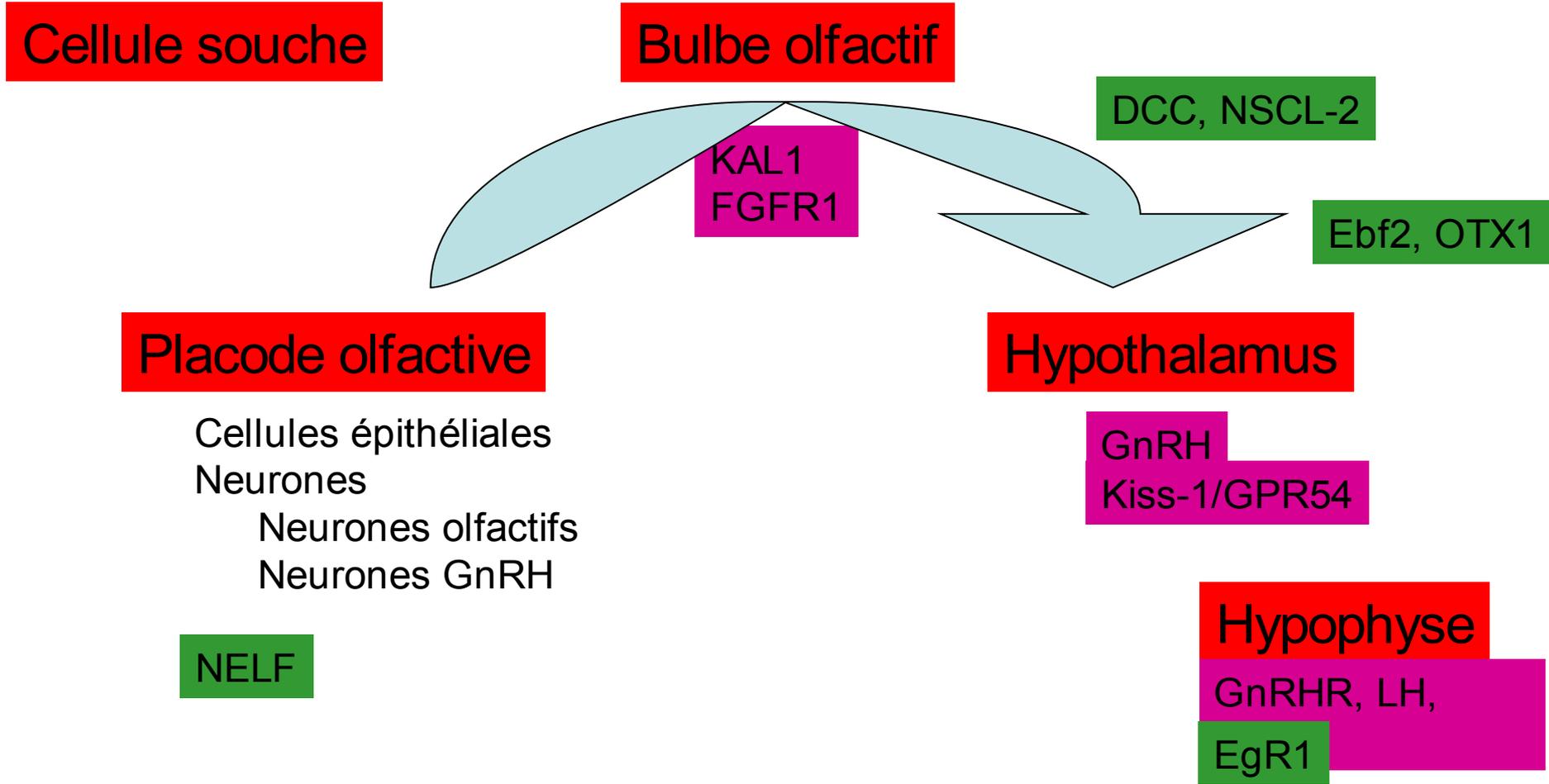
Axe Gonadotrope

- Régulation de la synthèse des hormones sexuelles
- Hypothalamus :
 - Gonadotropin releasing hormone (GnRH).
 - Kisspeptines
- Hypophyse : Gonadotrophines LH et FSH
- Gonades : régulation de la synthèse des hormones sexuelles testostérone et Oestradiol.

Les GnRHs

- Peptide de 10 acides aminés synthétisé à partir d'une pro-hormone de 92 acides aminés
- Deux gènes : 8p21. 20p13
- GnRH-I et GnRH-II : 3 acides aminés différents.
- Deux récepteurs couplés aux protéines G
 - Récepteur 1 exprimé dans les cellules gonadotropes
 - Récepteur 2 exprimé dans l'utérus, les ovaires.
- GnRH-I : Régule la synthèse et la sécrétion de la LH et de la FSH.
- GnRH-II : Fonction dans la régulation de la faim?

Développement des neurones GnRH



Cellule souche

Bulbe olfactif

DCC, NSCL-2

KAL1
FGFR1

Ebf2, OTX1

Placode olfactive

Hypothalamus

Cellules épithéliales
Neurones
Neurones olfactifs
Neurones GnRH

GnRH
Kiss-1/GPR54

NELF

Hypophyse

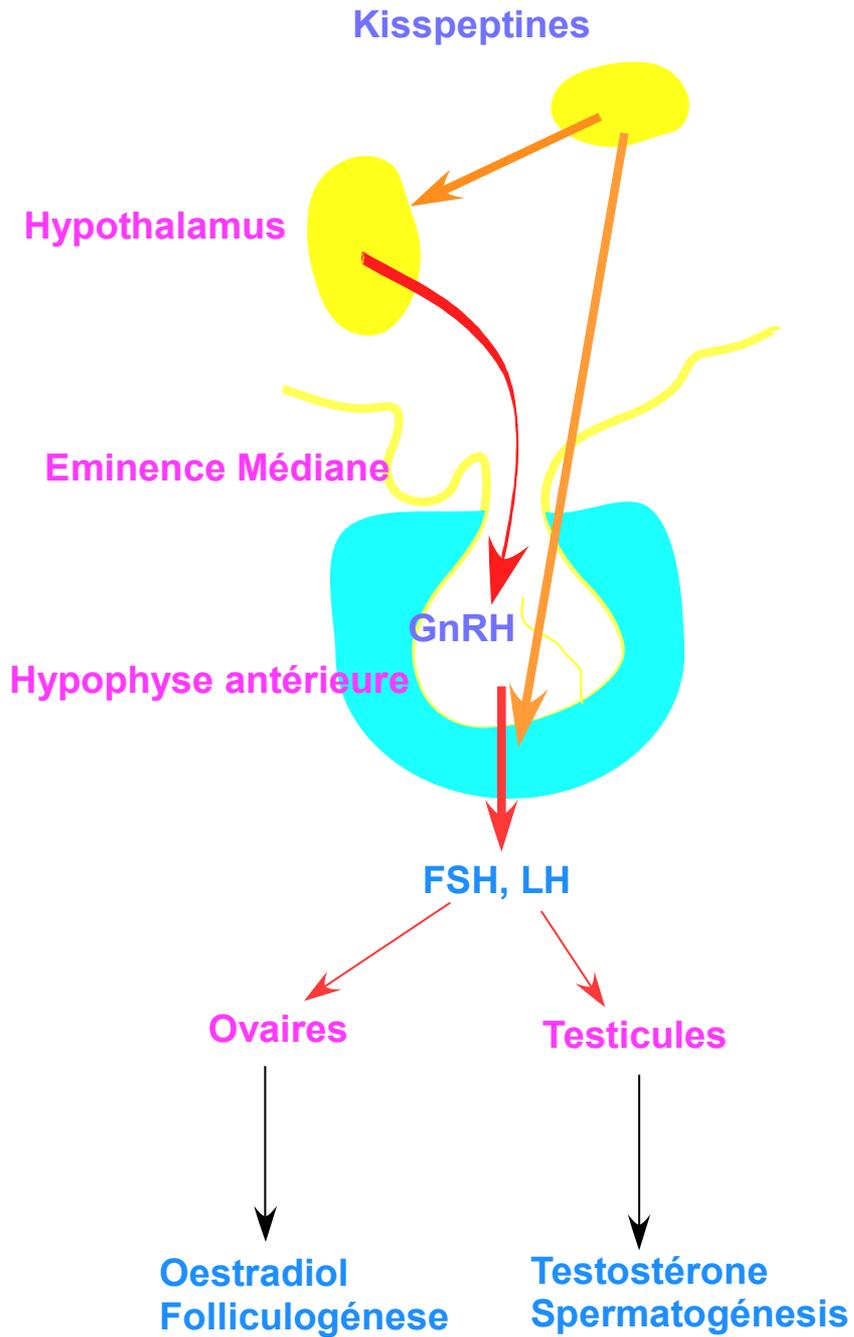
GnRHR, LH,
EgR1

Les gonadotrophines

- Glycoprotéines hypophysaires
 - Luteinizing hormone : LH
 - Folliculo-stimulating hormone : FSH
 - Dimère
 - Sous unité beta de la LH : 19q13
 - Sous unité bêta de la FSH : 11p13
- Régulent la synthèse
 - De la testostérone chez l'homme
 - La spermatogénèse
 - De l'oestradiol
 - La croissance folliculaire chez la femme.

Kisspeptines

- Peptide de 54 acides aminés synthétisé à partir d'une pro-hormone de 142 acides aminés
- Un gène : 1q32
- Un récepteur couplé aux protéines G
 - Hypothalamique
 - Hypophysaire
- Régule la sécrétion de la GnRH



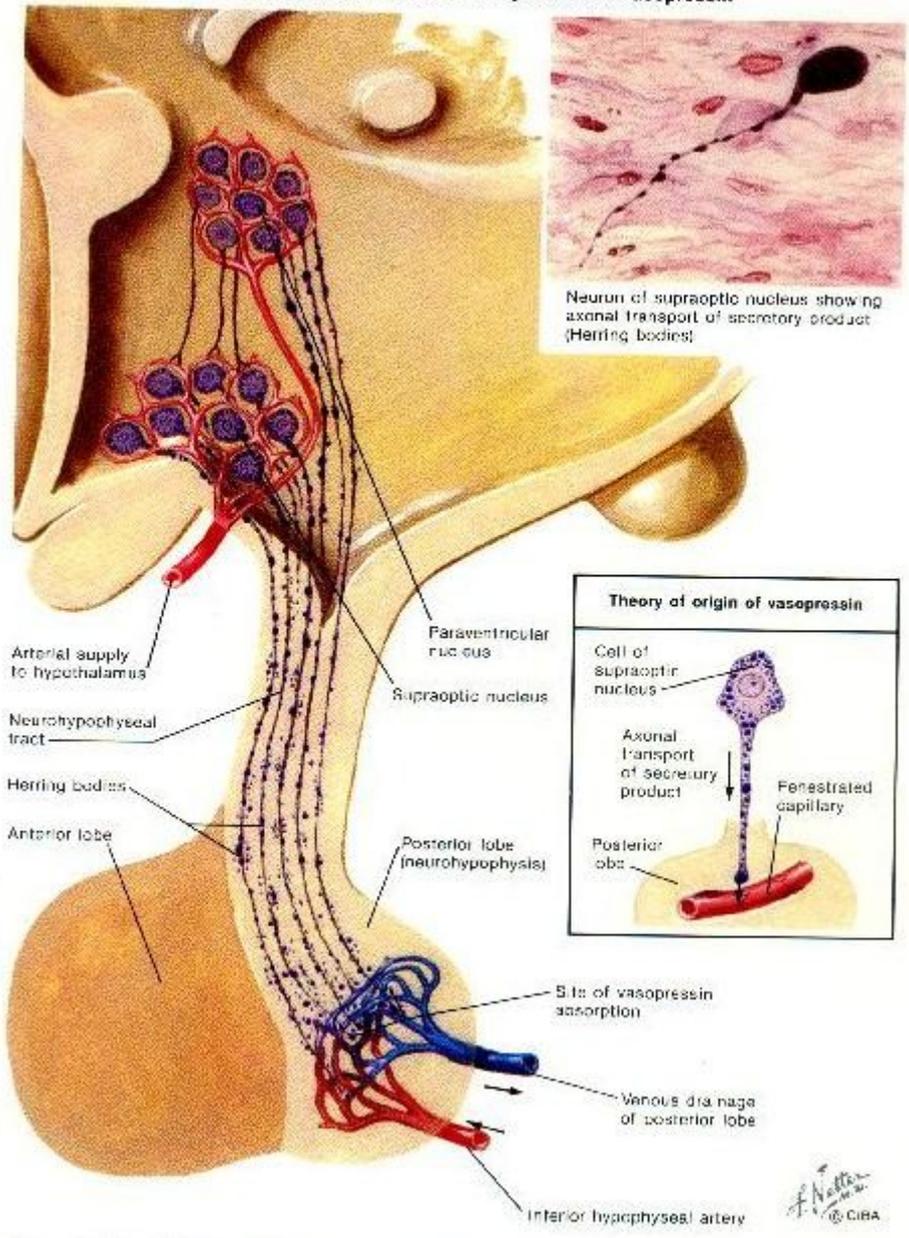
Pathologies génétiques non syndromiques de l'axe hypothalamo-hypophysaire

- Phénotype en fonction de l'axe atteint.
- Phénotype similaire si altération du ligand ou du récepteur
- Corticotrope
 - ACTHR. POMC
- Gonadotrope
 - GnRHR, LHb, FSHb, GPR54, LHR, FSHR
- Thyréotrope
 - TRHR, TSHR, TSH
- Somatotrope
 - GHRHR, GH.
- Lactotrope : rien

Les neurones magnocellulaires

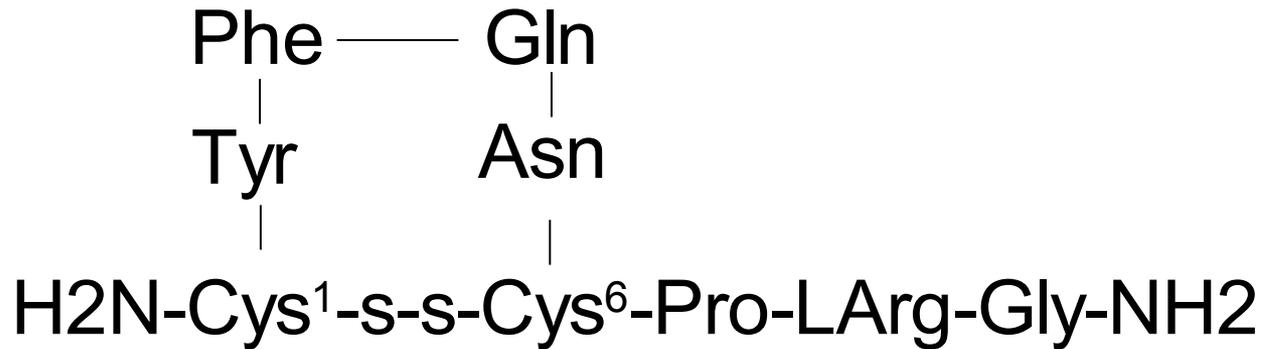
- Neurones à vasopressine
- Neurones à Oxytocine
- Corps cellulaires dans hypothalamus
- Extrémités axonales dans l'hypophyse postérieure.
- Nona-peptides
- Très conservés entre les espèces
- Récepteurs couplés aux protéines G
 - Régulation de la pression osmotique et de la pression artérielle.
 - Stimulation des contractions utérines.

Neurohypophyseal Hormones: Oxytocin and Vasopressin

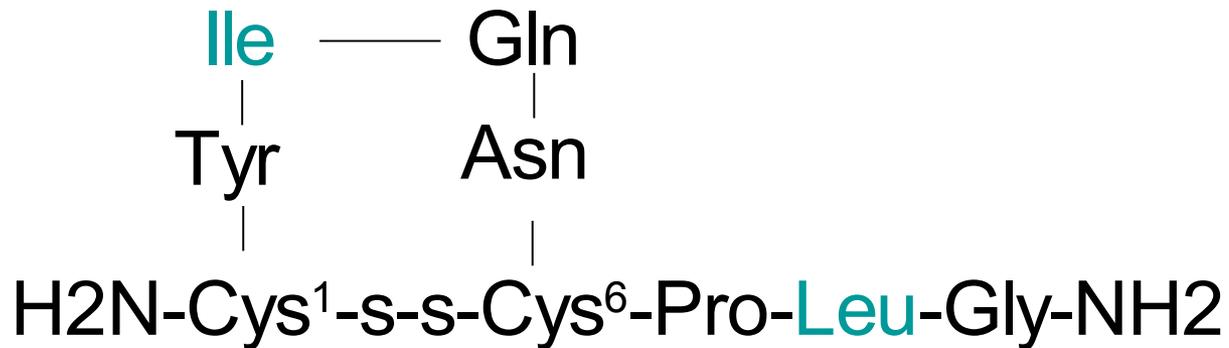


Structure de l'AVP et l'oxytocine

AVP



Oxytocine



Synthèse de la GnRH

- Le gène de la GnRH code pour une pré-prohormone de 92 acides aminés.
- La maturation survient dans le reticulum endoplasmique et dans l'appareil de Golgi

