

Chapitre 3:

I La Ghrelïne : De la GH au métabolisme énergétique

GH hormone de croissance (anciennement appelé: somato-trope hormon) qui est responsable de la fonction somatotrope de l'hypophyse qui agit sur l'os, muscle, tissu adipeux, le foie.

1. Structure et spécificité: GH est une protéine constituée d'une chaîne de 191 AA et repliée sur elle-même dont la configuration est stabilisée par 2 ponts disulfures, le GH présente une grande spécificité zoologique (chaque espèce à sa propre molécule spécifique) pour son activité biologique. ainsi, seule la GH humaine est efficace en clinique pour accélérer la croissance du jeune enfant atteint du nanisme hypophysaire, d'où le recours à la GH extraite d'hypophyse humaine, prélevée des cadavres humains par autopsie. depuis 1959, il est possible de produire de la GH à grande échelle par des bactéries génétiquement manipulées.

2. libération et circulation de la GH :

la libération de la GH s'effectue par exocytose, elle apparaît au cours de la vie fœtale après 70 j de gestation, pendant la phase prépubertaire elle augmente de façon importante tout le temps. chez l'enfant:

la sécrétion de la **GH** au cours du nyctémère (24h de la journée: diurne et nocturne) est intermittente, des pulses surviennent toutes les 3 à 4h et les pulses les plus importants sont observés à 2h après le début du sommeil profond chez l'homme adulte:

la sécrétion basale est faible et des pulses de grandes amplitudes apparaissent toutes les 3 à 4h.

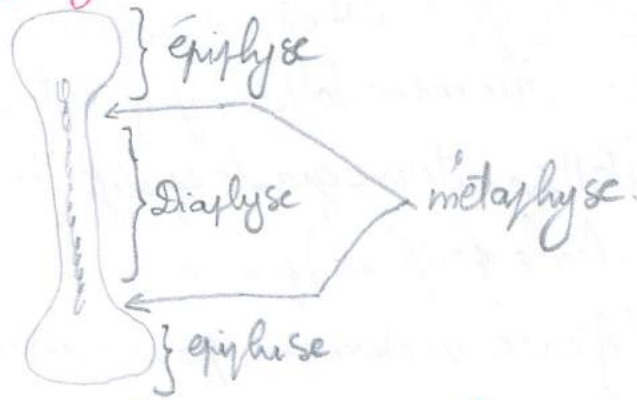
chez la femme :
la sécrétion basale est supérieure à celle de l'H, les pulses sont +
fréquentes mais d'amplitude plus faible.

do le sang :

la GH est véhiculée à l'état libre, sa durée de vie est très courte.

3.1. Actions générales sur l'organisme.

Les effets biologiques de la GH sont multiples elle s'exerce sur presque tous les tissus osseux et musculaire, et se manifeste sur tous les



viscère à l'exception du cerveau. la croissance en longueur des os longs dont dépendra de la taille définitive de l'adulte est assurée par le cartilage de conjugaison qui sépare les extrémités de l'os (épiphyse) de sa partie médiane (diaphyse). cette croissance dure assez longtemps que les épiphyse sont séparées de la diaphyse par la zone cartilagineuse dont le développement est dépendant de la GH.

chez le jeune : une hypersecretion de GH ou un traitement prolongé à la GH aboutit à gigantisme. la soudure de l'os (épiphyse) à la diaphyse marque l'arrêt de la croissance des os en longueur. elle se produit chez l'homme à l'âge bien défini pour chaque pièce du squelette. la radiographie permet ainsi de déterminer l'âge osseux de l'individu d'après les épiphyse soudées et celles non soudées.

l'hypersecretion de GH survenant chez l'adulte alors que la croissance est terminée provoque une $\uparrow$ du volume des tissus mous (la peau, la langue, les viscères) une reprise de la croissance des os courts.

(phalanges) un épaississement de masse musculaire et surtout une galactosé (signe clinique de l'acromégalie). la GH a un effet anabolisant majeur et stimule la croissance structurale. tout les aspects sont stimulés et tous les organes superphériques. la GH a de nombreux effets métaboliques dont une résistance à l'insuline et une activité lipolytique.

3.2 Action GH : Récepteur et mode d'action :

Les récepteurs de GH font partie de la superfamille des cytokines. la GH n'agit pas tj directement sur les os cibles, elle permet parfois la synthèse et l'action d'un ensemble de facteurs d'origine hépatique.

Les somatomédines : il s'agit d'un ensemble de substances qui sont décomposé proche de l'insuline (**IGF, Insuline-like Growth factor**) elles sont véhiculées ds le sang par des protéines de transport.

les principales sont : IGF_1 (somatomédine A) IGF_2 (somatomédine C) on distingue donc des effets directs exple : sur le cartilage de conjugaison des os longs et des effets indirectes via les somatomédines.

l'action de GH au niveau de son récepteur passe par 3 étapes :

- **1^{ère} étape** : liaison de H sur son récepteur : une molécule d'hormone se lie à 2 molécules réceptrice de GH-BH (GH-Binding Hormone) qui est produite chez l'homme par coupure protéolytique de la partie extrafaite du récepteur. elle suggère que la dimérisation du récepteur est importante pour internalisation et la transmission du msg hormonal.

- **2^{ème} étape** : la transmission du signal qui passe au moins par 2 voies : celle initié par la protéine **JAK2** qui possède une fonction de phosphorylation.

tyrosine kymase, elle conduit à la phosphorylation de la protéine ribosomale S₆. ce qui induit une augmentation de la synthèse protéique - celle des médiateurs dérivés de la dégradation des lipides membranaires phospho-inosétique et protéine Kinase C.

3^{ème} étape: l'activation du phospho-Kinase conduit à la stimulation de la P. Kinase C qui, ds l'hépatocyte stimule l'activation des ^{ts}gènes en particulier aux codant pour IGF₁.

cette action de la P. Kinase C qui nécessite la présence de protéines inconnues. elle est modulée par la protéine Kinase (PKA).

la régulation de l'expression des gènes par l'hormone de croissance se traduit par le codage pour les facteurs de transcription, des facteurs de croissance IGF₁ et IGF₂, des récepteurs hormonaux; des Enzymes, et des hormones protéiques

GHRH et somatostatine, des neuropeptides à la thérapeutique.

1. stimulation hypothalamique :

en 1960, un chercheur a montré que des lésions de l'hypothalamus provoquent l'arrêt de la croissance chez le rat lié à une déficience de GH. ce résultat prouve l'existence d'un facteur d'origine hypothalamique qui contrôle la production de cette hormone : « Growth Hormon

Releasing Factor » GHRH ($\neq$ GNRH)

GHRH = se lie à des récepteurs spécifiques de haute affinité qui existent sur les ϕ somatotropes. GHRH active l'adényl cyclase et $\uparrow$ de l'AMP cyclique qui précède la libération de GH et nécessite la présence de Ca^{2+} aussi (calcium dépendant).

GHRH stimule la synthèse de la GH en augmentant la transcription et la traduction de ces ARNm. la libération de la GHRH hypothalamique est tributaire d'un contrôle multifactoriel.

il existe des arguments en faveur d'une autoinhibition réciproque des neurones à GHRH par leurs collatérales axoniques : c'est la **Feed-back ultra court**. des neurones aminergiques du SNC affectent la libération de la GHRF (somatostatine). en effet, le blocage de la synthèse de l'adrénaline cérébrale par des inhibiteurs de la PNMT (Phényl éthylamine N-méthyltransférase) réduit le contenu hypothalamique en adrénaline et supprime parallèlement la sécrétion pulsatile de la GH.

cette dernière pourrait être tributaire d'une stimulation périodique indirecte par des neurones adrénergiques.

Chez l'homme, les neurones adrénergiques et noradrénnergiques exercent sur la sécrétion de la **GHRF** un effet stimulant via des récepteurs adrénergiques et un effet inhibiteur via des récepteurs β adrénergiques.

la somatomédine (IGF₂) ^{car c'est la GH elle-même} inhibe par feed-back la synthèse de la sécrétion de GHRF.

Le rétrocontrôle (-) de GHRF de la somatomédine (+) sur la fonction somatotrope paraît s'exercer sur l'hypothalamus et aussi vraisemblablement sur l'hypophyse.

2) Inhibition hypothalamique :

La somatostatine (SS ou SRIF : somatostatine releasing inhibiting factor) est un peptide de 14 AA initialement isolé de l'hypothalamus et présent ds le SNC et SNP ainsi que ds de nombreux organes comme le tractus gastrointestinal et certaines glandes annexes. La SRIF a un pouvoir inhibiteur sur la sécrétion de la GH. La sécrétion spontanée de SRIF est cyclique et en contraste de phase avec celle de

GHRF (somatotrophine) (si le taux de GHRF augmente la SRIF diminue). La SRIF exerce sur la libération hypophysaire de GH une inhibition ds le max ^{coïncide} au nadir (le seul de sécrétion le + bas) des cycles de GH et de GHRH.

Le cycle ultradien est donc contrôlé par l'interaction complexe des 2 neurohormones hypothalamo-hypophysaire une inhibitrice : la SRIF et l'autostimulatrice (GHRH) somatotrophine.

GHRH stimule la libération de la somatostatine qui inhibe en retour la GHRF.

la ^{celle de} synthèse et la sécrétion de la somatostatine sont stimulées par des taux sériques de GH et de somatomedine (IGF_2).

Il existe aussi une autoinhibition réciproque des neurones à SRIF (Feed-back ultra court)

3 - les effets des Hormones périphériques

3.1 Effet des Hormones Thyroïdiennes :

les enfants hypothyroïdiens ont une croissance pubertaire ralentie en partie liée à un déficit en GH et en somatomedine un déficit entraîne une ↓ du contenu hypothalamique en GHRH et de sensibilité de l'hypophyse à ce neuropeptide

3.2. Effets des Hormones cortico-surréniennes :

l'apport des corticoïdes inhibe la croissance squelettique. plusieurs arguments ~~placent~~ favorisent d'une action principale des glucocorticoïdes sur l'hypothalamus (modification de la sécrétion de la GHRF et de la SRIF) associé à une action directe sur l'hypophyse, il aura une ↑ de nombre de récepteurs et stabilisation des ARNm de la GH ?

les glucocorticoïdes et les hormones thyroïdiennes agissent en synergie sur les qs somatotropes pour promouvoir la product^o de GH induite par la GHRF.

3.3 Effets des hormones sexuelles :

chez le rat adulte, le contenu de l'hypophyse en GH est plus élevé chez le mâle que chez la femelle et le rythme ultradien de sécrétion de GH présente une $\neq$ liée au sexe.

La testostérone stimule la sécrétion de la GHRF.

une thérapie à base d'androgène augmente le taux d'IGF somatomédine_c chez l'enfant pourvu d'une hypophyse intacte mais non chez celui dont la fonction somatotrope est déficiente.

l'œstradiol diminue la réponse de l'hypophyse au GHRF.

la croissance particulièrement rapide des garçons au moment de la puberté est en partie due à la sécrétion et la production de GH liée par l'action somatotrope.

3.4 - Facteurs divers :

* la sécrétion de l'hormone de croissance est stimulée par l'administration orale ou intraveineuse d'AA (arginine et la leucine)

* la sécrétion de GH augmente ou $\downarrow$ respectivement par diminution ou augmentation du taux d'AGAS libres de la circulation.

* la libération de GH est stimulée par une hypoglycémie insulinique (due à l'insuline).

III La Prolactine et Récepteurs : un ensemble d'hormone pléiotrope.

III.1 - Découverte et Structure : en 1928 deux chercheurs ont signalé une montée lactée chez la lapine en pseudo gestation après administration d'un extrait de lobe antérieur de l'hypophyse. en 1932 le principe actif a été purifié à partir de l'hypophyse d'un mouton et nommée prolactine en raison de ses effets biologiques dont le principal est la production du lait.
- la prolactine humaine a été purifiée au début des années 1970.
son gène a été isolé et séquencé 10 ans plus tard.
le gène de la prolactine est situé sur le chromosome 6.

la prolactine est un polypeptide de 199 AA. après sa production elle est stockée dans des grains de sécrétions dispersés dans le cytoplasme des lactotrophes.

III.2 - les récepteurs et mode d'action de la prolactine :

la prolactine est sécrétée au cours de la 2^{ème} moitié du cycle oestrien et en permanence au cours de la gestation : elle stimule la sécrétion du progesterone par le corps jaune (avant que celle-ci soit remplacée par la sécrétion placentaire). le mode d'action de la prolactine est semblable à celui de la GH. le récepteur de la prolactine reconnaît aussi la GH. les récepteurs membranaires à la prolactine peuvent subir une up-régulation (↑ du nombre des récepteurs disponibles) en réponse aux oestrogènes ou à l'insuline ou une down régulation en réponse à la progesterone ou à une élévation aiguë du taux de prolactinémie, dans ces conditions le complexe récepteur - prolactine est internalisé de façon accélérée conduisant à une

diminution du nombre des récepteurs disponibles,

la liaison de la prolactine à son récepteur conduit à plusieurs cascade de phosphorylation qui débute par la phosphorylation des protéines (F₁ à fonction tyrosine Kinases (TAK₂ et Fyn) finalement la phosphorylation de la MAP Kinase conduit au niveau du noyau à la stimulation de la transcription ce qui permet la prolifération cellulaire.

la $\frac{1}{2}$ vie de la prolactine est de l'ordre de 30 mn, son taux plasmatique est 20 ng/ml chez la femme et < de 15 ng/ml chez l'homme.

un cycle circadien avec fluctuation ultradienne de périodes d'environ 30 min. chez la femme, le taux s'élève significativement au cours de début de la grossesse, mais à partir 8^{ème} semaine, elle est sécrétée à une concentration de 100 ng/ml.

3- Actions :

la prolactine initie le développement des glandes mammaires et joue un rôle essentiel d'initiation de lactation qui comporte 2 processus distincts : - **élaboration de la constitution du lait** par les acineuses qui leur sécrètent dans la lumière des acinis.

- **éjection du lait** : la prolactine joue un rôle important dans le 1^{er} processus, l'ocytocine dans le seconde. au niveau mammaire la prolactine agit sur la transcription de toute une série de gènes impliqués dans la sécrétion du lait, elle stimule la synthèse des protéines du lait par l'accumulation et la traduction des ARNm correspondants. elle induit aussi la synthèse des enzymes nécessaires à la synthèse du galactose, lactose, Ag et phospholipide.

l'action de la prolactine est facilitée par diverses hormones notamment le cortisol, la thyroxine, l'insuline, l'IGF₁, l'œstrogène et la progestérone. À EI élevée, la prolactine bloque la synthèse de la GnRH et inhibe l'ovulation chez la femme et la spermatogénèse de l'homme, son rôle s'étend à d'autres fonctions que lactation. De nombreuses et multiples fonctions ont été attribuées à la prolactine chez les vertébrés, on peut les classer à 7 catégories :

- action associée à l'équilibre de l'eau et l'électrolytes
- effets sur la croissance et le développement
- action sur les fonctions de reproduction
- effets métaboliques
- effets sur le comportement
- Immunorégulation.
- action sur l'épiderme de la peau.

* la perturbation de l'axe lactotrope est fréquente et la plus fréquente des maladies hypophysaires. Elle touche 1% de la population. Les signes de découvertes sont en rapport avec l'hypersecretion. Devant toute infertilité masculine, il faut chercher une hyperprolactinémie. Cette pathologie est plus fréquente chez l'homme et provoque un syndrome tumoral avec une insuffisance hypophysaire associée. Quant à l'exploration biologique en dehors d'une grossesse, d'une hypothyroïdie, d'une insuffisance rénale, d'une sinusite ou de prise de médicaments.

le dosage de la prolactine est fait le matin chez un patient à jeun et entre le 2^{ème} et le 16^{ème} jrs du cycle chez la ♀ sur des prélèvements à 15 min d'intervalle.

- si le taux est supérieur à 2000 g/mL il existe un macroadénome à prolactine

III.4 Régulation de la sécrétion.

La sécrétion de la prolactine croît au cours de la grossesse répondant à la croissance de la [I] circulante de l'œstrogène. c'est la succion du mamelon qui la maintient la gestation.

- la dopamine et les agonistes dopaminergiques réduisent la synthèse et la sécrétion de la prolactine. les neurones tubulo-infundibulaire sécrétant de dopamine sont inhibiteurs de la sécrétion de la prolactine la sérotonine qui stimule la sécrétion de prolactine serait responsable du pic sécrétoire nocturne de la prolactine. plusieurs peptides cérébraux stimulent la sécrétion de la prolactine (B. endorphine, l'œstrogène et l'œstrogène et l'œstrogène ...).

- de nombreux agents psychotropes (antidépresseurs) sont également des agents stimulants de qui explique la fréquence des hyperprolactinémies iatrogènes (due à la prise du médicament). les œstrogènes exercent les effets inhibiteurs de la dopamine.

- le contrôle exercé par l'hypothalamus sur la production de la prolactine est réalisé par des facteurs inhibiteurs (PIF) l'un d'eux est un polypeptide sécrété sous forme d'un précurseur commun au PIF et au LHRH tandis qu'un agoniste dopaminergique inhibe la sécrétion hypophysaire de la Prolactine.

- la sécrétion de prolactine est également gênée par la somatostatine et par ses propres sécrétions (feed-back). la prolactine circulante pouvait accéder à certaines régions du cerveau et ↑ la sécrétion de la dopamine.
- l'hypophyse humaine possède des récepteurs ^{au} GABA se lui-ci inhibe la sécrétion de la prolactine par action hypophysaire courte et directe.
- la sécrétion de prolactine est stimulée par la PRH qui se comporte comme une prolactine releasing factor.
- le peptide intestinal vasoactif (VIP) est l'un des peptides les plus puissants quant à l'effet sécrétagogue directe sur les ϕ s α -prolactine. le VIP se lie à des récepteurs spécifiques de Hormone antérieure, stimule la Ca^{2+} dépendante adénylate cyclase et augmente la transcription du gène de la prolactine ainsi que la sécrétion Hormonale. le VIP hypophysaire participe au contrôle autocrine, paracrine de la sécrétion de prolactine.
- l'oxytocine stimule la sécrétion de prolactine, l'énképhaline stimule la sécrétion de prolactine par action directe sur les ϕ s lactotropes
- des méthodes Immunohistochimiques ont permis de localiser de la rénine, de l'angiotensinogène et l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans les ϕ s α -prolactine de l'hypophyse. ces observations suggèrent l'existence d'une régulation autocrine de la sécrétion de la prolactine par le système rénine-angiotensine local.
- la sécrétion de prolactine est augmentée par des stimuli périphériques dont le plus fréquent et le plus courant est la succion du mamelon au cours de la tétée et la stimulation du corps utérin au cours de l'accouplement ou de l'accouchement.
- la quantité de prolactine ^{sécrétée} dépend de la durée et de l'intensité de la stimulation mammaire au cours de la tétée.

- les influx nerveux sensitifs en provenance du mamelon gagne la corne médullaire, le tronc cérébral de l'hypothalamus où plusieurs neuromédiateurs sont mobilisés pour aboutir à la libération de la PRL qui entretient la secretion du lait et l'ocytocine qui assure son éjection.

IV - hormone et addiction :

Fonction stimulant trophique et l'hypophyse.

IV.1 ACTH, corticotrophine

IV.1.1. Historique :

Le principe actif est l'hormone corticotrope ACTH isolé au début de l'année 40 certains chercheurs avaient démontré que la libération d'ACTH induite par une agression peut être empêchée par administration préalable de corticostéroïde.

cette observation conduit à la théorie de Feed-back negative et suggère l'existence de relation entre l'hypophyse et la surrénale. A la fin des années 70 il a été démontré qu'une glycoprotéine est le précurseur commun d'ACTH et de plusieurs autres peptides biologiquement actives.

IV.1.2 - Effets biologiques :

- l'ACTH se fixe sur des récepteurs membranaires corticosurrénaux de haute affinité. active l'adényl cyclase et augmente la production d'AMP_c.
- l'ACTH active aussi le clivage de la chaîne latérale de cholestérol qui contient au sein du mitochondrie à la formation

de mégnédone par hydroxylation.

- l'ACTH augmente via l'AMPc la quantité d'ARN spécifique codant pour les $\neq$ tes composantes des hydroxylases surrénales mitochondriales et microsomales.
- En réponse à l'ACTH l'augmentation du Taux d'ARN spécifiques codant pour les $\neq$ tes enzymes impliquées de la stéroïdogénèse résultent d'un accroissement de la transcription des gènes respectifs.
- l'ACTH exerce des actions extra-surrénales. elle possède une activité mélanotrope supérieure à celle de la MSH et la pigmentation cutanée observée de la maladie d'**addison** (insuffisance surrénale) est due d'avantage à une hypersecretion d'ACTH.

IV - 1.3 Les facteurs stimulants ou inhibiteurs de la sécrétion hypophysaire de l'ACTH :

en + de CRF d'autres substances module l'activité corticotrope de l'hypophyse

- de nombreuses expériences ont montré l'effet potentialisateur des hormones neurohypophysaires vasopressine, oxytocine sur la sécrétion d'ACTH adénohypophysaire induite par le CRF.
- l'Adénaline et la noradénaline seul ou associé à la CRF stimule la sécrétion d'ACTH
- l'angiotensine stimule directement la sécrétion d'ACTH par mécanisme calcium-dépendant

IV - 2. Fonction thyroïdienne :

la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes (T_3 et T_4) sont

dépendantes de l'hypophyse antérieure dont l'effet stimulant s'exerce par l'hormone thyroïdostimulante (TSH)

IV. 3 Fonction gonadotrope:

L'hypophyse antérieure contrôle le développement et l'activité des gonades mâles et femelles par l'intermédiaire des 2 hormones gonado-stimulantes FSH et LH. L'appellation de ces 2 hormones évoque l'action ovarienne majeure de chacune d'elles.

LH stimule également les ϕ s interstitielles de Leydig situées entre les tubes séminifères. on l'appelle aussi chez l'homme hormone de stimulation des ϕ s interstitielles (ICSH). ces 2 hormones agissent sur les gonades et leurs actions sont complémentaires.

La sécrétion de ces 2 hormones répond essentiellement à celle d'une seule hormone hypothalamique, la GnRH qui stimule surtout la LH que la FSH.

IV 4. autres sécrétions hypothalamiques:

Le lobe antérieur produit encore 2 facteurs neuropeptidiques dont le rôle physiologique reste à définir mais qui pourraient avoir un effet sur la mobilisation des graisses d'où son nom: LPH (leptine). ces facteurs proviennent du clivage des ϕ s corticotropes d'une glucoprotéine POMC, précurseur commun d'ACTH; LPH ainsi que des β -endorphines et d'hormone mélanotique. la production des β -endorphines est plus importante au niveau du lobe intermédiaire qu'au du lobe antérieur. Le lobe intermédiaire produit à partir des POMC les α et β MSH alors que le lobe antérieur produit de l'ACTH.

chaque lobe a ses propres modalités de ciblage de précurseurs.

les β -endorphines possèdent un important pouvoir analgésique.

les effets analgésiques centraux semblent être attribués à la libération de β -endorphine par des terminaisons nerveuses et non par la production des Hormones hypophysaires.

les Hormones mélanotiques agissent essentiellement sur les mélanocytes en stimulant la mélanogénèse (synthèse de la mélanine) ainsi que la translocation des granules contenant la mélanine.

une section de MSH provoque chez l'homme un assombrissement de peau, les mélanocytes sont sous contrôle d'une innervation adrénergique.

une stimulation de récepteurs provoque une aggrégation des mélanosomes et un éclaircissement alors qu'une stimulation β -adrénergique assure leur dispersion et un assombrissement.