

Université Oran 1

Faculté de médecine/Département de Pharmacie

Module de biochimie

Axe hypothalamo-hypophysaire :

Plan du cours:

Introduction

- I. Caractéristiques Générales
- II. Le complexe Hypothalamo-Post Hypophysaire
- III. Le complexe Hypothalamo-Antéhypophysaire

Introduction :

Le système endocrinien permet l'adaptation de l'organisme aux situations qui lui sont imposées en produisant des messagers chimiques déversés par les glandes endocrines directement dans le sang et diffusées ensuite à tout l'organisme: les hormones.

Le système endocrinien est l'un des 2 systèmes de régulation de l'organisme, travaillant en association étroite avec le système nerveux.

I. Caractéristiques générales :

1. LES GLANDES

Le système endocrinien est constitué de glandes disséminées dans l'organisme, constituant un réseau richement capillarisé

Les glandes endocrines : hypophyse, épiphyse, thyroïde, parathyroïdes et surrénales.

Le thymus est une glande fonctionnant dans l'enfance

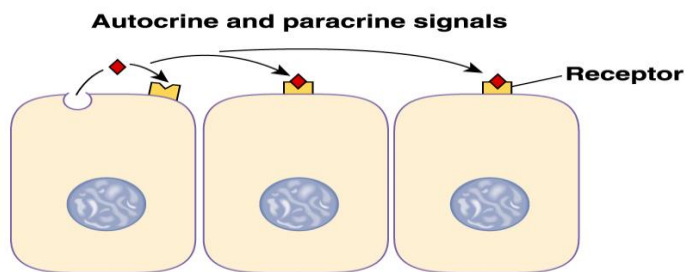
Certains organes renferment du tissu endocrinien : Pancréas, gonades, rein et hypothalamus.

Certaines cellules spécifiques secrètent des médiateurs chimiques, retrouvées dans le cœur, l'estomac, l'intestin, la prostate ou le placenta.

2. DÉFINITION DES HORMONES

Une hormone est une substance:

- ⊗ Sécrétée par un tissu spécialisé
 - Glande endocrine
 - Très faible concentration (nanomole)
- ⊗ Libérée et transportée par le sang
 - Action à distance (≈ paracrine : E2, Pg)
- ⊗ Agit sur une cellule cible
 - Récepteurs (membranaires ou intracellulaires)
- ⊗ Possède une action spécifique.



3. CLASSIFICATION DES HORMONES:

Selon la nature chimique :

Acides aminés

- Les amines (tyrosine) → catécholamines, hormones thyroïdiennes
- Les hormones polypeptidiques (++) → Hypothalamiques, hypophysaires, insuline, glucagon
- Les hormones glycoprotéiques (gonadotropes)

Cholestérol

Les stéroïdes :

- Les cortico-surréaliennes
- Les hormones sexuelles

Selon le caractère hydrosoluble ou liposoluble :

- Hydro : catécholamines, polypeptides et glycoprotéines.
- Lipo : Stéroïdes et H. thyroïdiennes.

4. Métabolisme et mode d'action des hormones:

Libération des hormones

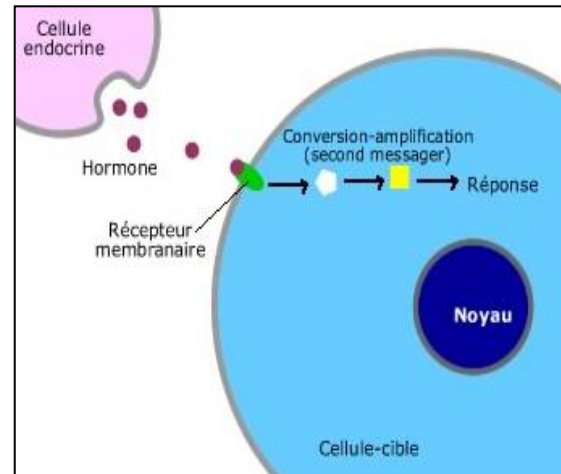
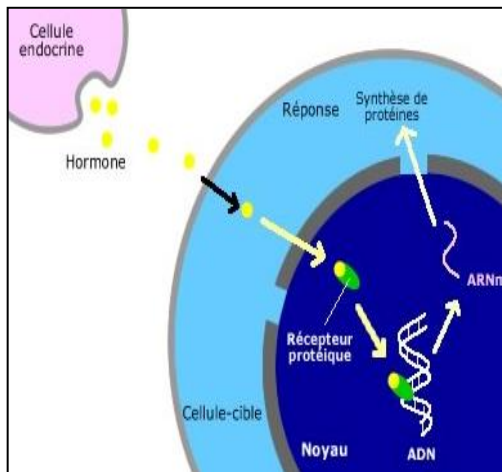
- ⊗ Selon la nature chimique
 - Exocytose (hydrophiles)
 - Diffusion simple (lipophiles)
- ⊗ Transformation périphérique
 - T4 → T3, Testo → dihydrotesto

- ⊗ Rythme
 - Ultradien (min ou h)
 - Circadien (24h)
 - Infradien (mois ou années)

Mode de transport plasmatique

- ⊗ Selon la nature chimique
 - Hydrosolubles circulent librement ;
 - Liposolubles circulent liées à des protéines (albumine)
- ⊗ Influence $\frac{1}{2}$ vie
- ⊗ Protéines de transport
 - Ubiquitaires : albumine
 - Forte concentration, faible affinité
 - Spécifiques : TBG, TeBG, ...
 - Faible concentration, forte affinité

Mode d'action cellulaire



- Hydrophiles
 - Stockage dans granules de sécrétion
 - Forme libre ($\frac{1}{2}$ vie courte)
 - Transport actif
 - R° membranaire et 2nd messenger
 - Réponse rapide et courte.
- Lipophiles
 - Non stockées
 - Protéine de transport (1/2 vie longue)
 - Traverse les membranes
 - R° intracellulaire, agit sur ADN
 - Réponse lente et durable

5. CONTROL DE LA SECRETION HORMONALE:

Afin d'éviter les débalancements, le contrôle de la sécrétion hormonale peut

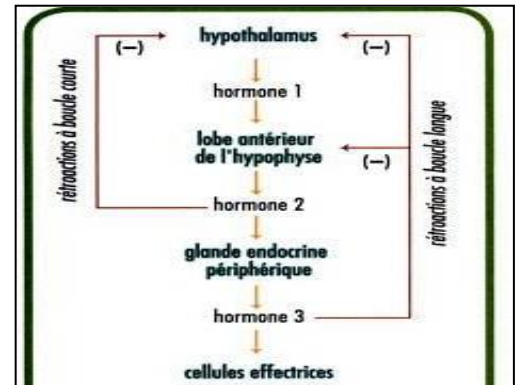
s'effectuer de 3 façons:

Autorégulation par le substrat : Par exemple, le taux d'insuline est contrôlé par la glycémie

Autorégulation hormonale :

Une hormone contrôle la glande,
L'axe hypothalamo-hypophysaire est un prototype de ce mécanisme de régulation.

Par exemple, la testostérone est contrôlée par l'hormone lutéinisante (LH) de l'adénohypophyse.



Régulation portant sur l'activité hormonale :

Le nombre de récepteurs peut varier et l'hormone elle-même peut régler le nombre de R°.
Quand la [C] hormonale baisse, il y a augmentation du nombre de récepteurs : Up regulation.
Une hormone peut faire varier le nombre de R° d'une autre.
Ex: H. thyroïdiennes et R° cardiaques aux catécholamines.

Axe hypothalamo-hypophysaire

- ⊙ Axe hypothalamo-hypophysaire désigne l'ensemble des relations qui s'établissent entre l'hypothalamus et l'hypophyse.
- ⊙ L'hypophyse est située dans la selle turcique. Une tige en forme d'entonnoir : l'infundibulum la relie à l'hypothalamus.

L'hypothalamus, situé sous le plancher du 3ème ventricule, est formé de noyaux cellulaires bien individualisés.

L'hypophyse (gl. pituitaire) est composée de 2 portions : l'adéno-hypophyse ou antéhypophyse et la neuro-hypophyse ou posthypophyse.

Les 2 lobes sont histologiquement, embryologiquement et fonctionnellement différents :

- **L'adénohypophyse** (d'origine épiblastique) est formé de cellules endocriniennes. Son activité sécrétoire est régie par les hormones hypothalamiques.
- **La neurohypophyse** (d'origine neuroectoblastique) est formé essentiellement d'axones et de cellules gliales. Il libère des neurohormones qu'il reçoit **préfabriquées** de l'hypothalamus

L'hypothalamus est à la fois l'intégrateur neuronal des réflexes affectant les fonctions végétatives (régulation de la T°, contrôle de la faim par ex) et une glande endocrine sécrétant des neurohormones régulant le fonctionnement de l'antéhypophyse .

LA NEUROHYPOPHYSE ET L'HYPOTHALAMUS

Le complexe Hypothalamo-Post-Hypophysaire est constitué de 3 éléments :

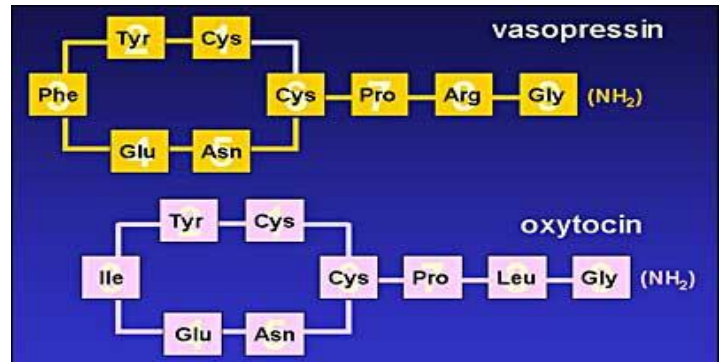
- Le **NSO** et le **NPV** : Lieux de synthèse de l'ADH (Vasopressine ou AVP) et de l'Ocytocine
- Le tractus supraopticohypophysaire : transport Hormonal Axonal
- La Post Hypophyse : Lieu de stockage et de réserve des H. Hypothalamo posthypophysaires

Les hormones post-hypophysaires :

L'ADH et l'ocytocine : 2 nonapeptides de formule connue ne diffèrent que de 2 AA

L'ADH et l'ocytocine contenues dans des granules sécrétoires sont stockées dans les terminaisons axonales de la neurohypophyse.

Lorsque les neurones du NSO et NPV sont stimulés, les hormones sont déversées par exocytose.



1. ADH : hormone anti-diurétique

A- Caractéristiques :

- Ⓜ Nonapeptide (9 AA)
- Ⓜ Synthèse dans le NSP (+++) et dans le NPV
- Ⓜ Transport le long de l'axone grâce à neurophysine II
- Ⓜ Lien à différents récepteurs : V1a, V1b, V2 et V3

B- Effets biologiques :

Sur le rein : ↑ la perméabilité du canal collecteur à l'eau.

Sur les Vx : vasoconstrictrice à fortes doses ↑ PA (d'où l'appellation vasopressine).

Les aquaporines :

- Jusqu'à 10 types.

AQP 0 → dans l'oeil

AQP 1 → dans les GR, le poumon, l'oeil, les glandes salivaires ...

AQP 2 → dans le rein.

L'insertion d'aquaporine 2 dans la membrane luminale des cellules du tube collecteur est réversible.

Lorsque le taux circulant de vasopressine est abaissé ou lorsque l'activité du récepteur V2 est inhibée, l'aquaporine 2 est rapidement internalisée par endocytose, réduisant ainsi la perméabilité osmotique de l'épithélium

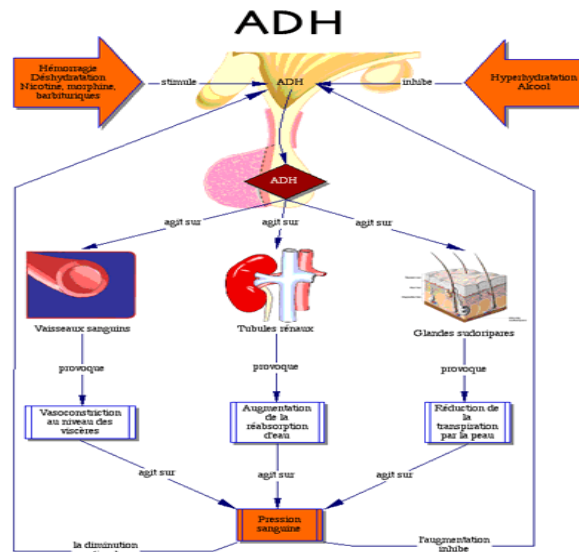
C- Régulation de la sécrétion d'ADH :

L'ADH a pour rôle de conserver l'homéostasie de :

- Ⓜ La volémie

- ⊗ L'osmolalité
- ⊗ La pression

artériel



D- Pathologie :

Excès :

L'ADH peut augmenter de façon inappropriée. Ce hypervasopressinisme (HVP) conduit à une rétention hydrique avec hyponatrémie résultant d'une antidiurèse.

Syndrome de Schwartz et Bartter

La forme d'HVP la plus classique est le SIADH décrit par Schwartz et Bartter.

- Clinique

- Oligurie
- Signes neuromusculaires
- Céphalées
- Nausées
- vomissements
- Crampes musculaires
- Fatigabilité musculaire
- coma

- Biologie

- Hyponatrémie de dilution: natrémie <135mmol/L hypo-Osm mesurée et calculée;
- Baisse de l'hématocrite
- Natriurie conservée >20 mmol/24 h.
- L'OsmU > l'OsmP

La sécrétion inappropriée d'HAD peut être affirmée par le dosage radio-immunologique de l'hormone qui ne se conçoit que couplé à l'OsmP.

Deux mécanismes étiopathogéniques supposés: ectopique (néoplasies, tissu pulmonaire pathologique) ou physiologique et alors secondaire à un stimulus inadéquat (HVP lié à une

atteinte de l'appareil régulateur).

Manque:

Diabète insipide

Défaut du tube collecteur à concentrer les urines == > polyurie hypotonique

- **Origines:**

Centrale: DI neurogénique : carence en ADH

Périphérique: DI néphrogénique: résistance du tube collecteur à l'action de l'ADH

- **Clinique:**

Polyurie, polydipsie, collapsus

- **Biologie:**

- Hyponatrémie,
- urée U < urée P
- osm U < osm P

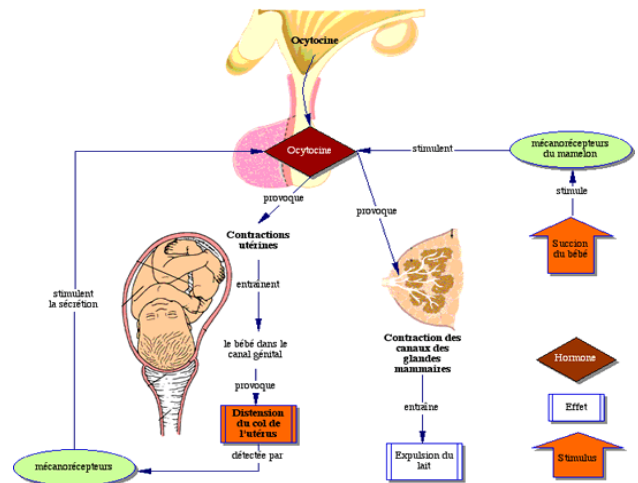
2. Ocytocine

A- Caractéristiques :

- ⊗ Nonapeptide (9 acides aminés)
- ⊗ Sécrétée par le noyau paraventriculaire
- ⊗ Transportée par la neurophysine I

B- Rôle :

- ⊗ Contraction des cellules myoépithéliales des alvéoles de la glande mammaire
- ⊗ Contraction du myomètre suite à l'accouchement
- ⊗ Stimule la synthèse de prolactine et inhibe la synthèse d'hormones sexuelles
- ⊗ Rôle dans la délivrance du placenta.



Oxytocine et Pathologie Chez la femme

Grossesse prolongée/ Dépassement de terme

Thérapeutique :

- Oxytocine (Syntocinon®)
- Anti-progestérone (Ac ou Antagonistes)

Risque d'accouchement prématuré

Thérapeutique :

- Anti-Oxytocine
- P4

ADENOHYPOPHYSE ET HYPOTHALAMUS

Certains neurones de l'hypothalamus ventral ont des axones qui déversent les facteurs hypothalamiques dans un réseau capillaire dans l'infundibulum.

Par l'intermédiaire du système porte hypothalamo hypophysaire, les hormones hypothalamiques gagnent l'adénohypophyse et y régissent son activité sécrétrice.

Caractéristiques des hormones hypothalamiques contrôlant l'antéhypophyse :

- ⊗ Elles sont toutes de nature peptidique.
- ⊗ Leur demi-vie est très brève (qlq min) .
- ⊗ Elles peuvent avoir 2 types d'action :

Une action stimulatrice / action inhibitrice.

- ⊗ En pratique clinique, elles sont inaccessibles au dosage.

Les hormones hypothalamiques stimulantes :

-TRH (thyrotropin releasing hormone ou factor) :

La thyrolibérine est un tripeptide sécrété en grande partie dans l'hypothalamus mais aussi dans d'autres régions du cerveau, ainsi que dans le système digestif et les îlots du pancréas.

Provoque une sécrétion rapide et maximale (20mn) de TSH et de prolactine chez l'homme.

Régulation : feedback négatif des H. thyroïdiennes et par la température extérieur (lutte contre le froid).

-Gn-RH ou LH-RH (Luteotropin Releasing Hormone) :

Décapeptide (Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly) dont la sécrétion possède un caractère pulsatile.

Cette pulsatilité varie en fréquence et en amplitude au cours du cycle menstruel:
 Au début de la phase folliculaire la fréquence est de 1 à 2 pulses par heure.
 En phase folliculaire et en période pré ovulatoire, la fréquence augmente.

Au cours de la phase lutéale, l'augmentation de la concentration plasmatique de progestérone provoque un ralentissement de la pulsatilité (1 pulse ttes les 4h)
 Une fréquence rapide stimule essentiellement la synthèse des ss/unités alpha et beta de la LH.

Une fréquence lente stimule la synthèse de la chaîne beta de la FSH.
 Ainsi les variations de fréquences des pulses de GnRH peuvent modifier le rapport FSH/LH circulant.

-CRH / CRF (Corticotropin Releasing Hormone):

Hormone de libération de l'hormone corticotrope.
 Elle stimule la sécrétion d'ACTH et indirectement celle de cortisol (exerce un Feedback négatif).
 Constituée de 41 AA sa concentration augmente dans les tissus (ex le liquide synovial), lors

d'une inflammation.

La sécrétion de CRH, d'ACTH et de cortisol suit un cycle circadien: max le matin, vers 6 h. Par ailleurs, leur sécrétion est ↑ au cours du stress, sous l'influence de l'IL-1, l'IL-2, l'IL-6 et le TNF- α .

Egalement au cours des syndromes de sevrage à l'alcool, aux morphiniques, au cannabis et au cours de la plupart des états dépressifs.

-GH-RH (Growth Hormone Releasing Hormone):

Permet la libération de la somatotropine GH (hormone de croissance)

La somatocrine ou SRF (Somatotropine releasing factor) constituée de 44AA, est sécrétée par l'hypothalamus d'une manière pulsatile et selon un cycle circadien.

La sécrétion de GHRH est augmentée durant le sommeil lent et le stress.

Elle est stimulée par l'hypoglycémie, l'arginine, la dopamine, la sérotonine, les α 2-mimétiques comme la clonidine qui a été utilisée dans le traitement de l'insuffisance staturopondérale.

PRH (Prolactin Releasing Hormone) :

Le facteur physiologique de libération de prolactine (PRF) est vraisemblablement le polypeptide intestinal vaso-actif (VIP).

Les hormones hypothalamiques inhibitrices:

-SRIF (Somatotropin Release Inhibiting Factor) somatostatine

La somatostatine inhibe les sécrétions endocrines : hormone de croissance, insuline, glucagon, gastrine, cholécystokinine, sécrétine et motiline.

Diminue la sécrétion de CRF, la réponse de la TSH à TRH et bloque la sécrétion de l'insuline, du glucagon et de la gastrine.

Elle inhibe également les sécrétions digestives exocrines (gastrique et pancréatique) et réduit l'absorption intestinale des AA.

-PIF (Prolactin Inhibiting Factor)

Hormone inhibitrice de la sécrétion de PRL.

Il s'agit de la dopamine.

-MIF (Melanocyte Hormone Inhibiting factor):

Bloque la libération de la MSH (hormone mélanostimulante).

-Les hypocrétines ou orexines:

Interviennent dans le contrôle des cycles veille/sommeil et dans la prise alimentaire.

Elles sont inhibées par le glucose alimentaire.

Les hormones antéhypophysaires

L'hypophyse contrôle des fonctions capitales dans l'organisme : croissance - reproduction-métabolisme.

Elle sécrète 6 hormones : les unes agissant sur des glandes endocrines périphériques, les

autres directement sur les tissus

Immuno-histochimie → 5 types cellulaires, chacun répondant à une H.hypothalamique et produisant une hormone hypophysaire agissant sur un tissu distinct.

- Cellules lactotropes - PRL - Tissu mammaire
- Cellules somatotropes - GH - Os / muscle ...
- Cellules corticotropes - ACTH - Corticosurrénales
- Cellules thyrotropes - TSH - Thyroïde
- Cellules gonadotropes - Gonadotrophines (LH et FSH) - Ovaires et testicules

Thyroid Stimulating Hormone TSH :

Libérée sous l'influence de la TRH hypothalamique.

Effets sur la thyroïde : ↑ de son poids et de sa vascularisation, de la captation de l'iodure, de la synthèse de thyroglobuline et des hormones thyroïdiennes.

Celles-ci contrôlent par rétro-inhibition l'hypothalamus et l'adénohypophyse.

La Corticotrophine (AdrenoCorticoTropic Hormone)

Sécrétion d'ACTH :

10pg/mL < X < 50pg/mL (à 6h)

Elle est augmentée par tous les types de stress.

Les rôles de l'ACTH

- ACTH pure : Augmentation de la pigmentation (mélanostimulant) .
- Liés au cortisol (indirect):
 - o Néoglucogenèse
 - o Favorise le catabolisme des protéines et lipides.
 - o Répression du système immunitaire et inflammatoire.
 - o Répression de la formation du cartilage et des os.

- Rôle des hormones surrénales : réponse au stress immédiate (neurohormonale: adrénaline et norA) et différée (humorale : cortisol).

Les Gonadotrophines (FollicleStimulatingHormone et LuteinizingHormone) :

Ces hormones sont des glycoprotéines formées de 2 chaînes peptidiques : α qui est commune et β qui est spécifique et support de l'activité biologique.

Les deux chaînes sont porteuses d'une partie glucidique (Gde hétérogénéité) indispensable à leur stabilité et à leur action hormonale.

La GnRH stimule la synthèse des gonadotrophines, une modification de la pulsativité de la GnRH en amplitude ou en fréquence modifie le niveau d'expression de beta-FSH et de beta-LH, alors qu'il existe un excès de sous-unités alpha.

Ces hormones régissent le fonctionnement des gonades (ovaires et testicules).

La FSH stimule la production des gamètes alors que la LH provoque la sécrétion des hormones.

Chez l'homme :

La FSH intervient dans la spermatogenèse.

La LH stimule la synthèse et la sécrétion de testostérone par le testicule.

Chez la femme :

La FSH favorise le développement de plusieurs follicules jusqu'à l'apparition d'un follicule dominant et la sécrétion d'estrogènes.

La LH agit en synergie avec la FSH pour la maturation du follicule et sa rupture, c'est-à-dire l'ovulation.

L'hormone de croissance GH

Hormone de croissance **GH (growth hormon)**, somatotropine (ST), somathormone (STH), ou hormone somatotrope

Structure :

. Forme majoritaire (75-85%): polypeptide de 191 AA (22kDa de masse molaire) comprenant deux ponts disulfures.

. Forme minoritaire (≈ 5-10%): polypeptide de 176 AA (20 KDa) dérivant du même gène que la hGH 22KDa, résulte de la perte des AA 32-46.

Sécrétion :

La concentration plasmatique basale est faible chez l'adulte : $0 < X < 5$ ng /mL, plus élevée chez l'enfant (environ 10 ng/ml) et le NN (de 30 à 70 ng/ml).

Pulsatile, Maximum nocturne: lors des phases de sommeil lent profond, où la concentration monte à 12 ng/ml environ chez l'adulte.

Il existe aussi des pics de jour spontanés ou favorisés par différents stimulus.

Formes circulantes et R° de la GH :

GH soit libre soit liée à des protéines.

La GH-binding protein ou GHBP:

* protéine à haute affinité et faible capacité.

*Glycoprotéine issue du R° membranaire par clivage protéolytique.

*Elle lie préférentiellement la GH-22K: liaison très spécifique ($1/2$ vie ↑).

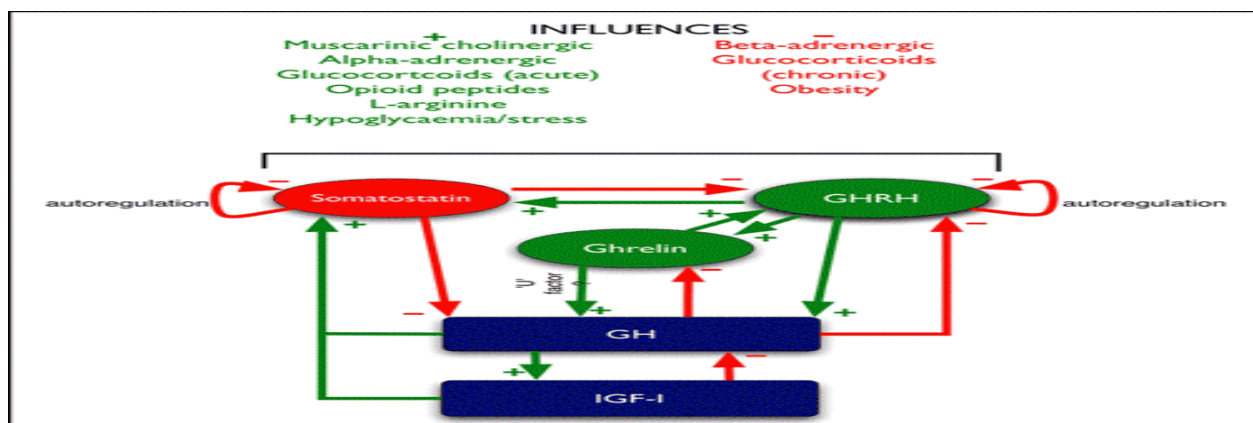
Régulation :

Assurée par des hormones hypothalamiques. La somatolibérine ou GHRH qui stimule la sécrétion de GH et la somatostatine ou GHIH qui l'inhibe.

La sécrétion pulsatile de GH est due à l'alternance de sécrétion de GHRH et GHIH.

La GH exerce un rétrocontrôle négatif sur ces hormones hypothalamiques.

On observe d'autres variations du rythme de sécrétion de la GH au cours de la vie, notamment une diminution de sécrétion avec l'âge



Axe de la croissance staturale

Les 03 organes de l'Axe :

Hypothalamus : Effecteurs (+)

- 1- GHRH : Growth Hormone Releasing Hormone = Somatolibérine = Somatocitrine
- 2- Ghréline

Effecteur (-)

Somatostatine = SS-14

Antéhypophyse: GH ou STH

Foie : IGF 1

Effets de l'hormone de croissance :

⊙ Action sur les os

↪ Cartilage de conjugaison

Hyperplasie des chondrobl. (élargit cartilages)

↑ vascularisation

↑ activité ostéoblastes

⇒ allongement os diaphysaire

Stimule maturation ±, Stimule prolifération +++

↪ Périoste

Croissance en épaisseur os longs - plats

⊙ Action sur les métabolismes

Les effets de l'hormone de croissance sont de type anaboliques et touchent tous les métabolismes :

- 1- Métabolisme protéique : anabolisme protéique
- 2- Métabolisme lipidique : mobilisation des réserves lipidiques
- 3- Métabolisme des glucides : action 'diabéto-gène' Action hyperglycémiant. Car elle provoque la sécrétion du glucagon pancréatique.
- 4- Action sur le métabolisme minéral
Rétention de phosphore et Bilan calcique +

⊙ Action par intermédiaire hépatique

SOMATOMEDINES ou IGF

**Peptide de 7 kDa

**Analogue ProInsuline

**IGF1+++ et IGF2

**S° stable: ↑ de la production pendant la période de croissance, peu de fluctuation nyctémérale

**½ vie longue (liaison à Prot de transport, les IGF-BP en particulier, l'IGF-BP3)

⊙ Effets de l'IGF-1

Facteur de croissance (effet mitogène) agissant sur les chondrocytes, le tissu osseux et les muscles.

Effets métaboliques : « insulin-like » : ↓ de la glycémie par ↑ de la glycogénogenèse, la lipogenèse et l'utilisation du glucose;

- Stimulation en cas d'hyperglycémie
- Diminution en cas de dénutrition

HYPERSECRETION DE GH : GIGANTISME ET ACROMEGALIE

C'est une pathologie rare, très souvent liée à un adénome hypophysaire.

Circonstances de découverte :En rapport avec l'hypersécrétion

- o Chez l'enfant : croissance excessive → Gigantisme
- o Chez l'adulte (plus fréquent) : Acromégalie
- * Epaissement des os et des parties molles
- * Hypertrophie dermo-épidermique avec hypersudation
- * Augmentation de la taille des viscères = organomégalie
- * Perturbations métaboliques... (intolérance glucose, HTA par rétention Na)
- * Manifestations cardio-vasculaires (gravité ++)

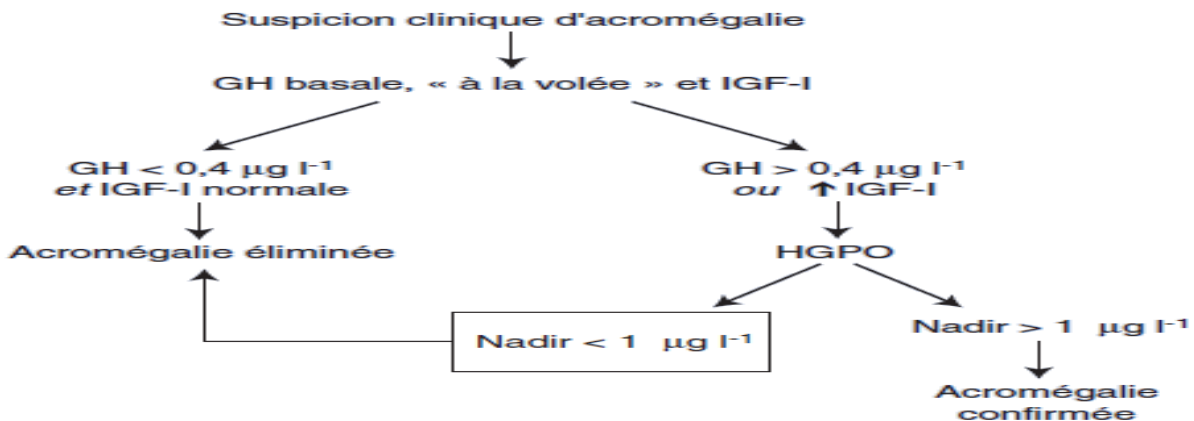
En rapport avec la tumeur

Syndrome tumoral, insuffisance hypophysaire associée

Exploration biologique

Diagnostic positif : Dosages statiques

- Dosage de GH le matin : l'augmentation est en faveur d'une hypersécrétion ;
- Dosage du cycle de GH : taux moyen > 2ng/mL en faveur de l'hypersécrétion ;
- Dosage d'IGF-1 : Les variations sont minimales, l'élévation est constante dans l'acromégalie ;
- Dosage IGF-BP3 : augmenté.



Diagnostic formel : Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale

On fait passer 75g de glucose en 5 minutes et on dose la glycémie et GH a divers temps

Sécrétion de GH à 60 minutes :

- o Si > 2ng/mL : Hypersécrétion
- o Si < 1ng/mL : Elimination de l'hypersécrétion

On peut aussi doser la GH 5 ou 6 fois dans la journée sur des prélèvements espacés d'une heure (mini cycle de sécrétion).

Là encore, l'association de la mesure de l'IGF I à celle de la GH améliorera le pouvoir diagnostique.

DIMINUTION D'ACTIVITE

Principales pathologies liées à un défaut d'activité de l'axe de la GH

Etiologies:

- Insuffisances hypophysaires congénitales ou acquises,
- Atteintes hypothalamiques diverses
- Syndrome de Laron: résistance des tissus-cibles à la GH (augmentation GH)

Clinique:

- si survenue avant fin de la croissance : nanisme hypophysaire
- si survenue après fin de la croissance : latence (si déficit isolé)

Diagnostic biochimique de GHD chez l'Enfant :

- Dosages statiques
- GH plasmatique « isolée » : peu d'intérêt sauf :
 - Syndrome de Laron ;
 - GH bioinactive où GH est augmentée

→ IGF1, IGFBP3 et GHBP

Informations de qualité variable

Diagnostic biochimique de GHD chez l'adulte

Le diagnostic de GHD repose sur la démonstration d'une élévation subnormale de la GH sérique en réponse à un ou plusieurs tests dynamiques de stimulation.

Les différentes options comprennent :

- le test de tolérance à l'insuline (ITT);
- le test au glucagon,
- le test à l'arginine,
- le test combiné arginine - GHRH (ou un facteur sécrétagogue de GH).

De ces différentes possibilités, l'ITT est le test le mieux validé ; il permet de distinguer, de manière fiable les réponses de GH de patients adultes présentant des maladies hypophysaires organiques, de celles obtenues chez des sujets contrôles, appariés selon l'âge et ce, quel que soit l'âge.

AXE LACTOTROPE La prolactine PRL :

Hormone peptidique, constituée d'une seule chaîne de 198 AA chez l'Homme et de PM 23 kDa. 48% d'AA en commun avec la GH: gène ancestral commun

Formes circulantes

Il existe plusieurs formes circulantes de prolactine :

- ↻ La prolactine monomérique (mPRL) de 23kDa;
- ↻ Les prolactines glycosylées de 25-27kDa;
- ↻ La big-prolactine (bPRL) 50-60kDa mélange de dimères et de trimères de prolactines glycosylées;
- ↻ La big-big prolactine (bbPRL ou macroprolactine) (>150kDa) constituée d'une prolactine liée à une IgG.

La T_{1/2} de la prolactine (mPRL) est de l'ordre de 30 minutes, celle de la bbPRL est plus longue.

Sécrétion

2-3 < X < 20 ng / mL

La concentration plasmatique de prolactine est élevée à la naissance, s'abaisse par la suite, augmente à la puberté (surtout chez les filles) et pendant la grossesse.

Après l'accouchement, si la mère n'allaite pas, sa concentration chute.

Sécrétion pulsatile, rythme dépendant du sommeil: augmente 90min après l'endormissement, max entre 4 et 7h du matin.

Variabilité inter et intra-individuelle très importante.

Faible variation menstruelle: max en phase lutéale.

Augmentée par le stress, par les œstrogènes, les anti-dopaminergiques et la succion.

Régulation

La sécrétion de la prolactine est sous contrôle hypothalamique, ce contrôle est surtout inhibiteur.

La substance responsable de l'inhibition est la dopamine (longtemps appelée PIF)

PRF est capable de stimuler la libération de Prolactine, mais elle n'est pas la seule : en effet, la TRH peut induire cet effet sur la prolactine aussi.

Par un mécanisme de rétrocontrôle négatif la prolactine exerce un rôle d'inhibition sur sa propre sécrétion en stimulant la sécrétion de dopamine.

Activité biologique

↗ un effet mammotrope (prolifération mammaire durant la grossesse),

↗ un effet lactogénique (montée laiteuse après accouchement).

↗ un effet libidinal

Récemment un rôle angiogénique de la prolactine a été démontré.

Une hyperprolactinémie diminue la pulsatilité de la GnRH diminuant ainsi son efficacité

→Dysovulation.

→Capacité de synthèse d'œstradiol

→spanioménorrhée voire aménorrhée.

Au niveau cellulaire

↑ transcript° de gènes :

- Sécrét° de lait (caséine, b lactoglobuline)

- Ez pour Sth galactose.

HYPERPROLACTINÉMIE :**Manifestations cliniques Chez la femme**

L'association aménorrhée-galactorrhée.

Lorsque l'hyperprolactinémie est modérée, les patientes peuvent conserver une certaine rythmicité menstruelle mais les cycles sont svt dysovulatoires, ce qui explique l'infertilité.

Baisse de la libido et des troubles sexuels.

Hirsutisme.

Manifestations cliniques Chez l'homme

Chute de la libido et une impuissance érectile.

Plus rarement, lorsque l'hyperprolactinémie est ancienne: cliniques d'hypogonadisme.

La gynécomastie et la galactorrhée sont pathognomoniques.

L'examen du sperme objective l'existence d'une tératoasthéo-oligospermie.

Dans les deux sexes

Ostéopénie précoce, concernant surtout l'os trabéculaire.

Hypothèse d'un effet délétère direct de la PRL sur l'os initialement envisagée.

Retentissement osseux: conséquence de la carence en estrogènes ou en androgènes chez ces patients présentant un hypogonadisme hypogonadotrope.

Physiopathologie

*Adénomes hypophysaires à cellules lactotropes (il existe des adénomes mixtes à prl et à GH)

*Lésions hypothalamiques: tumeurs, postchirurgie...

*Hypothyroïdie primaire

*Tumeur suprahypophysaire, ou hypophysaire non lactotrope entraîne une hyperprolactinémie (compression ou destruction de la tige hypophysaire diminue du tonus dopaminergique hypothalamique).

*Hyperprolactinémie iatrogène:

-Diminution du tonus dopaminergique (opioïdes, neuroleptiques).

-L'estradiol est capable d'activer le génome de la PRL, de moduler les neuromédiateurs hypothalamiques de la sécrétion de PRL, de potentialiser les effets de la TRH au niveau hypophysaire et de diminuer le nombre et l'affinité des récepteurs dopaminergiques. Il est aussi susceptible d'augmenter la taille et le nombre des cellules lactotropes.

Dosage de prolactine

Conditions de dosage

Prélèvement réalisé à distance des repas, chez un sujet au repos, après mise en place d'un cathéter intraveineux au moins 20 minutes avant le prélèvement.

Le dosage de la PRL n'impose pas l'arrêt préalable d'une contraception estroprogestative.