

Université Ferhat Abbas - Sétif-

Faculté de médecine

Département de médecine



Axe de l'hormone de croissance

Dr .M. BADREDINE

2^{ème} année pharmacie

2023 / 2024

L'axe somatotrope

- I. Rappels physiologiques de l'axe hypothalamo-hypophysaire
- II. définition de l'hormone de croissance
- III. Structure et gènes de l'hormone de croissance
- IV. Sécrétion de l'hormone de croissance
- V. régulation de la sécrétion de l'hormone de croissance
- VI. récepteur de l'hormone de croissance
- VII. activités de l'hormone de croissance

I. Rappels physiologiques de l'axe hypothalamo-hypophysaire

L'hypophyse se compose de deux parties, l'hypophyse antérieure ou adénohypophyse et l'hypophyse postérieure ou neurohypophyse. Bien qu'étroitement liées sur le plan anatomique, elles ont deux origines embryologiques et des fonctionnalités bien distinctes.

L'hypophyse est située à la base du cerveau, en relation étroite avec l'hypothalamus, qui joue un rôle essentiel dans la régulation des fonctions hypophysaires.

La sécrétion des hormones par l'hypophyse antérieure est contrôlée par des hormones hypothalamiques, qui atteignent l'hypophyse par le système des vaisseaux portes.

L'hypophyse postérieure sécrète deux hormones la vasopressine et l'ocytocine. ces deux hormones sont synthétisées dans l'hypothalamus et passent par migration axonale dans l'hypophyse postérieure.

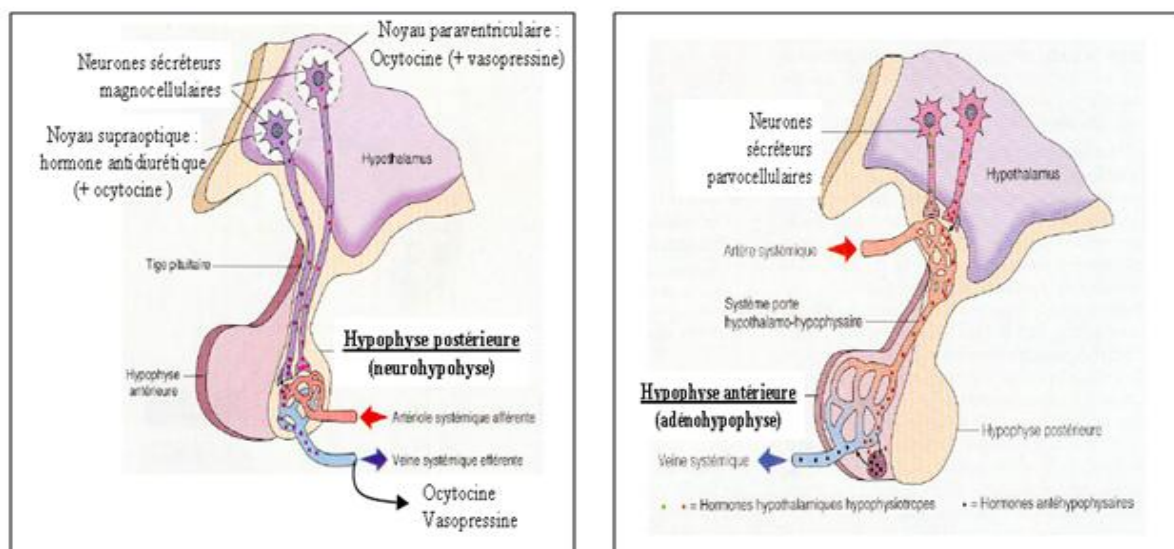


Figure 1 : l'axe hypothalamo-hypophysaire

II. Définition de l'hormone de croissance :

L'hormone de croissance chez l'homme, encore appelée *GH* (*Growth Hormone*) *somatotrophine*, *somatotropine* ou *somatropine* est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules somatotropes de la partie antérieure de l'hypophyse. Elle stimule la croissance et la reproduction des cellules chez les humains et les autres vertébrés.

Diverses pathologies sont liées à cette hormone : nanisme (en cas de déficit de sécrétion), gigantisme et acromégalie (en cas d'excès de sécrétion).

III. Structure et gène de l'hormone de croissance

L'expression de l'hormone de croissance se fait par l'intermédiaire de deux gènes, *GH1* et *GH2*, tous deux situés sur le Chromosome 17 humain.

la GH a plusieurs formes :

- la forme majoritaire (75-85 %) de la GH humaine est un polypeptide de 191 acides aminés comprenant deux ponts disulfures entre C53-C165 et C182-C89. La séquence des acides aminés est très proche de l'hormone lactogène placentaire humaine (85% des résidus identiques) et voisine de celle de la prolactine humaine (60% de résidus identiques). Son PM est d'environ 22 kDa.
- Une forme minoritaire (environ 5-10 %) est un polypeptide de 176 acides aminés (20 kDa) dérivant du même gène que la hGH 22 kDa.
- Une partie de ces molécules (environ 10 %) forment des homo-(22-22, 20-20) ou hétérodimères (20-22) associés de manière covalente (ponts disulfures) ou non-covalente.

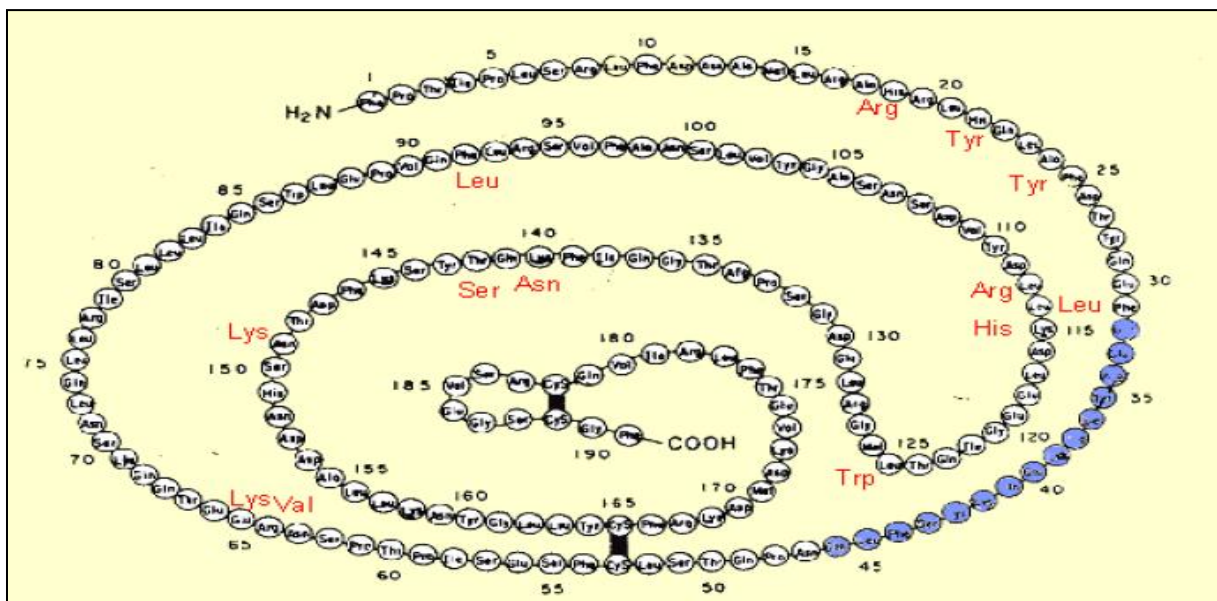


Figure 2 : structure primaire de la GH de 22 Kda, la séquence 32 à 46 est déletée dans la GH de 20 Kda

IV. Sécrétion de la GH

La GH a une sécrétion *pulsatile*, obéit à un profil circadien; elle est sécrétée majoritairement durant le sommeil et 3 heures après le repas.

c'est une hormone protéique qui circule majoritairement liée à la *GHBP* (*Growth Hormone Binding Protein*)

- forme libre : demi-vie 30 minutes
- forme liée à la GHBP : demi-vie 10 à 12 heures

V. Régulation de la sécrétion de la GH

trois niveaux sont impliqués dans l'axe de la GH :

1. l'hypothalamus : intervenant par 3 molécules
 - a. Deux effecteurs positifs : GH-RH (Growth Hormone releasing hormone appelé aussi somatolibérine) et TRH (thyroid releasing Hormone)
 - b. un effecteur négatif: SS14 ou somatostatine ou GHIF
2. l'antéhypophyse : sécrète la GH
3. le foie : sécrète l'IGF-1 (somatomédine)

La GH fait partie intégrante d'un système intégré du régulation tant positive que négative dans lequel interviennent le système nerveux central et les tissus périphériques.

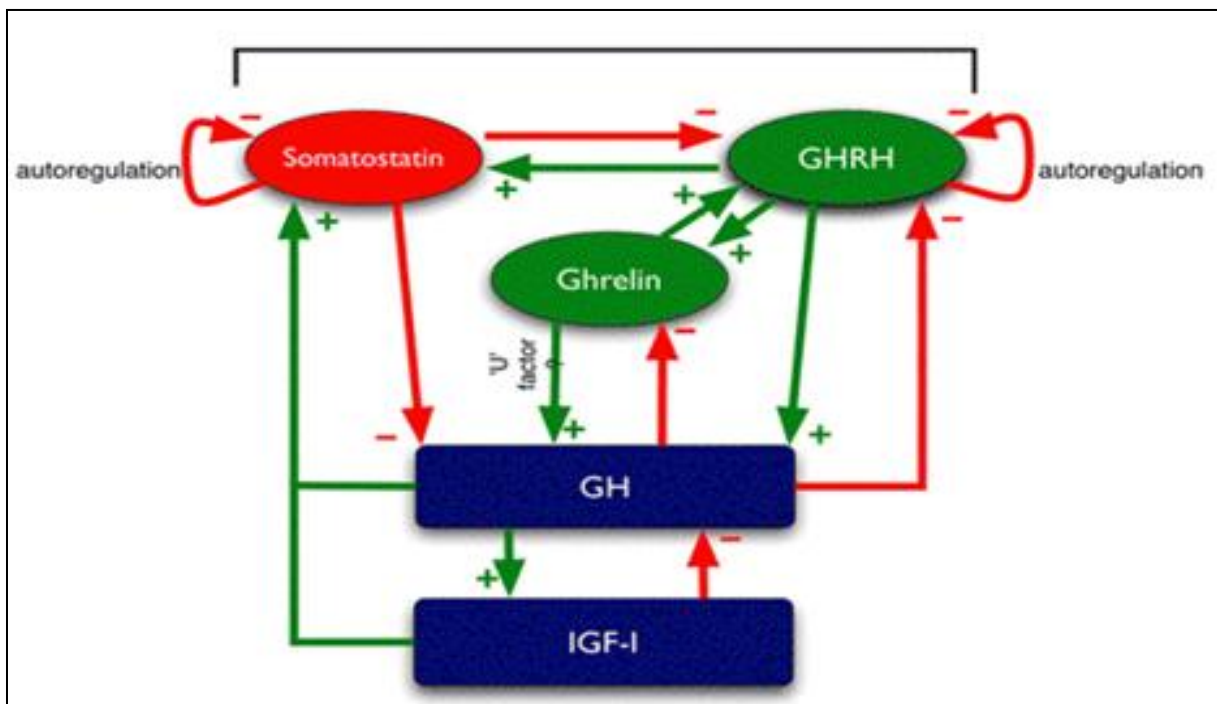


Figure 3 : régulation de la sécrétion de la GH

autres facteurs modulant la sécrétion de la GH :

- effecteurs positifs : hormones thyroïdiennes, cortisol, repas riche en protéines, hypoglycémie, exercice physique, sommeil....
- effecteurs négatifs : obésité , glucocorticoïdes

VI. récepteur de l'hormone de croissance (GHR : Growth Hormon Receptor)

Comme la plupart des hormones peptidiques, l'hormone de croissance agit en se fixant sur un récepteur spécifique à la surface des membranes plasmiques appartenant à la superfamille des cytokines.

Le récepteur du GH humain est constituée d'un domaine extracellulaire liant la GH, d'un domaine transmembranaire unique et d'un domaine cytoplasmique. Le GHR ne possède pas d'activité enzymatique intrinsèque mais il est associé constitutivement, au niveau de son domaine intracellulaire, à *des tyrosines-kinases* dont JAK-2.

C'est au niveau hépatique que l'expression du GHR est la plus élevée, cependant il est exprimé de manière variable au niveau de presque tous les tissus.

Ainsi, une molécule de GH se lie avec le domaine extracellulaire de 2 récepteurs entraînant *leur homodimérisation*.

Cette liaison est séquentielle : dans un premier temps la GH se lie à une molécule de GHR par un site de haute affinité, puis un second site de plus faible affinité permet la liaison à une deuxième molécule de GHR ce qui stabilise le complexe formé. Cette homodimérisation permet l'activation des molécules JAK-2 qui phosphorylent des tyrosines du domaine intracellulaire du GHR, ce qui crée *des sites d'ancrage* pour de multiples molécules du signal. Différentes voies de transduction se déclenchent alors, dont les 3 principales sont les suivantes :

- la voie des STATs (transducer and activator of transcription)
- la voie des Ras/MAPK (Ras/mitogen-activated protein kinase)
- la voie des PI3K (phosphoinositide-3 kinase)

*La voie des STATs est considéré comme la voie principale de signalisation médiant les effets sur la croissance de la GH. En effet, les protéines STATs sont des facteurs de transcription stimulant la transcription de gènes cibles tel que l'insulin-like growth factor 1 (IGF-1).

*La voie des Ras/MAPK est également impliquée dans la régulation de la transcription de gènes cibles contrôlant notamment la prolifération cellulaire.

*La voie PI3K semble médier la plupart des effets métaboliques de la GH.

NB : Les suppressors of cytokine signaling (SOCS) mais aussi la tyrosine phosphatase Shp2 jouent un rôle majeur dans la régulation négative de l'activation du GHR.

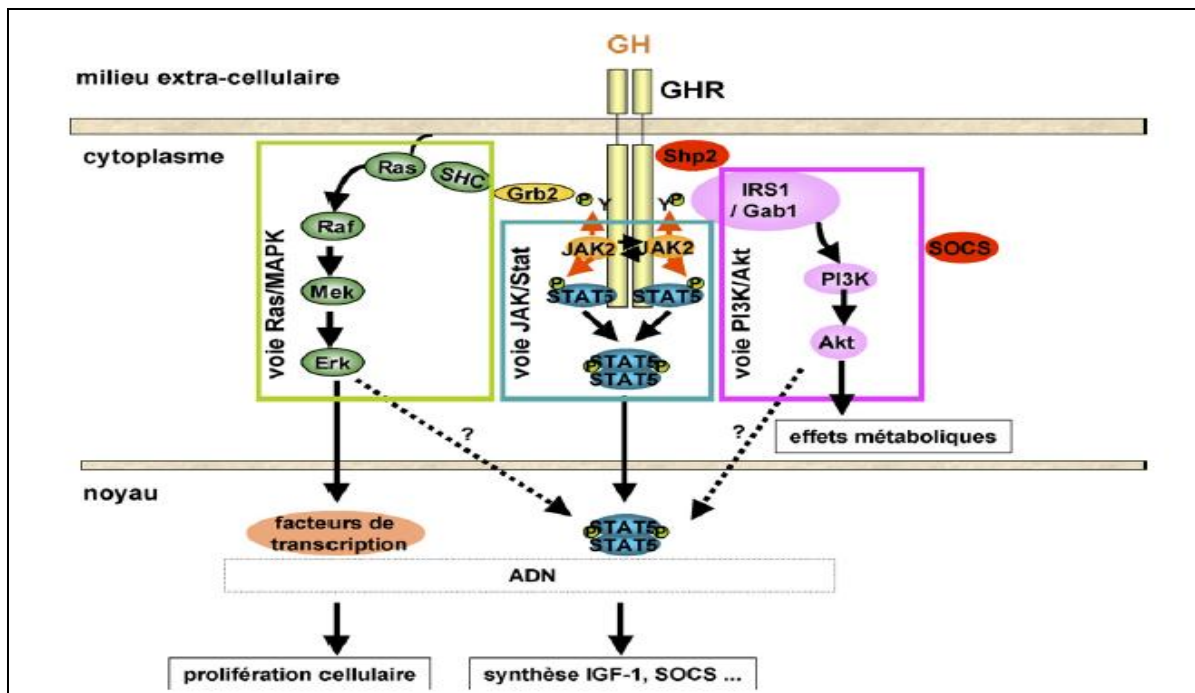


Figure 4 : les voies de transduction du signal en aval du récepteur de l'hormone de croissance (GHR)

VII. Activités de la GH

la GH agit directement ou indirectement par le biais de l'IGF-1

la GH est une hormone anabolisante, elle a sensiblement le même effet que l'insuline sur le métabolisme des protéines et des AA, elle a en revanche, une action antagoniste à l'insuline sur le métabolisme des glucides et des lipides

- protéines : favorise la synthèse protéique
- glucides : favorise glycogénolyse
- lipides : accroît la lipolyse

L'IGF-1 (somatomédine C) : sécrétée par le foie et les tissus cibles de la GH, présente 50% d'homologie de structure avec l'insuline, elle a un effet hypoglycémiant.

La GH a aussi une action sur:

- la croissance: elle stimule la croissance des os longs grâce à son activité sur les chondrocytes du cartilage de croissance, cette activité nécessite une potentialisation par les hormones thyroïdiennes et peut être inhibée par des taux anormalement élevés de glucocorticoïdes.
- l'augmentation de la réabsorption tubulaire du phosphore