
Introduction à la Génétique Endocrinienne et, Notions Préliminaires

Introduction

Qu'il s'agisse d'une maladie congénitale endocrinienne ou d'une prédisposition à une néoplasie endocrinienne, les premiers problèmes se posent en consultation. Ces difficultés ne sont d'ailleurs pas tant de suspecter le diagnostic de maladie endocrinienne héritée, que de savoir quoi faire ensuite pour aider ce patient et sa famille. La solution propice c'est : les consultations pluridisciplinaires.

Les consultations pluridisciplinaires ont pour objectif d'aider et d'informer les patients dans cette période qui entoure le diagnostic de maladie génétique, en partenariat avec son médecin traitant. Associant un spécialiste de la pathologie, un généticien et un psychologue, cette équipe pluridisciplinaire va informer le patient sur sa maladie génétique potentielle, les caractéristiques génétiques de celle-ci et les éventuelles implications familiales. Le patient décidera alors de se faire pratiquer ou non un test génétique, dont on l'informerait du résultat et lui seul.

Si le patient est atteint d'une maladie génétique, se posera alors la question de ses apparentés cliniquement sains, mais potentiellement porteurs de l'anomalie génétique. Seul le patient est autorisé à les informer et ceux-ci décideront ou non de contacter la consultation pluridisciplinaire, qui est la seule structure habilitée à les prendre en charge pour ce diagnostic génétique. Ces règles de prise en charge, régies par les lois de bioéthique, nécessitent des centres pluridisciplinaires de consultations de génétique.

Le test génétique est au centre de la consultation pluridisciplinaire et sera réalisé sur un échantillon de sang envoyé au laboratoire hospitalier de génétique. Ce test génétique ne pourra être réalisé par le laboratoire que si l'échantillon est accompagné du formulaire de consentement dit "éclairé", signé par le patient. En l'absence de ce document, le laboratoire n'a légalement pas le droit de faire l'examen. Le clinicien doit savoir qu'un test génétique est un examen biologique long et coûteux, qui peut prendre des dizaines d'heures de travail aux techniciens et biologistes. Cela a deux conséquences immédiates :

- 1- l'indication d'un test génétique doit être pesée et repose pour chaque maladie sur des critères très précis. Si le médecin ne se conforme pas à ces règles de prescription, il pourra se voir refuser la pratique d'un test pour un patient, dont le cas est insuffisamment évocateur de la maladie génétique ;
- 2- le médecin et le patient pourront attendre plusieurs semaines ou plusieurs mois le résultat du test génétique, qui devra être confirmé sur un deuxième prélèvement. Dans la plupart des cas, ce test génétique réalise le séquençage du gène susceptible d'être muté. Cette technique assure une fiabilité importante du résultat, qu'il faut cependant nuancer : un résultat positif assure définitivement le

diagnostic de maladie génétique, à l'erreur d'échantillon prêt, ce qui justifie le deuxième prélèvement de contrôle. Un résultat négatif ne peut exclure à 100 % l'existence d'une anomalie du gène encore inconnue ou méconnue du biologiste. Il faut donc rester prudent et modeste. Un nombre grandissant de gènes et donc de maladies héréditaires endocriniennes peuvent aujourd'hui faire l'objet d'un diagnostic moléculaire. La génétique des maladies endocriniennes ne se résume pas aux néoplasies endocriniennes multiples, ni à l'oncogénétique endocrinienne, qui est la partie la plus structurée de la génétique en endocrinologie ; mais aussi les maladies génétiques endocriniennes souvent découvertes dans l'enfance. C'est le cas de l'hyperplasie congénitale des surrénales consécutive à des mutations inactivatrices du gène *CYP21*, de l'insensibilité aux androgènes (récepteur des androgènes), mais aussi des maladies héréditaires du métabolisme phosphocalcique et bien d'autres.

1. Définition de l'hormone

Du grec "Hormôn" : stimuler. Substance chimique élaborée par une cellule ou un groupe de cellule et sécrétée dans le sang pour agir spécifiquement sur une autre cellule qui exprime une protéine réceptrice reconnaissant l'hormone, ceci à des concentrations très faibles (10^{-9} à 10^{-12} M). L'action d'une hormone est transitoire.

Fonctions: Elles assurent plusieurs fonctions essentielles:

- Croissance et développement
- Le métabolisme
- Milieu intérieur (T° , équilibre en eau et ions)
- Reproduction

Donc une hormone est une substance biologiquement active sécrétée dans le sang par un groupe cellulaire bien défini, sinon par une glande endocrine automatiquement individualisée, puis transportée par le sang jusqu'aux tissus cibles où elle développe son action.

L'intervention des cellules nerveuses dans l'activité hormonale témoigne d'une très étroite interdépendance (entre les 2 systèmes) avec une identité des mécanismes à l'échelle moléculaire (réf. explication lors du cours).

Les niveaux d'action des hormones

Stimulus → sécrétion → compartiment interstitiel → diffusion → sang → cellules cibles (récepteurs spécifiques)

Les hormones agissent sur leurs cellules cibles en contrôlant :

- Les vitesses des Réactions enzymatiques
- Le transport des ions à travers les membranes
- L'expression des gènes et synthèse protéique

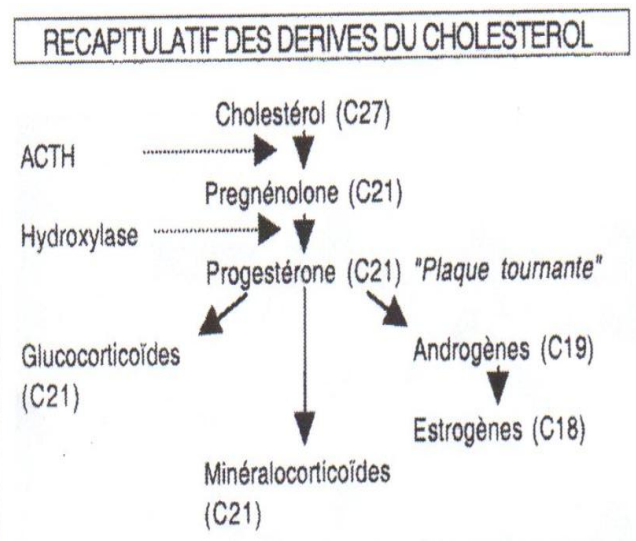
2. Les différents types d'hormones

Les hormones se regroupent en 3 grands groupes :

- 1) **Les peptides** : c'est une chaîne composée de quelque unité à quelque centaine d'Acide aminée
- 2) **Les stéroïdes** : dérivés du **cholestérol** $C_{27}H_{46}O$ Provenant de la **corticosurrénale** et des gonades

Le cholestérol peut être exogène (provient de l'alimentation) ou endogène (métabolisme des acétates, RE).

LDL/HDL (lipoprotéines à haute ou basse densité) → AG + cholestérol. Ce dernier est stocké dans une vésicule sous forme d'ester de cholestérol (il est estérifié sur la fonction OH pour être plus soluble afin de passer les membranes). Lors d'un besoin, le cholestérol pourra sortir de la vésicule et sera récupéré par une protéine spécifique permettant de le faire rentrer dans les mitochondries, là où se feront les étapes de synthèse des stéroïdes.



La progénone issue de la transformation du cholestérol sera transformée en fonction de l'orientation métabolique du tissu.

3) **Les dérivés d'acides aminés** :

- ✓ **La tyrosine** : les hormones thyroïdienne, les catécholamines telles que l'adrénaline et la noradrénaline synthétisée par les cellules de la médullosurrénale (la partie interne de la glande surrénale) et les neurones.

- ✓ **Le tryptophane** : la mélatonine (N-acétyl-méthoxytryptamine) ou hormone de sommeil c'est une hormone centrale de régulation de rythme circadien (horloge biologique) synthétisée la nuit. Elle est synthétisée à partir d'un neurotransmetteur c'est la sérotonine qui dérive elle-même du tryptophane. Elle est sécrétée par la glande pinéale (dans le cerveau), elle pèse à peu près 180 g en réponse à l'absence de la lumière. La mélatonine constitue un vaccin antioxydant naturel dans le corps humain qui prévient du cancer. La mélatonine semble avoir de multiples fonctions autres que hormonales, en particulier un antioxydant, elle jouera un rôle particulier aussi dans la protection de l'ADN nucléaire et de l'ADN mitochondrial. Elle a aussi un rôle dans le système immunitaire.

Remarque : des microbes et diverses plantes produisent aussi de la mélatonine dit du phytomélatonine.

Autres types d'hormones

4) *Les hormones polypeptidiques*

10% des HnRNA (heterogeneous nuclear RNA) deviennent matures, synthèse d'une protéine avec un peptide signal (car elle est hydrophobe) : la pré-pro-hormone.

Elles sont donc toujours sécrétées sous forme de pré-pro-hormones. Les endopeptidases vont couper les connecteurs (lys-lys, arg-arg- ou lys-arg) pour une pro-hormone qui sera ensuite finalisée en hormone dans le Golgi.

- l'Insuline reste sous forme pré-pro-H jusque dans les vésicules de sécrétions
- Les peptides Neurohypophysaires : vasopressine (ADH) et Ocytocine (OI) synthétisés dans les neurones
- POMPC (Pro-Opio-Melano-Cortine) est une pro-hormone qui peut donner :
 - MSH (melano-stimulating-hormone) → mélanine
 - ACTH : agit sur la cortico-surrénale → cortisol
 - Enképhaline
 - Endorphine

5) *Hormones Derivant de l'acide arachidonique*

Prostaglandines : modulateurs

Leucotriènes : molécules lors d'une réponse inflammatoire, dans l'asthme, allergie

PGF2a : rôle dans les contractions utérines lors de l'accouchement

Thromboxane : rôle dans l'agrégation de plaquettes, coagulation sanguine et augmentation de la pression artérielle

Prostacyclines : rôle de modulation, agrégation plaquettaire, vasodilatateur

3. Transport dans le sang :

À l'exception de Somatomédine [est un facteur de croissance sécrété par le foie "mais aussi par les reins", par l'intermédiaire d'une hormone de croissance (la Somathormone) produite au niveau de l'antéhypophyse (cerveau). La Somatomédine existe dans le sang et est transportée par des protéines spécifiques. La Somatomédine constitue ainsi un médiateur dans l'action de l'hormone de croissance sur les os et le développement de plusieurs fonctions de croissance de l'organisme. La Somatomédine est aussi proche de la pro-insuline nommée en anglais, insulin-like growth factor (IGF)) et de l'hormone de croissance connue sous le nom GH], les hormones peptidiques circulent sous forme libre (sans aucune liaison quelconque)

-Les stéroïdes ainsi que les hormones thyroïdiennes (les thyronines) contractent pour leur part parfois des liaisons spécifiques avec des protéines porteuse d'origine hépatique.

Il existe toujours un pourcentage d'hormone non liée et donc librement diffusible.

Seul cette dernière part est biologiquement actif et représente le signal hormonal proprement dit. La partie liée jouera un rôle de réserve immédiatement disponible.

-Les catécholamines ne possèdent pas les protéines porteuses et leur disparition du plasma circulant est donc plus rapide. La mesure de concentration plasmatique d'hormone relève de technique radioimmunologique utilisé en biologie clinique (par extrapolation) ce mesure permette d'apprécier l'activité sécrétoire d'une glande mais leur interprétation doit toujours être prudente car il faut postuler que l'espace de diffusion, le catabolisme hormonale, la concentration en globuline (protéine) porteuse et son taux de saturation reste constant.

4. Actions cellulaires des hormones

Pour une meilleure défense face à l'hostilité du monde extérieur, pour une gestion fortement optimisée des réserves métaboliques, pour une pérennité de l'espèce, nos organes, tissus et cellules, conversent sans arrêt en envoyant des messages, parmi ces messages il y a les messages hormonaux (beaucoup plus lente, nécessitant un temps de latence pour être captés et interprétés par leurs récepteurs).

- Communication intercellulaire et organisation générale du traitement de l'information dans un organisme vivant

L'organisme a besoin d'être informé en permanence sur toutes les caractéristiques du milieu.

Objectif : Assurer les adaptations nécessaires pour y vivre. Ceci entraîne l'existence de moyens de communications (émissions –réceptions) qui vont permettre d'agir et de réagir.

Information → Réception → Intégration → Coordination → Action → Réaction

Ces mécanismes existent aussi bien au niveau d'une cellule qu'au niveau d'un organisme pluricellulaire. Chez les êtres vivants la transmission et l'intégration des informations s'effectue par voie nerveuse et chimique

Exemple 1 : Communication nerveuse

- (1) émetteur : système somatodentitique du neurone (corps cellulaire)
- (2) transmetteurs : axone + synapse
- (3) récepteur : Cellule en contact avec la terminaison nerveuse.

L'information est caractérisée par :

- ✓ la fréquence du Potentiel d'action qui est généré au niveau du corps cellulaire
- ✓ la concentration du neuromédiateur qui est libéré au niveau de la synapse.

Conclusion : C'est un système de communication privé qui fonctionne en modulation de fréquence (au niveau de l'axone) et en modulation d'amplitude (au niveau de la synapse).

Exemple 2 : Communication hormonale

- (1) émetteur : Cellule endocrine (Glande)
- (2) transmetteurs : sang circulant.
- (3) récepteur : Cellules cibles (cellules possédant des récepteurs spécifique à l'hormone).

Information : c'est la concentration de l'hormone

Conclusion : C'est un système de communication "public" parce qu'il s'effectue par voie sanguine.

Il va faire circuler des hormones dans l'organisme et il fonctionne en modulation d'amplitude

Remarque : C'est au niveau du cerveau qu'il y a une superposition du système nerveux et endocrine. On aura des cellules nerveuses qui fabriquent des hormones et qui seront déversées dans le sang.

L'action de toutes hormones repose sur une liaison à haute affinité spécifique mais réversible avec un récepteur équipant la cellule cible.

Il existe des récepteurs membranaires, situé sur les faces externes des membranes plasmiques concernant les hormones peptidiques et les catécholamines.

La médiation informative implique toujours l'AMPc (adénosine mono phosphate) .L'AMPc qui constitue un second messager intracellulaire (un second messager : c'est des molécules permettant la transduction d'un signal provenant de l'extérieur de la cellule pour induire une cascade de réaction).

- Les hormones stéroïdiennes agissent sur des récepteurs nucléaires.
- Les hormones thyroïdiennes (tyrosine) se lient à des récepteurs nucléaires et mitochondriaux.

5. La dégradation hormonale

Les voies du catabolisme hormonal sont nombreuses allant de la simple dénaturation d'un site actif à de plus profondes modifications structurales s'opérant au niveau du rein et du foie. Dans ce dernier cas la dégradation de l'hormone est suivie d'une conjugaison avec des acides ionisables rendant le métabolite (hormone) hydrosoluble, ce qui permet son élimination par voie urinaire ou biliaire.

En toutes circonstances les dégradations si infinies soient elles en apparence ne sont jamais réversibles.

La destruction d'une hormone se mesure par sa clairance métabolique qui est le volume virtuel de plasma intégralement épuré de l'hormone par unité de temps.

6. Critères pour une glande soit qualifiée d'endocrine

-L'ablation provoque des désordres qui puissent être réparés par injection d'hormone purifiée (les hormones synthétiques ou par des greffes).

-Des conditions histologiques, c'est des glandes qui sont très vascularisées, riches en mitochondries et riches en REG et pas de canal excréteur.

-On doit pouvoir extraire une molécule chimique que l'on puisse purifier et resynthétiser et qui ait le même rôle qu'in vivo.

7. Critères pour qu'une substance soit qualifiée d'hormone

- Doit être libérée dans le sang

-Exerce son action à distance avec une diffusion de quelques minutes à plusieurs heures (temps de latence) d'où son action plus lente que le système nerveux.

-Agit à faible concentration (jusqu'à 10^{-10} molaire).

-Spécificité d'origine (un type hormone par cellule), spécificité d'action et de la cible dont les récepteurs ont de grandes affinités.

- Peu de spécificité zoologique (une hormone d'un autre animal peut fonctionner chez nous même s'il existe des différences moléculaires entre les deux molécules).

- Associer à des protéines de transport.

-Libérée sous forme de précurseurs inactifs : pré / pro hormone la pro hormone va perdurer un certain temps dans la cellule avant d'être transformée. Elle se dégrade ainsi moins rapidement.

-Dose et amplitude d'action : même si la concentration est faible leur amplitude d'action est énorme.

-Le temps de demi vie : Temps au bout duquel la moitié de l'hormone est dégradée.

Exemple : L'adrénaline est très vite dégradée (au bout de 2 à 3 min) et l'hormone de croissance, la GH agit sur la prolifération cellulaire et la synthèse de protéine donc son temps de demi vie est de 20 minutes mais son action se voit encore plusieurs heures après).

-Ce sont des molécules de faibles poids moléculaires.

-Les hormones font partie de molécules du "soi" donc pas de sécrétion d'anticorps contre les hormones sauf dans le cas des maladies auto-immunes.

8. Relativité de la notion d'hormone

-Les hormones du pancréas (insuline, glucagon, somatostatine) n'empruntent pas la voie sanguine, ils ont une action paracrine.

-La testostérone a une distance d'action proche (sur les cellules de Sertoli voisines).

-Certaines hormones peuvent également être des neuromédiateurs comme la TRH (l'hormone thyroïdienne : elle est synthétisée par hypothalamus pour inciter l'hypophyse à synthétiser la TSH et la prolactine beaucoup plus). La CCK (la Cholécystokinine : c'est une hormone peptidique gastro-intestinale sécrétée par la muqueuse de duodénum (premier segment de l'intestin grêle), et relarguée dans la circulation sanguine ; en présence de lipides et de peptides dans l'intestin, elle incite la libération d'enzymes par le pancréas et la bile. Elle a aussi une action anorexigène et une action sur la sensation de la douleur).

-Dans l'hypothalamus on trouve des noyaux supraoptiques (NSO) et paraventriculaires (NPV) qui contiennent des grosses cellules capables de libérer des hormones tel que : l'ADH et l'ocytocine (l'ocytocine est une hormone produite par l'utérus et les glandes mammaires pour faciliter l'accouchement).

-Certaines hormones sont sécrétées par plusieurs organes : tel que la somatostatine (sécrétée par le SN, le pancréas endocrine, comme elle peut avoir une sécrétion gastro-intestinale) ; la Noradrénaline (NA) sécrétée par SNC, par les glandes médullosurrénales) ; les stéroïdes sexuels sécrétés par les testicules, ovaires, le placenta et les glandes corticosurrénales (rein).

9. Les différents types de sécrétion

- Autocrine : l'hormone agit sur la cellule qui l'a produite (beaucoup plus dans le cas des cancers, réf. explication lors du cours).
- Paracrine : action directe sur une cellule voisine.
- Endocrine : passe par le sang pour agir sur une cellule éloignée.
- Synaptique : agit à forte concentration car dans une synapse, la concentration en hormone est de 5×10^{-4} M.

- Phéromones : certains insectes possèdent des récepteurs capables de détecter des substances émises et diluées dans l'air (jusqu'à 10^{-17} M).

10. Sécrétion des Hormones

- Les hormones protéiques (hydrophiles) se retrouvent dans vésicules de sécrétion, il faut donc qu'il y ait une exocytose : entrée de calcium, phosphorylation, rapprochement des mb et fusion : stockage et production est dissocié de sécrétion
- Les hormones liposolubles (hydrophobes) passent les membranes → pas de dissociation entre synthèse et sécrétion, aussitôt produite aussitôt secrétée.
- T3/T4 : sujet à des controverses

Nb : les prostaglandines sont des molécules hydrophobes sécrétées à volonté

11. Régulation de la sécrétion

Contrôle nerveux (hypothalamo-hypophysaire) ou humorale : Quand le glucose augmente dans le sang, il y a une sécrétion d'insuline (seule hormone hypoglycémisante dans l'organisme).

Quand le taux calcium diminue → synthèse de PTH (parathyroïde hormone), hormone hypercalcémisante.

12. Anomalie de la biosynthèse des hormones

- Si la mutation est sur le gène : hormone non reconnue par le récepteur (si c'est une hormone protéique)
- Mutation sur l'enzyme : elle n'aura aucun effet sur l'hormone.

13. Mesures des taux de sécrétion par dosages

- Biologique
- Physio (état physio provoqué)
- Physico-chimique (fluorescence des catécholamines...)
- Par liaison (ac, récepteur purifiés...)

14. Relation occupation/ réponse biologique

Pour la plupart des hormones, 10% d'occupation suffisent pour 100% d'effet mais dans le cas des hormones stéroïdiennes, il faut 100% d'occupation pour 100% d'effet.

Chapitre II : Les pathologies hypophysaires

I-l'hypophyse :

Rappel anatomique :

L'hypophyse elle est formée de deux parties embryologiquement, histologiquement, et fonctionnellement distinctes :

-La partie postérieure ou qu'on appelle post hypophyse est un prolongement de formation nerveuse de l'hypothalamus.

-La partie antérieure ou qu'on appelle antéhypophyse dérive au contraire du pharynx primitif et est dépourvue de toute connexion nerveuse avec l'hypothalamus.

Les échangeuses d'information s'opèrent par le biais d'un système veineux porte hypothalamo-hypophysaire.

I-1- effets de l'hypophysectomie :

Chez l'enfant il y a un ralentissement de la croissance entraînant un nanisme sévère avec impubérisme ; c'est le tableau d'infantilisme hypophysaire ; chez l'enfant mais aussi chez l'adulte, cela produit une involution de toutes les glandes périphériques à commandes hypophysaires conduisant à une insuffisance poly-endocrinienne sévère.

1-insuffisance thyroïdienne avec signe d'hypothyroïdisme : diminution du métabolisme basal et effondrements des concentrations en hormone circulantes.

2-insuffisance cortico-surrénale visant les seules zones fasciculées et réticulées responsables de sécrétions de cortisol et d'androgènes. Celle-ci est respectée de la sécrétion de l'aldostérone.

3- arrêt de la lactation chez les femmes allaitantes

4- insuffisance gonadique concernant les deux sexes. La gamétogénèse et les sécrétions stéroïdiennes.

Tous ces effets sont liés à la suppression de l'antéhypophyse, la suppression de sa seule partie postérieure hypophysaire n'engendrant qu'un diabète insipide transitoire.

L'existence de liens étroits entre toutes ces hormones périphériques et la gestion de la réserve glucido-protido-lipidique implique l'apparition de troubles métaboliques sévères.

En cas d'hypophysectomie, perturbation de la régulation glycémique dans le sens d'hypoglycémie, déficit de la balance azotée et accumulation lipidique même quand la ration alimentaire est adéquate.

II-pathologie hypophysaire :

L'antéhypophyse produit 5 types d'hormones :

- l' hormone de la croissance (GH).
- l hormone de prolactine (PRL)
- l hormone de thyrostimuline (TSH)
- l' hormone de adénocorticotrope (ACTH)
- l' hormone de gonadotrope (FSH, LH).

L'hypersécrétion est due le plus souvent à un adénome (tumeur bénigne)

Les adénomes sont par ordre de fréquence :

- 1- Adénome lactotrope synthétisant de la prolactine.
- 2- Adénome somatotrope synthétisant de la GH.
- 3- Adénome gonadotrope sécrétant ou non de la LH, FSH.
- 4- Adénome corticotrope sécrétant de l'ACTH.
- 5- Adénome thyrotrope sécrétant de la TSH.

Il existe des adénomes mixtes tel que :

-somatotrope et lactotrope d'une façon fréquente mais d'autres associations sont possibles.

On parle de micro-adénomes (taille de moins de 1 cm) ou de macro-adénome hypophysaire (taille de plus de 1 cm)

- un macro-adénome peut fournir un excès d'hormone et dans le même temps comprimer l'hypophyse entraînant un déficit d'une ou plusieurs d'autres hormones. Il peut également entraîner des anomalies au niveau de champ visuel.

En cas de défaut de production on parle d'hypopituitarisme (insuffisance antéhypophysaire) il peut s'agir d'une ou plusieurs hormones lorsque le déficit concerne toutes les hormones produites par l'hypophyse on parle de pan-hypopituitarisme.

Les déficits endocriniens sont compensés par des traitements hormonaux adaptés à chaque patient

III-Complexe Hypothalamo-antéhypophysaire ,Centre Régulateur:

1-la libération de diverses stimulations hypophysaires dépend fortement de la concertation plasmatique de l'hormone élaborée par une glande périphérique.

2-l'ablation de l'une de ces glandes et l'effondrement de la concentration hormonale qui ont résulté entraînant le défrainage de cellule antéhypophysaire qui est responsable d'une augmentation dans les liquides circulants de la concentration en stimuline homologue :

-ACTH après un surrénalectomie .

-TSH après thyroïdectomie.

-FSH, LH après castration

Inversement l'administration de dose élevée d'une hormone périphérique effondre la sécrétion de stimuline par l'antéhypophyse.

Si cette administration est suffisamment prolongée et se produit une involution de la glande périphérique.

L'administration de gluco-corticoïde diminue la sécrétion de l'ACTH par voie de conséquence, la production de corticoïde endogène, de même l'augmentation de la concentration plasmatique en hormone thyroïdienne réduit la concentration plasmatique de la TSH ce que entraîne à la longue une atrophie du Corps thyroïdienne.

En d'autre terme les variations de la concentration plasmatique en hormone périphérique de part, et d'autre de sa valeur d'équilibre provoquant des réactions antéhypophysaire de sens inverse tendant à modifier le débit de sécrétion de la glande effectrice de façon à ramener la concentration circulante des hormones à leur valeur initiale.

Cette action retrouvée sur le tissu stimulant est dénommée (feed back) rétrocontrôle.

Quand ce rétrocontrôle entraîne des variations de sens opposé il est appelé feed-back négatif ou bien rétrocontrôle négatif, il opère alors une régulation dite « en constance ».

Beaucoup plus rarement le rétrocontrôle peut être positif c'est-à-dire qu'il induit en stimulant des variations de même sens de concentration, la régulation est alors dite « en tendance ».

Les hormones mettant en jeu ce mécanisme se situe pour la plus part au niveau de noyau hypothalamique le débit de quantité minimale d'hormone en contact même de ces noyaux induit des effets freinateurs même sans qu'il est de modification de la concentration sanguines de l'hormone. Il existe enfin des rétroactions ultra-courtes entre stimuline antéhypophysaire et noyau de 'hypothalamus. par l'intermédiaire de diencéphale et de ces connexion tant nerveuses qu'hormonales, l'antéhypophyse reste en contact avec l'ensemble de l'environnement et elle peut à tout instant adapté ces sécrétions à des nécessités parfois contradictoire tel que celles imposé par les exigences des régulations métaboliques et la nécessité d'un maintien stricte de l'homéostasie « équilibre du milieu intérieur »

Gène et protéine de système IGF

Introduction :

« **Insuline like growth factor** », en nombre de 2 (IGF I ; IGFII) ; autre fois appelée « somatomédine C et IGF II » sont des polypeptides structurellement apparenté a l'insuline est ils sont impliquée dans le métabolisme intermédiaire ; la croissance staturale (corps). La différenciation et la prolifération cellulaire ; ils présentent des actions endocrines par les IGF produit et secrété par le foie dans la circulation sanguine.

Mais les IGF sont secrété de façon ubiquitaire et possèdent aussi des actions locale de type autocrine et paracrine dans la plupart de tissu

Le contrôle de leur biosynthèse est complexe car il varie en fonction de stimulus hormonales ; de tissu producteur ; et du stade de développement

Pour comprendre les actions des IGF, il est absolument nécessaire d'intégrer les autres acteurs du système IGF

Les 6 protéines de liaisons spécifiques d'IGF, (IGF. BP) et les 2 récepteurs de IGF

Les IGF I dont le gène est localisé sur le chromosome 12q22.24.1 et IGF II les gènes se localise sur le chromosome 11p15 (proche de celui de l'insuline) codant des protéines respectivement de 70 et 67 AA qui présente des homologies de séquence avec la pro-insuline. Les protéines de liaison des IGF(BP) ont de haute affinité pour les IGF et leur sont spécifique car elles ne lient ni l'insuline ni d'autre peptide.

Elles (les BP) sont en nombre de 6.

Leurs gènes sont respectivement localisés sur les chromosomes.

7p11.13 (IGF –BP1 et IGF-BP3)

2q35.36 (IGF –BP2 et IGF-BP5)

17q12.21 (IGF –BP4)

12q13 (IGF –BP6)

Dans le sérum ces IGF BP sont en quantité importante de l'ordre de plusieurs microgrammes pour la plus importante IGFBP3 et 42 et 32KD.

En fixant 1 IGF I on L IGF II, les IGF BP forme un complexe binaire de 50KD.

Le complexe binaire impliquant l'IGF BP3 peut s'associer a une troisième protéine synthétisé par le foie ALS (acid-labile-subunit) et former un grand complexe de 150KD assurant ainsi dans la circulation une demi-vie de plus longue IGF.

Les IGF exercent leur action par l'intermédiaire des récepteurs spécifiques dont les gènes et les protéines sont bien caractérisés. Les récepteurs des IGF de type 1 (IGF-R1) dont le gène est situé sur le chromosome (15q26-3) présentent une structure tétramérique voisine de celle de récepteur de l'insuline et possèdent comme celui-ci une activité tyrosine kinase, ce récepteur lie préférentiellement l'IGF mais aussi (avec affinité moindre) l'IGFII et encore le récepteur de l'IGF de type 2 (IGF-R2) dont le gène est situé sur le chromosome 6q26-27 et en fait identique au récepteur cation indépendant du mannose 6 phosphate il lie préférentiellement l'IGF II, très peu l'IGFI et ne lie pas l'insuline.

Il est composé d'une seule chaîne polypeptidique dont le domaine intracellulaire est très court. La fonction de ce récepteur est de permettre le transit d'enzyme lysosomiale. Ce récepteur ne transduit pas le signal IGFII mais aura un rôle dans la clairance de différentes molécules (notamment l'IGFII) après liaison, internalisation et dégradation lysosomiale, et dans l'activation d'autres facteurs de croissance.

Les effets des IGF :

Les IGFI et IGFII sont impliqués dans les développements, la croissance staturale, la différenciation et la prolifération cellulaire, ils sont impliqués aussi dans l'inhibition de l'apoptose ainsi que dans le métabolisme intermédiaire

IGFI : a des effets anaboliques protéiques (synthèse de protéine), l'épigénétique, hypoglycémiant, ce dernier effet étant heureusement inhibé par IGF-BP (le gène qui code pour l'IGF-BP est situé sur le chromosome 7 et code aussi pour un domaine de la thyroglobuline).

Les IGFI et II exercent leur action par l'intermédiaire du récepteur des IGFI de type 1 (IGF-R1).

Les IGF-BP modulent les effets des IGF soit en les inhibant (séquestration à l'affinité des IGF-BP pour les IGF est supérieure à celle de récepteur pour ce même ligand), soit en les potentialisant (donner plus d'énergie) : la liaison des IGF-BP à la membrane cellulaire ou à la matrice extracellulaire induisant une diminution de l'affinité et une augmentation de la biodisponibilité pour les récepteurs.

S'y ajoute de nombreuses modifications post traductionnelles, glycosylation, phosphorylation qui modifient l'affinité pour les IGF.

Certaines protéolyse sont impliquées dans des processus physiologiques tels que : la grossesse, mais aussi dans la situation des catabolismes importants entraînant une augmentation de la biodisponibilité des IGF et de leur clairance.

De plus, il a été récemment montré que certains IGF-BP pouvaient agir par elle-même sur la prolifération, l'apoptose, la migration cellulaire ou la variation du flux calcique cellulaire en dehors de toutes les liaisons avec les IGF en impliquant probablement un récepteur membranaire spécifique.

Facteur de contrôle :

L'hormone de croissance GH est sécrétée de façon pulsatile sous le contrôle de deux facteurs hypothalamiques : la GH-RH stimulatrice et la somatostatine (SRIH) qui a un effet inhibiteur et sous une autre hormone, la ghréline synthétisée par l'estomac (leptine coupe l'appétit), la GH possède des effets sur le métabolisme protéique (anabolisme), lipidique (catabolisme), et glucidique, mais elle stimule surtout la synthèse hépatique des IGF1.

Le contrôle de la GH par la GH-RH et la SRIH est sous la dépendance de nombreux neurotransmetteurs adrénergiques, sérotoninergiques, dopaminergiques (synthèse de prolactine) qui sont eux-mêmes sous l'influence du niveau de glycémie, de la concentration plasmatique en AA, des hormones stéroïdiennes sexuelles, mais aussi du sommeil, du stress et du rétrocontrôle de la GH et de l'IGF1 lors de la puberté.

Système IGF et pathologies :

Compte tenu de l'aspect ubiquitaire de différents paramètres du système IGF, et de rôle varié de celui-ci de nombreuses pathologies impliquent des anomalies des IGF.

Celles-ci peuvent s'inscrire dans le cadre d'anomalie hormonale endocrinienne de l'axe somatotrope (axe de la croissance staturale) par déficit en hormone de croissance, ou acromégalie, dénutrition) ou d'anomalie de la croissance cellulaire ou du développement (retard de croissance à début intra utérin, syndrome de croissance excessive, tumeur).

Système IGF et tumeur :

Dans les tumeurs malignes de nombreuses anomalies de l'ensemble des paramètres du système IGF sont observées : surexpression (IGF1, IGF-BP2, les récepteurs d'IGF1 ou altération du récepteur d'IGF1)

La surexpression d'IGF1 peut être due à des anomalies chromosomiques génétiques au niveau 11p15 ou épigénétiques.

La perte de l'allèle d'origine maternelle avec duplication de l'allèle d'origine paternelle (isodisomie paternelle) et non seulement capable d'induire la surexpression d'IGF1 mais également la perte d'expression des gènes habituellement exprimés par l'allèle d'origine maternelle impliqués dans une additivité génétique antiproliférative comme le cas de CDKN1C, appelé autrefois P57Kip2.

Ces paramètres moléculaires ont été démontrés être prédictifs de malignité (tumeur) de la tumeur corticosurrénale.

Pathologies liées à des défauts du système de synthèse et/ou de maturation des hormones en des récepteurs :

À chaque étape la machinerie cellulaire peut être défectueuse et altérer la synthèse d'une ou de plusieurs hormones peptidiques ou leurs récepteurs.

De même de mutation dans la séquence d'une hormone peuvent interférer avec le processus de synthèse protéique. Des anomalies du système de contrôle de l'épissage alternatif sont parfois à l'origine de pathologie

La dystrophie myotonique par exemple est une maladie atteignant des organes très différents puisqu'elle se manifeste par des anomalies de la contraction musculaire, une cataracte, un diabète et d'autres pathologies plus rares.

Elle est causée par une expansion du triplet dans la région 3' non traduite (3'-UTR) du gène d'une protéine kinase.

La présence d'un nombre anormal de ce triplet CTG interfère avec le fonctionnement des protéines si liant au pré-messager et contrôlent leur épissage.

L'épissage alternatif du pré-ARNm du récepteur de l'insuline entre autre est ainsi dérégulé avec la synthèse prédominante d'une isoforme moins active, responsable d'une résistance à l'insuline et parfois d'un diabète.

Des mutations dans le précurseur de la vasopressine sont responsables d'un diabète insipide familial apparaissant dans le 1^{ère} année de la vie.

Les mutations concernent les plus souvent non pas la séquence correspondant à la vasopressine mais celle de la neurophysine (hormone protéique neurohypophysaire de 93 AA, vectrice de la vasopressine et de l'ocytocine) impliqué dans le transport et le tri de la prohormone.

La transmission est dominante, de plus le diabète insipide ne se révèle pas à la naissance mais après plusieurs années, ces particularités évoquent un mécanisme physiopathologique complexe.

En effet les protéines mutées sont retenues en grande partie dans le réticulum endoplasmique très probablement parce qu'elles ne sont pas correctement repliées.

Quelques molécules mutées échappant de ce compartiment sont en revanche bien orientées vers la voie régulée de sécrétion.

Certaines protéines normales (formées à partir de l'allèle sain) sont à l'inverse partiellement retenues dans le RE parce qu'elles se dimérisent avec les protéines mutées.

Au fil du temps l'accumulation des moléculaires mal repliées altère la morphologie du RE, devient toxique pour la cellule et provoque au bout de quelques années la dégénérescence des neurones synthétisant l'hormone.

Un mécanisme physiopathologique équivalent a pu être démontré pour un diabète insulino-dépendant (DID ou type I) familial autosomique dominant liée à une mutation de la séquence de la pro-insuline qui en altérant les capacités de solubilisation des protéines par le RE provoque la dégénérescence des cellules beta pancréatique.

Les mutations se fait au niveau des récepteurs :

Un défaut des enzymes de maturation a pu être mis en évidence chez l'homme dans quelque cas particulier des mutations qui touchent les convertases. Il a été diagnostiqué récemment chez des patientes (féminin) souffrant d'obésité, d'hypoglycémie, d'hypogonadisme, des mutations touchant le plus les convertases .

L'hypogonadisme et l'obésité sont moins clairement expliqués, mais pourraient résulter d'un clivage anormal des peptides impliqués dans la régulation de l'hémostasie énergétique et/ou de l'axe gonadotrope.

Une mutation dans les convertases provoque à l'état hétérozygote une hypercholestérolémie familiale, d'autres enzymes touchés par des mutations de type autosomique dominante, dont certains enzymes impliqués dans le tube digestif et en particulier au niveau du foie (organe central de régulation) provoque hypercholestérolémie familiale.

Les gènes des hormones peptidiques :

Les gènes codant les hormones (sont comme la plupart des autres gènes, constituer d'exons et d'introns).

Certains gènes codant pour les hormones peptidiques ont évolué par duplication et/ou réarrangement des gènes Ancestraux.

Des exons codant des séquences peptidique qui confèrent à la molécule une fonction précise en ainsi peut se retrouvé presque inchangé dans des gènes qui sont responsable des récepteurs cellulaire.

Par ailleurs, un certain nombre d'hormones peptidiques, leurs gènes codent pour des précurseurs de plus haut poids moléculaires que l'hormone elle-même, contenant des séquences biologiquement actives au milieu d'autres séquences dépourvu de n'importe quelle activité biologique ou possédant des propriétés totalement différentes.

Pour les autre type d'hormone (stéroïdiens, dérivé d'acide aminée, catécholamine,,,,).Les mutations sont beaucoup plus des désactivations des gènes qui codent pour les récepteurs de ce type d'hormone .