

Chapitre II: La physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Objectifs du cours

1. Définir le système hypothalamo hypophysaire
2. Décrire le principe de fonctionnement de l'appareil hypothalamo hypophysaire
3. Définir les hormones post-hypophysaires (ADH et Ocytocine)
4. Décrire la biosynthèse, mécanismes d'action et rôle physiologique de chaque hormone post-hypophysaire
5. Citer les hormones antéhypophysaires
6. Décrire la biosynthèse, mécanismes d'action et rôle physiologique de chaque hormone antéhypophysaire
7. Indiquer les facteurs qui régulent la sécrétion de chacune de ces hormones

1- L'axe hypothalamo-hypophysaire

1-1- L'hypothalamus

Les deux principaux systèmes de régulation d'un organisme sont le système nerveux et le système endocrinien. L'interface et la coordination de ces deux systèmes sont assurées en grande partie par l'hypothalamus.

L'hypothalamus est situé dans le diencephale et forme le plancher du troisième ventricule. Il coordonne l'activité de la glande hypophyse par la sécrétion de peptides et d'amines.

L'hypothalamus produit des peptides et des amines qui induisent la production par l'hypophyse d'hormones trophiques qui, nous le verrons plus tard, influencent à leur tour la production d'autres hormones, ou d'hormones qui auront une action biologique directe sur les tissus (Prolactine).

La vasopressine et l'ocytocine sont produites dans l'hypothalamus par des neurones dont les extrémités distales se trouvent dans la neurohypophyse. La sécrétion de ces neurohormones se fait donc au niveau de la neurohypophyse.

1-2- L'hypophyse

L'hypophyse est un organe double, constitué de deux lobes d'origine et de fonctions différentes. Le lobe postérieur ou neurohypophyse n'est pas une glande endocrine complète mais il s'agit plutôt d'une expansion du cerveau ou se font le trajet et la terminaison des noyaux hypothalamiques supra-optique et para-ventriculaire, et le lobe antérieur ou adénohypophyse qui

est une glande endocrine qui secrète les hormones principales suivantes: TSH, FSH, LH, STH ou GH, prolactine et ACTH à laquelle on peut ajouter la MSH.

L'hypophyse est une formation qui mesure en moyen 12 mm pour son grand diamètre avec comme dimensions: 7 à 17 mm transversal, 6 à 7 mm sagittal, 11 à 19 mm vertical. On note une augmentation des dimensions au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse et du 1^{er} mois en post-partum et une réduction de la taille et du poids après 50 ans. Le poids de l'hypophyse est plus élevé chez la femme (673 mg) que chez l'homme (611mg).

L'hypophyse est logée dans une dépression de l'os sphénoïde: la selle turcique. Elle est recouverte par la tente: une extension de la dure mère, sauf au niveau de l'émergence de la tige pituitaire, qui relie la posthypophyse à l'hypothalamus.

1-2-1-Post-hypophyse

Le lobe postérieur contient des milliers d'axones non myélinisés dont les corps cellulaires sont dans les noyaux supra-optiques et para-ventriculaires. Ces neurones sont de grandes cellules qui élaborent des granulations (corps de Herring) stockées dans des dilatations situées le long des axones. Ces granulations contiennent deux hormones : l'ocytocine et la vasopressine (ou ADH : hormone anti-diurétique), (les hormones sont transportées par les axones de ces cellules, liées à une protéine) (fig. 12).

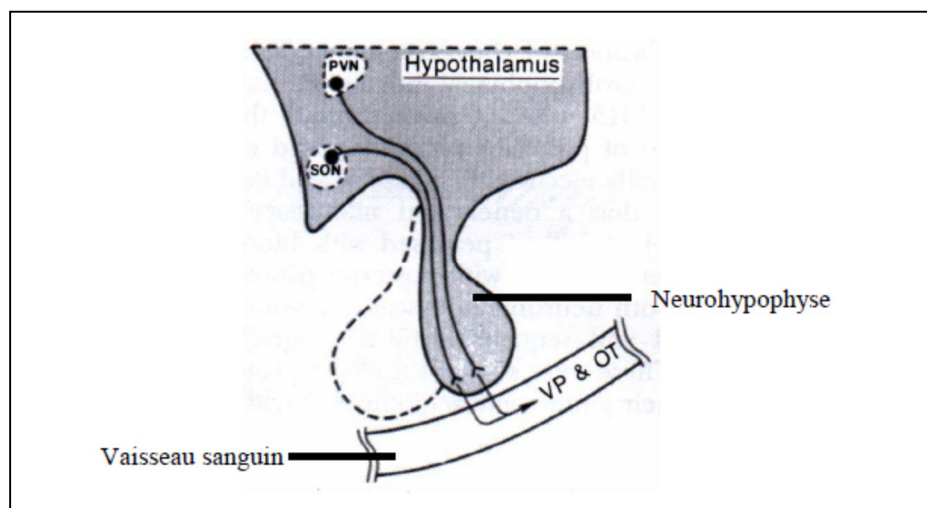


Figure 12 : Le système hypothalamo-neurohypophysaire sécrétant la vasopressine (notée VP) et l'ocytocine (notée OT) provenant des noyaux paraventriculaires (PVN) et supraoptique (SON) (Hedge *et al.*, 1987).

A- La vasopressine

L'arginine vasopressine (AVP) est un polypeptide cyclique comportant neuf acides aminés, dont une arginine qui occupe la position 8 qui apporte une charge positive à la molécule ainsi que deux groupements cystéine en position 1 et 6 qui sont reliés par un pont disulfure (fig. 13). L'AVP comporte également un groupement amide en position C terminal. Ce groupement amide est essentiel à l'activité physiologique de l'AVP tout comme son pont disulfure.

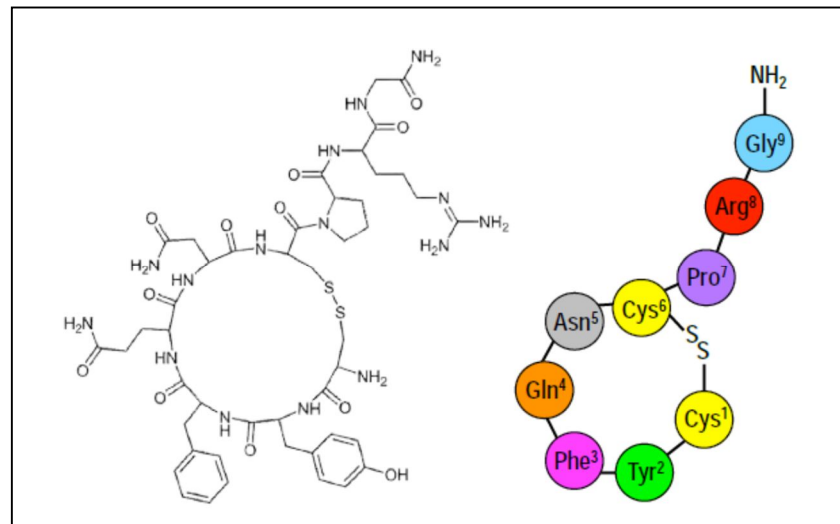


Figure 13: Structure chimique et simplifiée de l'arginine vasopressine (Marir, 2013).

A-1- Synthèse centrale et périphérique et métabolisme enzymatique

La vasopressine, comme l'ocytocine, est essentiellement synthétisée dans les neurones dits « magnocellulaires » des noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus sous forme d'une préprohormone (incluant un peptide signal, une molécule de vasopressine, une molécule de neurophysine II et un glycopeptide). Elle est ensuite transportée dans les axones de ces neurones, via la tige pituitaire, jusqu'à l'hypophyse postérieure. Durant cette migration, les différentes molécules qui composent la préprohormone sont séparées par clivage enzymatique, libérant ainsi la vasopressine qui est finalement stockée dans la neurohypophyse. L'hormone est relarguée dans la circulation sanguine par exocytose sous l'influence de stimuli osmotiques ou volumiques. Une partie des axones des neurones vasopressinergiques ne suivent pas la tige pituitaire mais se projettent dans diverses aires cérébrales et permettent ainsi le relargage de vasopressine directement dans le système nerveux central via des stimuli encore mal identifiés. Toutefois, on sait déjà que le rôle de l'hormone y est essentiel puisque avec l'ocytocine, elle

module certaines fonctions neurobiologiques et comportementales, telles que la mémoire, la thermorégulation et le contrôle de processus adaptatifs, sociaux et sexuels.

Sa demi-vie est de quelques minutes, mais son taux de clairance métabolique peut varier d'un facteur 2 à 3 entre les individus. Bien que de nombreux tissus aient la capacité d'inactiver la vasopressine *in vitro*, elle est métabolisée *in vivo* exclusivement au niveau du rein et du foie. La vasopressine est aussi éliminée en grande partie par filtration glomérulaire puis excrétion urinaire.

La libération de vasopressine par la neurohypophyse dans le sang est sous le contrôle de deux stimuli principaux.

1- Le stimulus le plus important est une augmentation de l'osmolalité plasmatique. Cette régulation s'exerce par des osmorécepteurs localisés dans l'hypothalamus.

2- La sécrétion de vasopressine est aussi stimulée par une réduction de la volémie et de la pression artérielle. Ces variations sont détectées par des volorécepteurs situés au niveau des oreillettes et des barorécepteurs carotidiens. L'hypovolémie, responsable d'une hypotension, provoque une sécrétion de vasopressine, tandis qu'une hypervolémie entraîne une baisse de sécrétion.

A-2- Récepteur de la vasopressine

A la fin des années 70, il a été établi que les deux effets principaux de l'hormone - la vasoconstriction et l'antidiurèse - étaient médiés par des voies de signalisation cellulaire différentes : celle du calcium pour l'effet vasoconstricteur, et celle de l'AMPc pour l'effet antidiurétique. On distingue deux types de récepteurs de la vasopressine:

- les récepteurs de type 1, ou V1, impliqués dans la vasoconstriction,
- les récepteurs de type 2, ou V2, responsables de l'antidiurèse.

Ces deux types de récepteurs ont été caractérisés sur le plan fonctionnel et pharmacologique dans de nombreux tissus de plusieurs espèces de mammifères. C'est ainsi qu'il a été découvert un autre récepteur de la vasopressine dans les cellules de l'adénohypophyse. Il est fonctionnellement identique aux récepteurs V1, puisque la vasopressine induit une activation de la voie calcique, mais sur le plan pharmacologique, les antagonistes classiquement utilisés pour inhiber les récepteurs V1 n'ont qu'une très faible affinité pour ce récepteur de l'adénohypophyse. Enfin, contrairement aux récepteurs V1, il ne joue aucun rôle dans la vasoconstriction. C'est pour ces différentes raisons qu'il a été proposé de distinguer deux sous types de récepteurs V1 : les V1a, responsables de l'effet vasoconstricteur, et les V1b, localisés dans l'adénohypophyse.

- Les récepteurs V1a, V1b et le récepteur à l'ocytocine sont couplés à une protéine Gq, qui, via la phospholipase C, conduit à la formation de diacylglycérol qui active les protéines kinases C, et d'inositol triphosphate qui libère du calcium intracellulaire.

- Le récepteur V2 est couplé à une protéine Gs qui, via l'AMPc, conduit à l'activation de la protéine kinase A.

Finalement, les effets physiologiques associés à l'action de la vasopressine sur l'un de ses récepteurs se traduisent par une augmentation du niveau de phosphorylation de protéines spécifiques via le calcium ou l'activation de protéines kinases.

A-2-1- Localisation des récepteurs et effets lors de la fixation de vasopressine

Les récepteurs V2 sont exprimés au niveau du rein et notamment tout le long du CC (sur la face basolatérale des cellules principales), où la vasopressine augmente la perméabilité à l'eau. Ils sont également retrouvés dans la branche large ascendante de l'anse de Henle, où l'hormone agit sur la réabsorption du sodium.

Plus récemment, des récepteurs V2 extrarénaux ont été mis en évidence. Ils semblent être situés sur les cellules endothéliales, qui, sous l'action de la vasopressine, libèrent du monoxyde d'azote (NO). Celui-ci induit une relaxation des cellules musculaires lisses voisines, et donc une vasodilatation, qui a bien été caractérisée par une augmentation du débit sanguin dans l'avant-bras chez l'homme.

Ces récepteurs sont également retrouvés localement dans le poumon fœtal et adulte, où la vasopressine joue un rôle important en réduisant la sécrétion des fluides pulmonaires, notamment à la naissance.

- **Les récepteurs V1a** sont présents dans les cellules musculaires lisses vasculaires, où la vasopressine, par ses effets vasoconstricteurs, peut influencer la pression artérielle et dans le cerveau où la vasopressine est impliquée dans le contrôle de nombreuses fonctions neurobiologiques (mémoire, comportement social, reproduction, thermorégulation...). Ces récepteurs sont aussi présents dans les hépatocytes où la vasopressine stimule la glycogénolyse, la gluconéogenèse et l'uréogénèse. Enfin, ils sont également retrouvés au niveau du rein, et majoritairement dans les cellules musculaires lisses des vasa recta, les cellules interstitielles de la médulla et dans les cellules principales du CC cortical (sur la face luminale).
- **Les récepteurs V1b** sont essentiellement localisés dans l'adénohypophyse, où la vasopressine stimule la sécrétion d'hormone adrénocorticotrope (ACTH), et dans de nombreuses régions

du cerveau où ces récepteurs contrôlent différentes fonctions physiologiques de la vasopressine (mémoire, comportement social, reproduction, thermorégulation...). Ces récepteurs ont également été mis en évidence dans les îlots de Langerhans du pancréas où une perfusion exogène de vasopressine stimule la sécrétion d'insuline et de glucagon.

A-3-Pathologies de la vasopressine

- **Diabète insipide d'origine centrale**

Le diabète insipide central est caractérisé par une diminution de la libération d'hormone antidiurétique aboutissant à une polyurie de sévérité variable. Ce déficit en ADH peut être induit par les maladies atteignant l'un des sites concernés par la sécrétion d'ADH, les osmo-récepteurs hypothalamiques, les noyaux supraoptiques ou paraventriculaires ou la portion supérieure du tractus optico-hypophysaire.

Cliniquement les patients se présentent avec un syndrome polyuro-polydipsique. Certains éléments cliniques permettent de suggérer l'origine centrale à ce diabète insipide. Les patients avec un diabète insipide central ont un besoin constant d'eau alors que l'apport hydrique et le débit urinaire varient considérablement chez les buveurs d'eau compulsifs. La nycturie est fréquente au cours du diabète insipide central et au contraire rare chez les polydipsiques primitifs.

- **Diabète insipide néphrogénique**

Le diabète insipide néphrogénique se caractérise par une diminution de la capacité de concentration urinaire résultant d'une résistance rénale à l'action de l'hormone antidiurétique. Cette anomalie peut refléter soit une résistance au niveau du site d'action de l'ADH dans le tube collecteur, soit une interférence avec le mécanisme de contre-courant lié par exemple à des lésions médullaires ou à une diminution de la réabsorption du chlorure de sodium dans les portions médullaires de la branche ascendante large de l'anse de Henle.

B- L'ocytocine

B-1- Structure

A l'égale de la vasopressine, l'ocytocine (OT) est une hormone composée de 9 acides aminés qui forment un pont disulfure entre les cystéines en position 1 et 6. Tout comme l'AVP, l'OT comporte également un groupement amide en position C terminal. Ces deux peptides montrent une grande homologie structurelle bien qu'ils soient différents en position 3 et 8. Ainsi, la vasopressine possède respectivement en ces positions une phénylalanine et une arginine tandis que l'ocytocine possède une isoleucine et une leucine (fig. 14). L'isoleucine en position 3 est

fondamentale dans la structure de l'ocytocine puisqu'elle est essentielle à son interaction avec le récepteur OT.

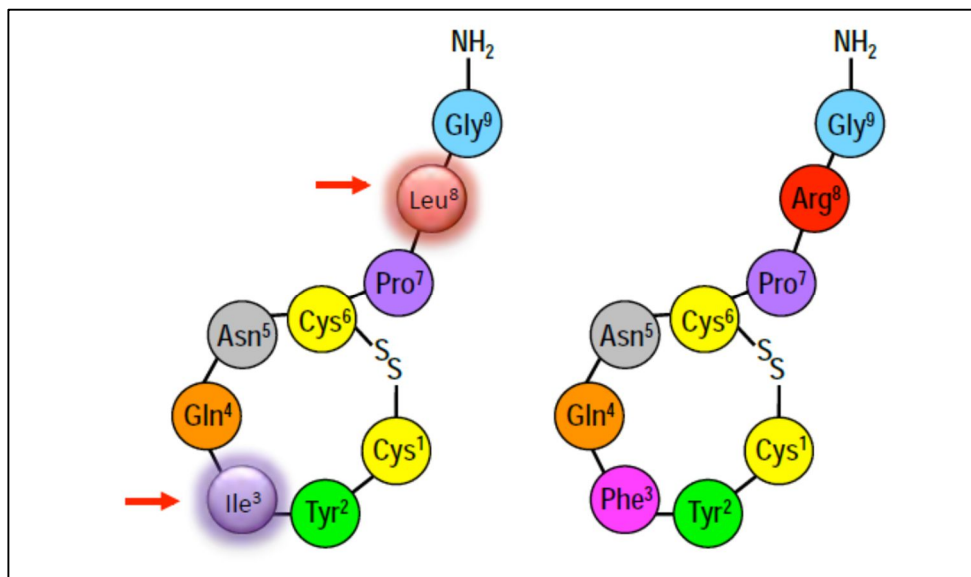


Figure 14 : Comparaison des structures primaires de l'AVP (à droite) et de l'OT (à gauche) (Marir, 2013).

Les flèches rouges au niveau de la structure de l'OT indiquent les acides aminés qui divergent entre l'OT et l'AVP.

B-2- Biosynthèse et sécrétion d'OT

L'OT est produite dans l'hypothalamus plus précisément dans les corps cellulaires de neurones magnocellulaires localisés dans les noyaux supraoptique et paraventriculaire. Elle est d'abord synthétisée sous forme d'un précurseur qui contient un peptide signal ainsi que les séquences d'OT et de la neurophysine-1 séparées par trois acides aminés Gly-Lys-Arg. Le clivage du peptide signal transforme la pré-pro-OT en pro-OT. La pro-OT est convertie en OT mature par l'action successive d'une prohormone convertase, d'une carboxypeptidase de type B (probablement la carboxypeptidase E) et d'une peptidylglycine α -amidating monooxygénase ou enzyme d'amidation.

Le peptide OT bioactif est entreposé dans la glande postérieure de l'hypophyse. Les corps cellulaires de neurones hypothalamiques sont capables de synthétiser OT ou VP qu'ils entreposent dans des vésicules de sécrétion appelées granules de sécrétion. Ces granules cheminent (par transport intracellulaire) ensuite dans la fibre nerveuse (axone) jusqu'aux terminaisons nerveuses de l'hypophyse postérieure. Ils fusionnent avec la membrane synaptique et s'ouvrent ainsi vers l'extérieur en déversant leur contenu à l'extrémité de l'axone, au niveau de la synapse dans la

circulation générale (action endocrine). L'hormone produite dans d'autres tissus périphériques peut agir de façon paracrine, c'est-à-dire sur les cellules voisines.

Pendant le transport intracellulaire, les deux hormones OT et VP sont chacune liées à une protéine de transport d'un poids moléculaire de 10 kDa, nommée neurophysine (NP). Celle-ci est une protéine qui forme un complexe dimérique soit avec VP, soit avec OT.

La sécrétion d'OT hypothalamique est réalisée par une dépolarisation membranaire qui provoque un influx de Ca^{2+} intracellulaire, en inhibant l'activité de l'enzyme ATPase dépendante du Ca^{2+} , Mg^{2+} . La biosynthèse est augmentée par stimulation du col utérin, du vagin, du sein, et est diminuée par l'éthanol (effet tocolytique).

Chez les humains, la demi-vie d'OT circulante est d'environ 3 à 5 minutes. L'hormone est métabolisée au niveau du foie, du rein, des glandes mammaires et de l'utérus, pendant la grossesse. L'OT est dégradée en quelques minutes par une enzyme plasmatique, l'ocytocinase. Cette enzyme est aussi présente dans le placenta, d'où son autre nom placenta/leucine amino peptidase (P-LAP).

En plus de sa production hypothalamique, l'OT est produite dans des organes et tissus périphériques tels que l'épithélium utérin: où elle contribue à l'augmentation des contractions lors de la parturition ou les glandes mammaires: où elle régule la contraction de l'éjection de lait lors de la tétée. Des transcrits d'OT on également été retrouvés dans les ovaires, les testicules, l'endothélium vasculaire et le cœur.

B-3- Voies de signalisation des récepteurs OT

Le récepteur de l'ocytocine est composé de 389 acides aminés, son poids moléculaire est d'environ 42 kDa. L'activation des RCPG implique une cascade d'événements cellulaires mettant en jeu un mécanisme commun reposant sur l'activation d'une protéine G. Les protéines G, sont des GTPases hydrolysant le GTP en GDP. Elles sont constituées de 3 sous-unités (protéines G hétérotrimérique) : les sous unités α , β et γ .

L'activation du récepteur par son agoniste, se traduit par des modifications structurales qui favorisent le couplage du récepteur à la protéine G (fig. 15). Il en résulte une diminution de l'affinité de la sous-unité $G\alpha$ pour le GDP, qu'elle expulse. L'état de transition qui suit, bien qu'instable, n'en reste pas moins un état de haute affinité pour le récepteur. La fixation du GTP (présent à de hautes concentrations) au niveau de la sous-unité $G\alpha$ « libre » clôture finalement cette première phase d'activation.

La conséquence majeure de l'échange GDP/GTP semble être une dissociation du complexe hétérotrimérique: $G\alpha$ -GTP et le complexe $G\beta\gamma$. Les sous-unités dissociées activent alors différents effecteurs spécifiques tels que l'adénylate cyclase (AC), ou la phospholipase C (PLC).

Pour terminer le cycle, l'hydrolyse du GTP en GDP est assurée par l'action d'une GTPase et favorisée par l'activité GAP (GTPase activating protein) des RGS (Regulator of G-protein signaling). Cette déphosphorylation met fin au signal d'activation. Le complexe $G\alpha\beta\gamma$ se recompose, stabilisant la liaison du GDP au niveau de la sous-unité $G\alpha$.

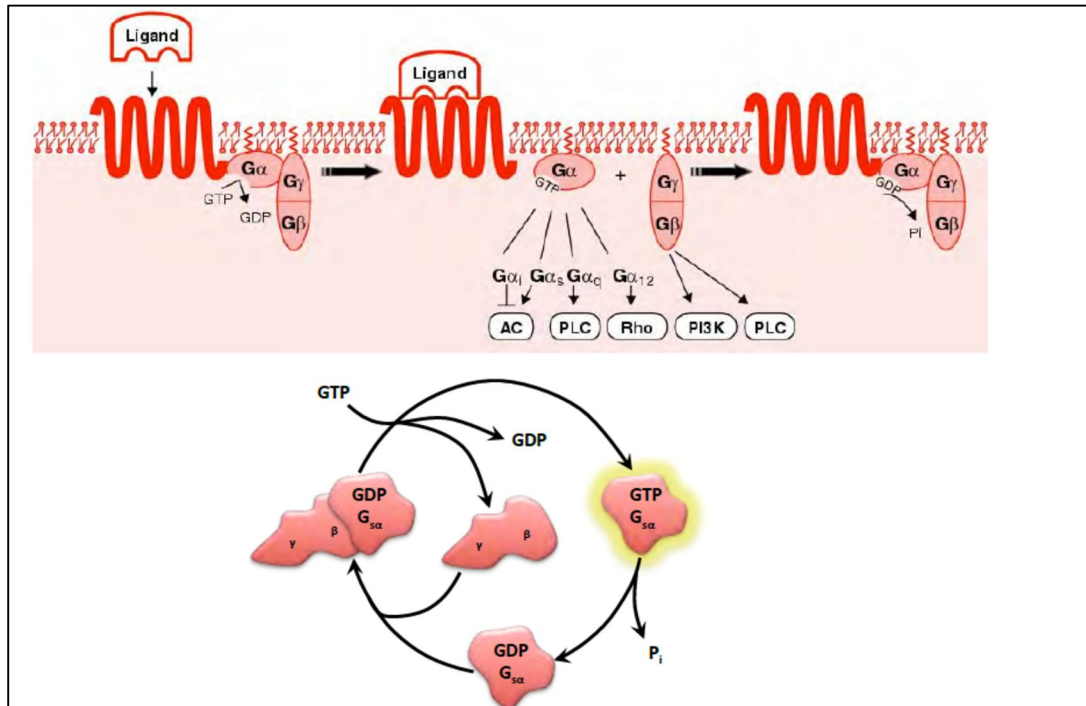


Figure 15 : Cycle d'activation des protéines G hétérotrimériques (Marir, 2013).

Dans son état actif, un RCPG peut activer une protéine G en la faisant passer d'un état trimérique lié au GDP à un état vide de nucléotide de haute affinité pour le récepteur. Selon le modèle classique, la liaison du GTP présent à haute concentration dans la cellule, entraîne d'une part la dissociation du complexe récepteur - protéine G et d'autre part la dissociation de la protéine G en ses deux sous-unités $G\alpha$ et $G\beta\gamma$.

B-4- Actions physiologiques et mécanismes d'action d'OT

L'OT est le plus puissant des agents utérotoniques connus. Elle est utilisée pour induire et stimuler les contractions utérines lors de l'accouchement ou pour provoquer l'avortement, en agissant sur le muscle lisse de l'utérus. Le mécanisme utérotonique qui transduit le signal hormonal a été élucidé au début des années 1980. L'OT, liée à son récepteur, induit une augmentation du taux intracellulaire d'inositol-1,4,5-triphosphate (IP3) qui entraîne une libération, dans le cytoplasme, des ions Ca^{2+} séquestrés dans le réticulum endoplasmique (RE). Les étapes de cette libération sont les suivantes :

- L'OT stimule l'activité de la phospholipase C (PLC) et la production d'IP3 en se fixant à son récepteur couplé à une protéine G.

-La PLC hydrolyse le phosphatidyl inositol-4,5-biphosphate (PIP₂) pour générer le 1,2-diacylglycérol (DAG) qui reste ancré dans la membrane et IP₃ hydrosoluble.

-L'IP₃ se lie à des canaux calciques du RE permettant aux ions Ca²⁺ de passer du RE au cytosol et d'induire ainsi une contraction.

-L'IP₃ est hydrolysé en inositol-1,4-biphosphate, molécule qui n'affecte pas l'efflux d'ions Ca²⁺.

La fonction physiologique la mieux établie d'OT est durant l'allaitement puis que c'est la seule substance naturelle connue provoquant l'éjection de lait. Elle est nécessaire pour la prolifération des alvéoles et le développement de la glande mammaire après l'accouchement. Indirectement, via la libération de la prolactine, elle peut promouvoir la production du lait. Une stimulation mécanique de la glande mammaire transmet des impulsions électriques via les neurones afférents vers les neurones ocytocinergiques des noyaux supraoptique et paraventriculaire. Ces impulsions provoquent la dépolarisation des neurones ocytocinergiques et ainsi, l'entrée du Ca²⁺ et la sécrétion de OT dans le sang. L'OT circulant va se lier à ses récepteurs présents dans les cellules myoépithéliales des glandes mammaires. La contraction de ces cellules provoque la compression des alvéoles et permet l'éjection du lait. Le niveau d'OT circulant augmente chez les femmes enceintes comparativement à celles qui ne le sont pas.

L'OT hypothalamique n'est pas essentielle à l'initiation ou au maintien des contractions utérines. L'utérus lors de l'accouchement satisfait ses besoins par une autoproduction de l'hormone. Les effets d'OT sont accentués par les œstrogènes qui produisent la chute du potentiel membranaire de repos et augmentent le nombre de récepteurs pour OT sur les cellules utérines. On note une augmentation remarquable de l'ARNm des récepteurs utérins durant l'accouchement.

Il y a de nos jours un consensus sur l'idée que l'OT est impliquée dans le comportement sexuel, les liens sociaux et parentaux, la cognition, la mémoire, et la prise de nourriture et d'eau.

1-2-2-L'antéhypophyse (l'adénohypophyse)

Le lobe antérieur est la partie la plus développée de l'hypophyse (70 % de l'hypophyse). Il est entouré d'une fine capsule conjonctive qui envoie de fines travées à l'intérieur du parenchyme. Celui-ci est formé d'épais cordons cellulaires anastomosés. Le tissu conjonctif parenchymateux est très peu abondant mais richement vascularisé.

Les colorations usuelles telles qu'à l'Hématoxyline-Eosine ou à l'azan ne permettent pas de reconnaître les divers types de cellules du lobe antérieur de l'hypophyse. Ces colorations permettent de décrire trois types de cellules selon les caractéristiques physico-chimiques et tinctoriales de leurs grains de sécrétion :

- Cellules acidophiles à cytoplasme rouge

- Cellules basophiles à cytoplasme bleu
- Cellules chromophobes à cytoplasme clair

Il a été possible d'établir une corrélation entre l'aspect histologique habituel des cellules et la nature de leur sécrétion :

- Les cellules acidophiles sécrètent soit l'hormone de croissance (GH ou STH), soit la prolactine.
- Les cellules basophiles sécrètent soit l'hormone thyroïdienne (TSH), soit les gonadotrophines (LH et FSH), soit l'hormone corticotrope (ACTH).
- Le rôle des cellules chromophobes n'est pas clair: il semble qu'elles soient, chez l'homme en tout cas, des cellules indifférenciées ou dé granulées.

L'étude en microscopie électronique a permis aussi de décrire pour chaque variété cellulaire endocrine:

- La forme et les contours des cellules
- L'aspect des grains de sécrétion
- L'équipement en organites

Ainsi, Cinq types cellulaires, bien identifiés en microscopie électronique et par immunohistochimie peuvent être distingués au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse :

- Les cellules somatotropes (S) sécrétant l'hormone de croissance GH ou STH
- Les cellules mammotropes ou lactotropes (P) sécrétant la prolactine
- Les cellules cortico-mélano-lipotropes (CML) sécrétant l'ACTH
- Les cellules thyroïdiques (T) sécrétant la TSH
- Les cellules gonadotropes (G) sécrétant la LH et la FSH

A côté de ces cellules endocrines, on décrit les cellules folliculo-stellaires (F) disséminées entre les cordons épithéliaux et ayant un rôle probablement de soutien, de phagocytose, de régénération et de sécrétion.

1-2-2-1-Les hormones antéhypophysaires

A- La thyroïdostimuline

La thyroïdostimuline (TSH) est une hormone glycoprotéique produite par les cellules thyroïdiques (qui représentent 5 % des cellules de l'antéhypophyse) et le placenta. Sa masse relative est de 28 kDa ; elle comprend 16 % de glucides.

Elle est formée de deux sous-unités glycosylées unies par des liaisons non covalentes :

- la sous-unité α , de structure identique à celles des autres hormones glycoprotéiques (FSH, LH, hCG) pour une espèce donnée ;
- la sous-unité β , qui confère à la TSH sa spécificité biologique et immunologique.

A-1-La biosynthèse

La synthèse de la TSH s'effectue en plusieurs étapes: synthèse séparée des précurseurs des sous-unités α et β , glycosylation de ces précurseurs, puis combinaison des sous-unités α et β en un dimère stocké dans l'appareil de Golgi et les granules cytoplasmiques. La synthèse séparée des précurseurs conduit à la production en excès des sous-unités α sécrétées parallèlement à la TSH. Le rapport (sous-unités α /TSH) augmente dans les tumeurs thyroïdiques. La synthèse des sous-unités β constitue l'étape limitante de la production de TSH.

La TSH circule librement dans le sang, sa demi-vie est brève (de 50 à 80 minutes). Il existe un rythme nyctéméral de la sécrétion : dans la journée, les concentrations sont relativement stables (entre 10 heures et 16 heures) ; elles augmentent dans la soirée pour atteindre une valeur maximale entre 2 et 4 heures du matin. La réduction ou l'abolition des pics nocturnes est observée chez les patients déprimés, atteints d'insuffisance rénale, de maladies générales non thyroïdiennes, ou encore d'hypothyroïdie d'origine centrale.

A-2-Régulation

La sécrétion de la TSH est contrôlée:

- en partie par la TRH, tri-peptide produit par les neurones de l'hypothalamus et transporté le long de ses axones jusqu'à des terminaisons nerveuses spécialisées, situées au niveau de l'éminence médiane de l'hypothalamus ; de là, la TRH est rejetée dans la circulation sanguine hypophysaire et dirigée vers l'antéhypophyse. La synthèse et la sécrétion de la TSH sont stimulées par la TRH.
- d'autre part, par la sécrétion des hormones thyroïdiennes : T4 et T3 qui inhibent la sécrétion de la TSH par le classique système de rétrocontrôle négatif. Ces hormones thyroïdiennes représentent le principal régulateur négatif de l'expression génique des sous-unités de la TSH.
- d'autres régulateurs de la TSH, moins importants, sont la somatostatine et la dopamine qui inhibent la fonction des cellules basophiles hypophysaires et les agonistes α adrénergiques qui, généralement, stimulent ces cellules basophiles.
- De plus, la sécrétion de TSH est altérée par l'administration de glucocorticoïdes, de leptine de multiples cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation.

A-3-Mécanisme d'action

- La TSH favorise la croissance de la glande thyroïde en induisant l'augmentation du nombre et du volume des cellules thyroïdiennes.

- La TSH agit également comme un facteur de protection des cellules thyroïdiennes vis-à-vis de l'apoptose (vrai semblablement via la régulation du p53 et du bcl-2).
- La TSH active la synthèse et la sécrétion hormonales en favorisant la capture des iodures, l'organification et la production de thyroglobuline.

La TSH agit à deux principaux niveaux d'activation: L'Adénosine Mono Phosphate cyclique (AMPC) et la cascade phosphatidylinositol par l'intermédiaire du récepteur de la TSH couplé à la protéine G.

- **L'AMPC**

La liaison de la TSH à son récepteur active la formation d'AMPC par le biais de l'adényl cyclase. La plupart des mécanismes thyroïdiens sont ainsi stimulés. L'activation de l'AMPC entraîne de multiples effets: stimulation de la croissance et de la prolifération des cellules thyroïdiennes, du transport de l'iodure, de l'expression des gènes de la thyroglobuline, stimulation de l'expression des gènes de la thyroperoxydase, augmentation de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

- **La cascade phosphatidylinositol-Calcium ionisé**

La TSH, en intervenant au niveau des récepteurs muscariniques, active la cascade phosphatidylinositol. L'activation de la phospholipase C membranaire hydrolyse le phosphatidylinositol 4-5diphosphate en inositol 3P et en diacyl-glycérol. L'association inositol 3P et diacyl-glycérol augmente le taux de calcium ionisé intracellulaire. Le diacyl-glycérol stimule la croissance thyroïdienne et diminue l'expression des gènes de la thyroglobuline, de la thyroperoxydase et du transporteur membranaire de l'iodure.

La TSH agit également au niveau de tissus extra-thyroïdiens, comme en attestent la présence de sites de liaison de la TSH au niveau des lymphocytes, des adipocytes, du tissu testiculaire et du tissu surrénalien.

B-GH (Growth Hormone)

B-1-Structure

L'hormone de croissance est une hormone polypeptidique de la même famille que la prolactine (PRL) et l'hormone lactogène placentaire (PL). Le gène de la GH humaine comporte environ 2600 nucléotides, il est situé sur le bras long du chromosome 17.

Chez l'homme la forme la plus abondante de GH est composée d'une chaîne de 191 acides aminés dont la structure tridimensionnelle se présente sous forme de deux spirales concentriques stabilisées par deux ponts disulfures entre les résidus cystine 53-165 et 182-189.

La GH est principalement sécrétée dans la circulation générale par les cellules du lobe antérieur de l'hypophyse. Au niveau de ses cellules cibles elle agit soit directement en activant son propre récepteur GH-R soit indirectement par l'intermédiaire des somatomédines (ou encore insulin growth factor 1, 2: IGF-1, IGF-2) dont elle stimule la synthèse et la libération au niveau du foie.

B-2-Récepteur et protéines de liaison de l'hormone de croissance

Le récepteur de la GH a été cloné chez l'homme en 1987. Il fait partie de la famille des récepteurs des cytokines de classe 1 qui se caractérisent par la présence d'un seul domaine transmembranaire et par l'absence de tyrosine kinase intrinsèque. C'est une protéine de 620 acides aminés formant un domaine extracellulaire de 246 acides aminés, un domaine transmembranaire de 24 acides aminés et un domaine intracellulaire de 350 acides aminés.

La fixation d'une molécule de GH sur un des sites du domaine extracellulaire d'un premier récepteur suivie de la fixation de la même molécule de GH sur un second site de fixation d'un autre récepteur entraîne une homodimérisation du récepteur (fig.16A). Cette homodimérisation s'accompagne d'un changement de conformation de la séquence intracellulaire et augmente l'affinité de cette dernière pour une molécule relais, la Janus kinase (JAK2). La JAK2 subit alors une autophosphorylation (fig.16B) qui entraîne à son tour l'activation d'une classe de transducteurs de signaux activateurs de la transcription (STATS), des protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) et de la kinases-3phosphoinositide (PI3K) (fig.16C).

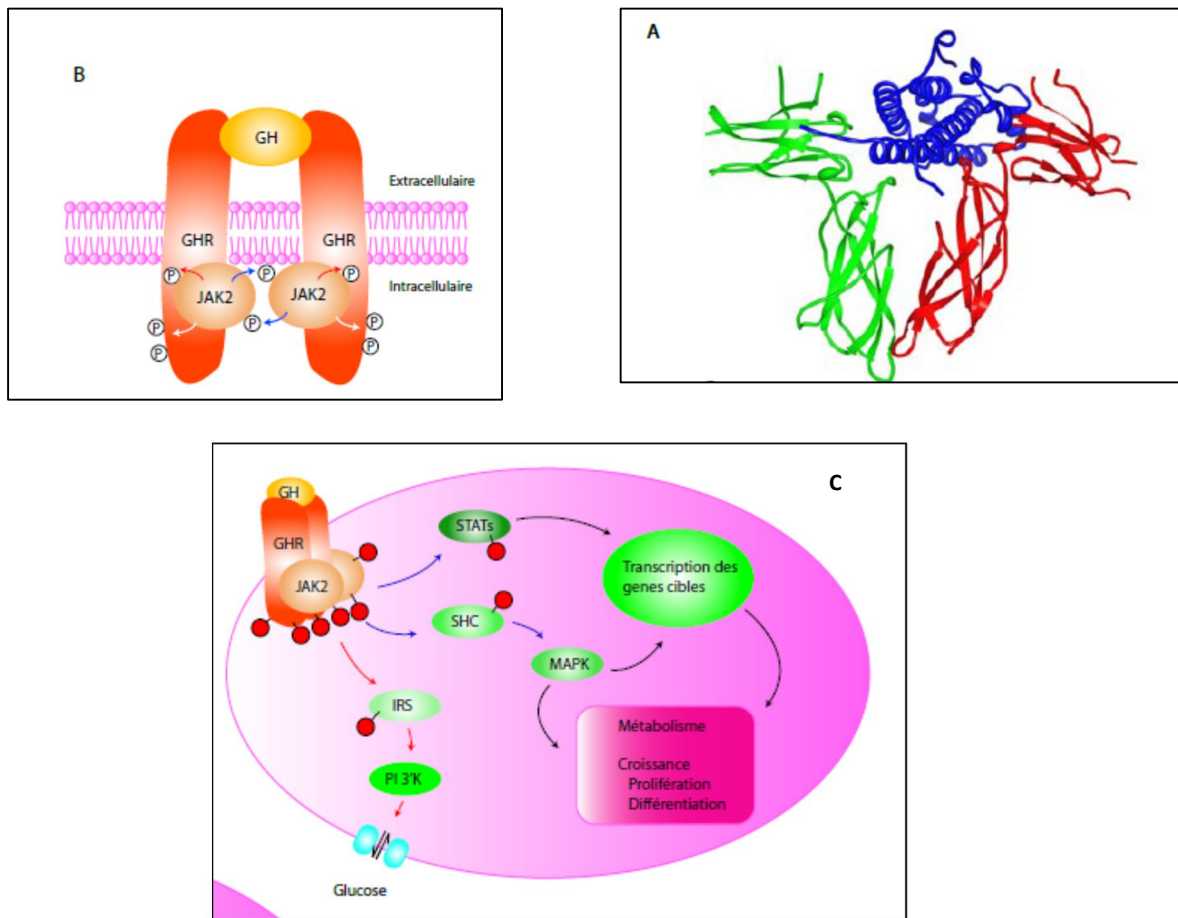


Figure 16 : Signalisation du récepteur de l'hormone de croissance (Zizzari, 2007).

A- Représentation tridimensionnelle de la fixation de l'hormone de croissance (en bleu) à deux récepteurs de l'hormone de croissance (en rouge et vert).

B- Modèle d'activation de la tyrosine kinase JAK2 par la GH. L'homodimérisation du récepteur s'accompagne d'un changement de conformation de la séquence intracellulaire avec rapprochement des deux molécules de JAK2 qui se phosphorylent mutuellement (flèche bleues). Les molécules de JAK2 ainsi activées peuvent s'auto-phosphoryler (flèches rouges), et phosphoryler les tyrosines du domaine cytoplasmique de l'hormone de croissance (flèches blanches). Ces phospho-tyrosines (JAK2 et récepteur de la GH) forment des sites de fixation pour les protéines de signalisation.

C- Représentation de certaines voies de signalisation du récepteur de la GH. JAK2 phosphoryle SHC, ce qui entraîne l'activation de la MAPK (flèches bleues). JAK2 phosphoryle également les facteurs de transcription STATs. MAPK et STATs sont importants pour la régulation de la transcription des gènes (flèches noires). JAK2 phosphorylent les protéines IRS, qui vont entraîner l'activation de la PI3'-K (flèches rouges), favorisant ainsi le transport du glucose.

B-3-La régulation de la synthèse et de la sécrétion de la GH

La sécrétion de la GH par la cellule somatotrope est fonction du taux d'AMP cyclique intracellulaire. Celui-ci est dépendant de deux peptides hypothalamiques: la somatocrinine ou GH-RH (GH-releasing hormone) est stimulatrice tandis que la somatostatine ou SRIH (somatropin release inhibiting hormone) est inhibitrice. La GH régule sa propre sécrétion en stimulant ou en inhibant la sécrétion de la GH-RH et celle de la SRIH. La ghréline, un peptide produit par l'estomac, le petit intestin et l'hypothalamus, stimule la sécrétion de la GH par action directe sur l'hypophyse mais aussi en activant le système hypothalamique. La GH stimule aussi la sécrétion d'IGF-1 qui effectue un rétrocontrôle négatif, soit directement au niveau des cellules somatotropes, ou indirectement en stimulant la sécrétion de la SIRH.

Les hormones thyroïdiennes et les glucocorticoïdes sont des stimulateurs de la synthèse de la GH. La sécrétion de la GH s'effectue de manière pulsatile, avec les pics les plus élevés durant la nuit. La GH circule et agit sous forme de monomère. Un excès en GH cause l'acromégalie tandis qu'une déficience en GH diminue la croissance postnatale.

B-4-Fonctions de l'hormone de croissance

Les récepteurs de l'hormone de croissance sont très largement distribués dans l'organisme; on en trouve notamment dans le système nerveux central, le cartilage, les adipocytes, les lymphocytes mais c'est au niveau du foie qu'ils sont le plus fortement exprimés. Cette expression du GH-R par un grand nombre d'organes correspond à l'extrême diversité des actions de l'hormone de croissance, les principales étant la croissance et la régulation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique.

➤ Effets de GH sur la croissance

La croissance des organismes jeunes est l'une des fonctions principales de la GH. En stimulant la différenciation des pré-chondrocytes en chondrocytes et la prolifération des chondrocytes du cartilage de conjugaison, la GH favorise la croissance longitudinale des os. La GH participe également à la prolifération et à la différenciation de nombreux tissus comme le rein, le cœur, les poumons, les muscles squelettiques. Elle joue aussi un rôle dans la reproduction en favorisant le développement des gonades au moment de la puberté.

➤ **Rôle de la GH dans la régulation des métabolismes lipidique, protéique, glucidique**

La GH a une action sur la lipolyse. Chez le sujet déficient en GH la masse grasse est augmentée alors que chez l'acromégale, qui présente des concentrations plasmatiques en GH très élevées, elle est diminuée. Dans les 2 cas la normalisation des taux de GH s'accompagne d'une normalisation des taux de masse grasse.

La GH semble agir en :

- Diminuant l'activité de la lipoprotéine lipase réduisant ainsi l'influx d'acide gras au niveau de l'adipocyte.
- En diminuant la taille des adipocytes et en diminuant la lipogénèse.
- En augmentant l'utilisation des graisses et leur oxydation.

La GH a des propriétés anabolisantes importantes, elle augmente la rétention azotée. Par ailleurs dans le muscle strié et dans le tissu adipeux la GH augmente la capacité de transport du glucose et des acides aminés.

➤ **Autres effets de la GH**

La GH intervient aussi dans le système immunitaire. Elle joue un rôle important dans l'érythropoïèse en stimulant la différenciation des cellules souches en érythrocytes et en granulocytes. Elle agit également sur le thymus, dont elle favorise la croissance et la sécrétion locale de thymuline qui joue un rôle dans la réponse immunitaire en favorisant la maturation des lymphocytes T.

La GH est également capable de stimuler la production d'interleukine. Chez l'acromégale, l'ablation de l'hypophyse destinée à prévenir les effets de l'hypersécrétion pathologique d'hormone de croissance, entraîne une diminution des taux circulants des interleukines IL-6 et IL-12, ainsi que de l'interféron gamma. A fortes concentrations, la GH pourrait ainsi favoriser l'inflammation en modulant l'équilibre des deux grandes classes de lymphocytes qui produisent les cytokines, Th1 et Th2, et régulent ainsi le développement de réactions inflammatoires. Mais à faibles doses, elle peut également avoir des effets anti-inflammatoires en diminuant la production de radicaux libres par les macrophages.

➤ **Certaines pathologies relatives à l'hormone de croissance**

- le nanisme qui est un déficit en GH avant maturité sexuelle,
- le gigantisme qui est consécutif à un excès en GH avant maturité sexuelle.

- L'acromégalie qui est consécutif à un excès en GH qui survient après la maturité sexuelle. On y note la croissance en épaisseur des os au niveau des extrémités et de la face.

C-La prolactine

C-1- La synthèse de prolactine

Les cellules qui produisent la prolactine, appelées cellules lactotropes, occupent 20 % à 50 % de la population cellulaire de l'hypophyse et sont majoritairement localisées dans l'antéhypophyse. Les rôles principaux de cette hormone de 199 acides aminés (23 kDa) sont la stimulation de la croissance de la glande mammaire et la production de lait. Le gène codant pour la prolactine est situé sur le chromosome 6. Il résulte de la duplication d'un gène ancestral commun à plusieurs hormones apparentées dont l'hormone de croissance. La prolactine est d'abord produite sous forme de précurseur, la pré-prolactine permettant son transport dans la cellule lactotrope, puis la prolactine se retrouve rapidement dans la circulation sanguine après un processus d'exocytose. La prolactine n'est pas stockée dans la cellule lactotrope. Plusieurs isoformes résultant d'une protéolyse ont été identifiées. L'isoforme principalement retrouvée dans la circulation sanguine est la prolactine monomérique et oxydée. D'autres isoformes existent notamment en dimérisation ou en assemblage avec des immunoglobulines. Ces isoformes sont également appelées respectivement « big prolactine » ou « bigbig prolactine ».

Il est à noter qu'il a été établi qu'une partie de la prolactine n'est pas synthétisée par les cellules lactotropes mais par des tissus périphériques tels que la glande mammaire, le cerveau, la prostate chez l'homme ou bien encore les cellules lymphocytaires. Les mécanismes de production et de régulation de cette prolactine produite par des tissus extra-hypophysaire sont encore très mal connus.

C-2- La structure de la PRL

La protéine PRL est organisée en une chaîne unique d'acides aminés avec trois ponts disulfures intramoléculaires entre six cystéines (Cys4-Cys11, Cys58-Cys174 et Cys191-Cys199). La structure tertiaire de la PRL est formée par 4 hélices α , qui se regroupent en deux paires antiparallèles : hélice 1/hélice 4, hélice 2/hélice 3 (fig. 17). Cette structure est retrouvée chez d'autres hormones telles que la GH et la PL, et constitue de manière plus générale la signature structurale de la famille des "cytokines hématopoïétiques". On la retrouve ainsi, aussi au niveau de nombreuses interleukines, de l'érythropoïétine, de la leptine et d'autres membres de cette superfamille de protéines.

Des isoformes de la PRL ont été décrites. Elles résultent soit de l'épissage alternatif de l'ARNm primaire, soit de modifications post-traductionnelles telles que la glycosylation, la phosphorylation

ou encore le clivage protéique. L'une des principales isoformes, outre la forme native, est un fragment de PRL de 16kDa, appelé PRL 16K, qui est produit par protéolyse et qui possède des propriétés anti-angiogéniques. L'isoforme phosphorylée (sur la sérine 179) est-elle, moins active que la forme non phosphorylée; une étude suggère même qu'elle aurait des propriétés antagonistes de la PRL native. Enfin la PRL glycosylée (sur l'asparagine 31) présente une faible activité biologique.

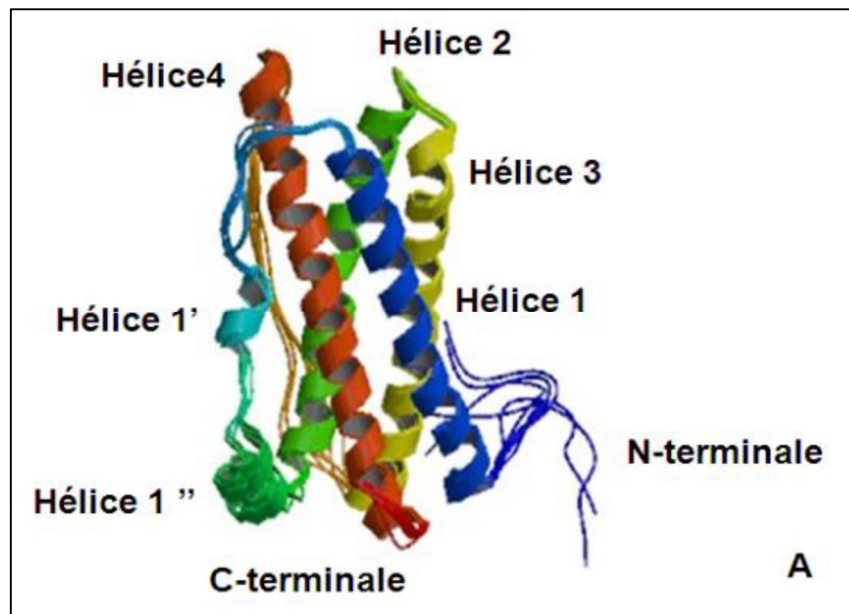


Figure 17: Structure tridimensionnelle de la hPRL (Teilum *et al.*, 2005)

C-3- Récepteur et transmission du signal de la prolactine

Le récepteur à la prolactine, appelé aussi récepteur lactogénique, est transmembranaire. Ainsi il possède un domaine extra-cellulaire de 210 acides aminés interagissant avec l'hormone, un domaine transmembranaire de 24 acides aminés et un domaine intra-cellulaire impliqué dans la transmission du message hormonal à la cellule cible. Ce dernier domaine est composé de 50 à 350 acides aminés selon les isoformes de récepteurs existants.

L'étape de fixation de la prolactine sur le domaine extra-cellulaire de son récepteur s'appelle l'activation du récepteur. Cela entraîne une dimérisation de ce récepteur avec un autre récepteur à la prolactine formant ainsi un homodimère. Interviennent ensuite de nombreuses kinases en intra-cellulaire dont on peut citer les principales: La kinase JAK2 et les MAP kinases. Cette cascade de réaction conduit à l'activation des gènes cible à l'origine de nombreuses réactions biologiques (fig. 18).

Les récepteurs à la prolactine sont présents dans de très nombreux tissus. Chez l'Homme on connaît bien leur localisation dans les reins, les ovaires et les glandes mammaires. Certaines études menées *in vitro* chez l'animal ont montré un grand nombre de ces récepteurs au niveau du foie mais aussi au niveau des organes lymphoïdes (thymus, rate, ganglions et moelle osseuse).

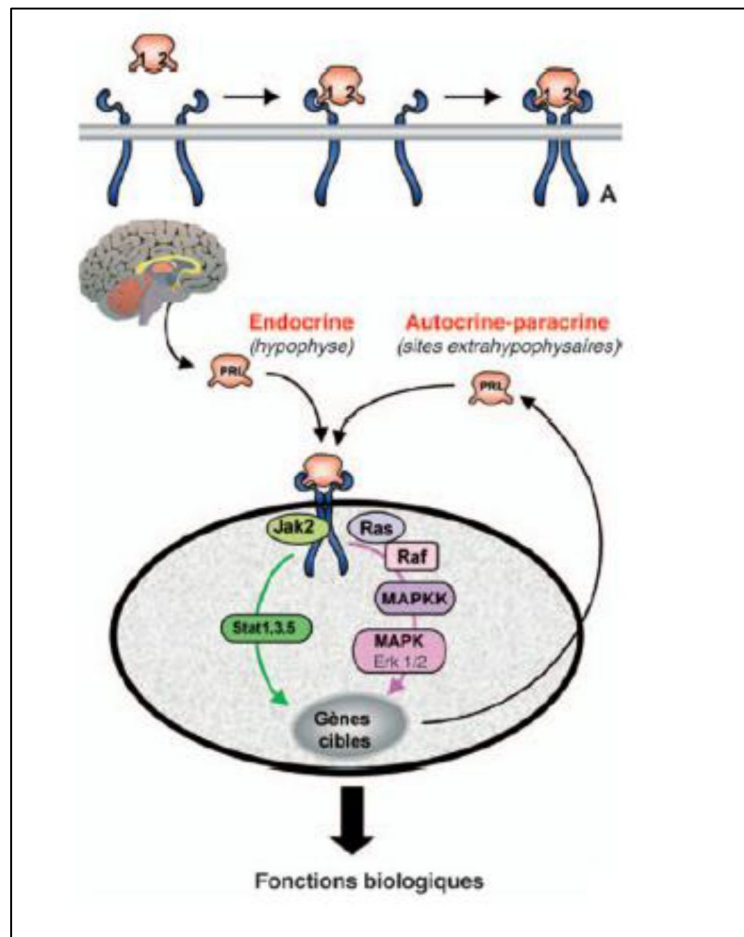


Figure 18 : Le mécanisme d'activation du PRLR (Lkhider *et al.*, 2010).

C-4- Régulation de la synthèse et de la sécrétion de la prolactine

Les mécanismes de régulation de la synthèse et de la sécrétion de la prolactine impliquent une structure centrale, l'hypothalamus, et des structures périphériques, les gonades et la thyroïde. Il faut noter qu'il existe un mécanisme de rétrocontrôle de la sécrétion de la prolactine par elle-même par l'intermédiaire d'un mécanisme paracrine.

➤ Les facteurs inhibiteurs hypothalamiques

- La dopamine joue le rôle de ce qu'on appelait autrefois le Prolactin Inhibiting Factor (PIF). C'est le principal régulateur de la régulation de la sécrétion de la prolactine. Synthétisée au niveau hypothalamique, cette hormone se lie aux récepteurs dopaminergiques de type D2 des cellules lactotropes entraînant une inhibition de la synthèse de prolactine.
- L'acide gamma-amino-butyrique (GABA) se fixe sur des récepteurs gabaergiques présents à la surface des cellules lactotropes et inhibe la sécrétion de prolactine.
- La somatostatine est un peptide produit par l'hypothalamus. Il est plus connu pour son action la libération de l'hormone de croissance. Cependant il apparaît qu'il inhibe aussi la libération de la TSH et de la prolactine.
- La Gonadotrophin releasing hormone associated peptide (GAP) inhibe la sécrétion de prolactine à des doses très faibles.

➤ Les facteurs stimulateurs hypothalamiques

- La thyrotropin releasing hormone (TRH), principalement connue pour son action sur la libération de la TSH, est un tripeptide hypothalamique ayant une double action sur la prolactine. En effet c'est un puissant activateur de la prolactine qui augmente la sécrétion de la prolactine mais aussi sa synthèse dans les cellules lactotropes. Les récepteurs à la TRH situés sur les cellules lactotropes sont couplés à une phospholipase C qui induit la production d'inositoltri-phosphates entraînant la sortie de Ca^{2+} du réticulum endoplasmique. Cette augmentation de Ca^{2+} aboutit à la libération de prolactine.
- Le vaso-intestinal peptide (VIP) exerce une action sur la libération de prolactine via une stimulation de l'activité d'une enzyme : l'adénylate cyclase.
- La sérotonine stimule la sécrétion de la prolactine.
- L'Angiotensine II stimule la sécrétion de prolactine par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques situés à la surface des cellules lactotropes.
- D'autres facteurs augmentent la sécrétion de prolactine comme par exemple l'ocytocine, les opioïdes, les endorphines ou bien la bradykinine. Les mécanismes de cette régulation sont encore mal connus.

➤ Les facteurs inhibiteurs périphériques

- La progestérone jouerait plusieurs rôles sur la prolactine. Ainsi elle supprimerait la formation des récepteurs à la prolactine tout en diminuant le nombre de récepteurs aux œstrogènes stimulateurs. Il en résulte une diminution de la libération de prolactine par les

cellules lactotropes. La sécrétion de prolactine augmente donc au cours de la grossesse sous l'action des œstrogènes mais elle reste ralentie par l'action de la progestérone.

- Les glucocorticoïdes exercent un effet inhibiteur sur la sécrétion de prolactine de même que la vitamine D3

➤ Les facteurs stimulateurs périphériques

- Les œstrogènes stimulent la sécrétion de prolactine. C'est ainsi que les œstrogènes entraînent chez la femme enceinte une augmentation physiologique de la sécrétion de prolactine pendant la grossesse. L'œstradiol entraîne, par l'intermédiaire d'une action directe au niveau du gène codant pour la prolactine, une augmentation de la production de prolactine et donc une hypertrophie des cellules lactotropes.
- La testostérone entraîne une augmentation de la sécrétion de la prolactine par un effet indirect via une aromatisation de la testostérone en œstrogènes.

C-5- Les niveaux physiologiques de la prolactine

Les niveaux physiologiques de PRL sont compris entre 8 et 22 ng/ml chez la femme, et sont un peu plus faibles chez l'homme. Les situations physiologiques d'élévation de la PRL sont en premier lieu la grossesse et l'allaitement, les concentrations plasmatiques de PRL pouvant atteindre des niveaux très élevés, supérieurs à 300 ng/ml. En post-partum, les niveaux de PRL se normalisent environ 7 jours après l'accouchement puis s'élèvent de nouveau en réponse à la succion en cas d'allaitement. Cet effet est relayé par l'ocytocine.

C-6- Les rythmes de sécrétion de la prolactine

La sécrétion de la prolactine est pulsatile comme de nombreuses hormones hypophysaires. De plus, cette sécrétion s'effectue selon un rythme circadien. De cette manière la sécrétion augmente 30 minutes à une heure après l'endormissement, atteint un maximum au cours du sommeil et passe par un minimum une à deux heures après le réveil. Par ailleurs le stress provoque des pics de sécrétion de prolactine mais lors de la grossesse le taux de prolactine sanguin devient insensible au stress. D'autres événements peuvent aussi augmenter le taux de prolactine transitoirement comme un rapport sexuel, une hypoglycémie ou un exercice physique.

Chez la femme le taux de prolactine augmente à la puberté. Lorsque la femme est normalement réglée le taux de prolactine reste constant au cours du cycle malgré les variations du taux d'œstrogènes présent dans le sang. Cependant certaines études tendent à montrer qu'il existe

une variation minime du taux de prolactine qui est toutefois corrélée avec la variation du taux d'œstrogènes.

Au cours de la grossesse le taux de prolactine commence à augmenter dès le premier trimestre et ce taux s'élève progressivement jusqu'à la fin de la grossesse où ce taux est environ dix fois supérieur à celui obtenu avant la grossesse. Cette augmentation d'activité de l'antéhypophyse s'accompagne d'un doublement du volume de celle-ci.

C-7- Les fonctions biologiques de la PRL

La PRL présente plus de 300 fonctions biologiques regroupées en 6 processus comprenant la balance en eau et en électrolytes, la croissance et le développement, le métabolisme, le comportement, la reproduction et l'immuno-régulation. Chez l'homme, le rôle de la PRL dans le développement de la glande mammaire et la lactogénèse est le mieux connu. Elle est indispensable à toutes les périodes du développement de la glande mammaire (croissance de la glande, induction et entretien de la glande lactée) ainsi qu'au développement lobulo-alvéolaire au terme de la première grossesse. Elle participe au maintien de la sécrétion lactée. Au niveau des cellules mammaires, la PRL stimule la biosynthèse des protéines, des lipides et des glucides du lait.

L'hyperprolactinémie et l'hypoprolactinémie font partie des pathologies liées à des taux sériques trop élevés ou trop faibles de la PRL. L'hyperprolactinémie, une des maladies endocrines les plus fréquentes, spécialement chez la femme, cause la galactorrhée, l'aménorrhée et la stérilité. L'hypoprolactinémie est une maladie plus rare qui mène à l'absence de sécrétion de lait.

D-ACTH

L'ACTH est une hormone peptidique, composée de 39 acides aminés, libérée par le lobe antérieur de l'hypophyse. Elle provient d'un grand peptide précurseur, la pro-opiomélanocortine (POMC) suite à des clivages protéolytiques. Cette POMC est, comme son nom l'indique, aussi à l'origine d'autres peptides importants: des opiacés (β -endorphine), des lipotrophines et de l'hormone stimulante des mélanocytes (γ -MSH). La surproduction de POMC, comme cela est observée dans l'insuffisance surrénalienne, conduit au tableau clinique typique de la « maladie bronzée d'Addison ». L'activité biologique complète de l'ACTH est portée par les 24 premiers acides aminés de sa partie N-terminale. Cette portion isolée est appelée tétracosactide. Les acides aminés 25 à 39 ne confèrent à l'ACTH que sa spécificité d'espèce. De part sa structure, l'ACTH ne peut pas être administrée par voie orale car elle est complètement protéolysée. Il n'existe donc que des formes parentérales IM ou IV. Sa demi-vie est courte (20 à 25 minutes) et elle est dégradée conjointement par le foie et les reins.

D-1-Régulation de sa sécrétion

La régulation de la production et de l'excrétion de l'ACTH est sous l'influence de deux types de facteurs: des facteurs stimulants du complexe CRF (corticolibérine) et le rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes.

- Facteurs stimulants du complexe CRF: vasopressine, ocytocine, catécholamines, sérotonine, angiotensine II ou des « facteurs pyrogènes » (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α). La libération de CRF et donc d'ACTH est pulsatile et suit un rythme nyctéméral puisque ses taux sont plus élevés le matin que le soir. De plus, la libération de CRF est favorisée par toute une série d'agressions biologiques au rang desquelles on trouve le froid, les brûlures, les traumatismes, l'hypoglycémie.
- Rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes: il prend deux aspects: un rétrocontrôle rapide effectué par les variations rapides des taux de cortisol qui ne semble pas impliquer un effet nucléaire de cette hormone et un rétrocontrôle lent dont le mécanisme a été discuté plus haut.

D-2-Mode d'action

L'ACTH stimule des récepteurs localisés à la surface des cellules surrénaliennes productrices de cortisol, dans les zones fasciculaires et réticulaires. Ces récepteurs sont des classiques récepteurs à 7hélices transmembranaires qui sont couplés à des protéines G. Leur activation par l'ACTH conduit donc à une augmentation des taux intracellulaires d'AMPc passant par la stimulation de l'adénylate cyclase. Cet effet aboutit à une entrée de calcium et à la translocation du cholestérol vers la membrane interne mitochondriale, selon un mécanisme encore imparfaitement connu, et amorce ainsi toute la voie de la biosynthèse du cortisol.

E-MSH

Le lobe intermédiaire de l'hypophyse n'est composé que d'un seul type de cellules endocrines les mélanotropes. Celles-ci produisent et sécrètent les hormones mélanotropes, c'est-à-dire l' α -, la β - et la γ -MSH (Melanocyte-Stimulating Hormone). Ces hormones proviennent toutes d'un précurseur commun, la POMC. L' α -MSH accroît la synthèse de mélanine dans les mélanocytes des amphibiens, des reptiles et d'autres animaux pour y jouer un rôle important dans la pigmentation de la peau. Cependant, chez l'humain, la concentration plasmatique d' α -MSH est insignifiante. Cette substance y jouerait plutôt un rôle à titre de neurotransmetteur au niveau du système nerveux central. La pigmentation dans ce cas serait régulée par l' α -MSH produite

localement par les mélanocytes. Du reste, la libération de l' α -MSH est inhibée par les neurones hypothalamiques libérant de la dopamine.

Les effets de la MSH passent par sa fixation sur un récepteur membranaire spécifique appelé MCR (pour melanocortin receptor) exprimé normalement par les mélanocytes de la peau. La fixation de la MSH à son récepteur entraîne une voie de signalisation intracellulaire impliquant le calcium comme second messenger.

F-Les gonadotrophines

Les gonadotrophines hypophysaires exercent un rôle central dans le contrôle de la reproduction de tous les vertébrés, tant chez les mâles que chez les femelles. Chez les vertébrés supérieurs, ces gonadotrophines hypophysaires sont l'hormone lutéinisante ou lutropine (LH) et l'hormone folliculo-stimulante ou follitropine (FSH).

Ce sont des hormones glycoprotéiques, formées de deux sous unités α et β reliées par des liaisons non covalentes. La sous-unité α est formée de 92 acides aminés. Elle est commune à LH, FSH, mais aussi à TSH et à hCG.

La sous-unité β est formée de 121 acides aminés pour LH et 118 pour FSH. C'est elle qui confère la spécificité biologique et immunologique de l'hormone, mais la formation de l'hétérodimère est essentielle à l'activité biologique.

La structure tridimensionnelle des sous-unités est déterminée par les résidus cystéines qui forment cinq ponts disulfures dans la sous-unité α et six dans la sous-unité β . Il existe 82% d'homologie entre les sous-unités β de l'hCG et la LH, 40% entre les sous unités de FSH et TSH et une moindre homologie entre les sous-unités α et β .

F- 1- L'hormone lutéinisante

- **Gènes de la LH**

Le gène de la sous-unité α a été identifié par Fiddes et Goodman. Il est situé sur le chromosome 6, région q21-q23, composé de quatre exons et quatre introns. Sa taille est de 9,4 Kilo paires de base. Le gène de la sous-unité β -LH appartient à une famille de 8 gènes dont un seul code pour la LH. Les sept autres sont des gènes ou pseudogènes de la sous-unité β -hCG, dont trois seulement sont fonctionnels. Ils sont situés dans la région q13.32 du chromosome 19. La taille du gène β est d'environ 1.5 kilo paires de base et comporte trois exons et deux introns.

- **Synthèse, sécrétion et métabolisme**

Les sous-unités α et β sont synthétisées sous forme de pré-hormones contenant un peptide signal d'environ 20 AA. Ce peptide hydrophobe permet l'ancrage du polypeptide en cours d'élongation dans la lumière du réticulum endoplasmique granuleux où débute la glycosylation des sous-unités. L'apparition du dimère α - β se fait dans le réticulum endoplasmique, 10 à 30 minutes après la biosynthèse. La maturation des chaînes glycaniques commence alors, pour se terminer dans l'appareil de Golgi. La glycosylation est indispensable pour l'effet biologique de l'hormone mais pas pour la liaison de l'hormone à son récepteur; elle jouerait aussi un rôle dans la stabilité de l'hormone. Les formes sécrétées dans le milieu apparaissent 1 à 3 heures après leur synthèse. Les sous-unités α sont sécrétées en excès donc circulent librement sous forme inactive. La synthèse du dimère est ainsi limitée par le taux de sous-unité β .

La LH est stockée dans des granules de sécrétion qui sont formés au niveau du réseau trans-golgien puis qui migrent jusqu'à la périphérie de la cellule. Sous l'effet d'un stimulus sécrétoire, les granules libèrent leur contenu dans la circulation par exocytose. La pulsativité de la sécrétion de LH est connue depuis 1971. Elle est un reflet indirect de la pulsativité de la GnRH.

La demi-vie plasmatique des gonadotrophines hypophysaires est courte : 20 minutes pour la LH et 60 minutes pour la FSH. Le catabolisme est hépatique et l'élimination est urinaire ou par internalisation au niveau des organes cibles, suivie d'une dégradation lysosomiale.

- **Récepteur de la LH**

Le récepteur de la LH a une structure comparable à celle des autres récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G. Il a la particularité de posséder un domaine extracellulaire, site de liaison à l'hormone, très long. Il possède un domaine transmembranaire à sept hélices et un domaine intracellulaire lié à la protéine G. Le récepteur de la LH est commun à la LH et à l'hCG. C'est une glycoprotéine membranaire de 669 AA et de 85 à 95 kDa, d'abord sécrété sous la forme d'un précurseur dans le réticulum endoplasmique. Il est présent sur les cellules de la thèque interne, sur les cellules de la granulosa à partir du stade préovulatoire chez la femme (et sur les cellules de Leydig chez l'homme). Il est également présent dans d'autres tissus (utérus, trompes, cerveau, parois vasculaires...) où son rôle n'est pas connu.

Le gène du récepteur de la LH est situé sur le bras court du chromosome 2 en 2p21. Sa taille est d'environ 80 kb et il est constitué de 10 introns et 11 exons.

Des mutations activatrices du gène du R-LH ont été décrites chez des hommes de 8 familles différentes présentant une puberté précoce avec des taux de LH pré-pubertaires. Il existe à l'opposé des mutations inactivatrices du gène du R-LH avec des phénotypes très variables. Chez les

femmes, il existe notamment des formes d'aménorrhées primaires avec des ovaires morphologiquement normaux, mais une résistance complète à la LH.

Chez les hommes, le tableau clinique varie du pseudohermaphrodisme complet à des formes plus modérées avec micropénis et hypospadias.

- **Régulation**

- **La GnRH**

La GnRH est un décapeptide hypothalamique de dix AA, synthétisé principalement dans le noyau arqué et l'aire pré-optique. Elle est sécrétée de façon pulsatile au niveau de l'éminence médiane de l'hypothalamus dans le système porte hypothalamo-hypophysaire jusqu'à l'antéhypophyse.

La fréquence des pulses varie en fonction des phases du cycle menstruel : elle augmente en effet en milieu de phase folliculaire et en période pré-ovulatoire. L'amplitude des pulses n'augmente quant à elle qu'en phase pré-ovulatoire, grâce au rétrocontrôle positif de l'œstradiol à cette phase du cycle. La GnRH n'est pas dosable dans le sang périphérique en raison d'une courte demi-vie (2 à 8 minutes) et de faible quantité. Au niveau hypophysaire, elle se lie au récepteur de la GnRH et stimule la synthèse et la sécrétion des gonadotrophines.

La pulsatilité de sécrétion de la GnRH est essentielle, car une administration continue entraîne une diminution du nombre de récepteurs hypophysaires et donc une diminution de la sécrétion des gonadotrophines. Cette désensibilisation est cependant précédée d'une décharge initiale importante de LH et FSH (le « flare-up ») par stimulation des récepteurs de la GnRH, jusqu'à leur saturation puis internalisation.

Le récepteur de la GnRH est une glycoprotéine appartenant à la superfamille des récepteurs à sept domaines transmembranaires et caractérisée par une absence de domaine intracellulaire. Ce récepteur est couplé aux protéines G et à des canaux calciques. Sa masse moléculaire est d'environ 60 kDa. Il existe plusieurs mutations du gène du récepteur de la GnRH pouvant aller jusqu'à entraîner des hypogonadismes hypogonadotropes.

- **L'œstradiol**

Les effets de l'œstradiol sur la sécrétion des gonadotrophines sont complexes et biphasiques chez la femme : le rétrocontrôle est négatif, sauf au moment du pic ovulatoire. Ce rétrocontrôle s'exerce probablement au niveau hypothalamique et hypophysaire. Lors du pic ovulatoire, l'action positive de l'œstradiol a lieu par le biais d'une augmentation de la fréquence des pulses de GnRH

au niveau hypothalamique et une augmentation du nombre de récepteurs de l'hypophyse à la GnRH.

➤ **La progestérone**

La progestérone exerce deux activités différentes selon la période du cycle. En période pré-ovulatoire, la synthèse de progestérone folliculaire par les cellules de la granulosa augmente l'amplitude des pics de gonadotrophines, en facilitant l'effet stimulant de l'œstradiol. Puis, lors de la phase lutéale où les taux de progestérone sont les plus élevés grâce à la synthèse par le corps jaune, elle entraînerait de manière synergique avec l'œstradiol la diminution de fréquence des pulses de GnRH et donc de LH constatée pendant cette période du cycle.

➤ **La testostérone**

La testostérone joue également un rôle important dans la contre-régulation des gonadotrophines. L'inhibition de la LH est préférentiellement hypothalamique par ralentissement des pulses de LH.

➤ **Inhibines, activines et follistatines**

Les inhibines sont des hétérodimères protéiques constitués de deux sous-unités. L'inhibine A est constituée d'une sous-unité α et d'une sous-unité β A, alors que l'inhibine B est constituée de la même sous-unité α et d'une sous-unité β B. Les inhibines sont synthétisées dans l'ovaire par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et antraux et dans les cellules de la thèque interne. L'inhibine B inhibe au niveau hypophysaire la synthèse et la sécrétion de FSH, mais son rôle vis à vis de la LH est plus incertain. Elle favoriserait son action de synthèse d'androgènes pendant la phase folliculaire et de production de progestérone en phase lutéale.

Les activines sont constituées d'un dimère de deux sous-unités β . Elles sont également synthétisées dans l'ovaire et leur action principale sur la LH consiste à freiner la sécrétion de progestérone.

La follistatine est une chaîne polypeptidique glycosylée simple, avec une homologie structurale avec l'human epithelial growth factor. Elle a la capacité de se fixer à l'activine pour neutraliser son effet biologique, et donc inhiber la production d'œstrogènes par les cellules de la granulosa.

➤ **Régulation centrale**

La balance énergétique et le statut nutritionnel jouent un rôle majeur dans la fertilité. Les dénitritions peuvent s'accompagner d'aménorrhées par diminution de la sécrétion de GnRH et du taux de FSH et LH. La pulsativité de la LH est notamment influencée par les apports caloriques,

puisque la fréquence des pulses diminue et l'amplitude augmente en dessous d'un certain seuil d'apports caloriques. A l'opposé, l'obésité s'accompagne d'une augmentation de la fréquence des pulses, mais d'une baisse de leur amplitude.

Il existe un lien évident entre le taux de leptine (hormone sécrétée par les adipocytes, dont le taux est directement corrélé à l'indice de masse corporelle), la sécrétion de LH dans les cellules gonadotropes hypophysaires et le métabolisme de base. D'autres hormones, telle que l'adiponectine (de la famille des adipocytokines) ou la ghréline jouent probablement également un rôle régulateur des gonadotrophines.

F-2- L'hormone folliculo-stimulante

L'hormone folliculo-stimulante (FSH) est une hormone clé de la reproduction. Sécrétée par l'hypophyse, elle régule une centaine de gènes dont l'expression au niveau des gonades conduit *in fine* à l'accomplissement de la gamétogenèse, dans les deux sexes. Pour y parvenir, la FSH agit via un récepteur à sept domaines transmembranaires, le R-FSH, sélectivement exprimé par les cellules somatiques, c'est-à-dire les cellules de Sertoli chez le mâle et les cellules de la granulosa chez la femelle, qui constituent le support physique et métabolique des cellules germinales en maturation dans les gonades.

La fonction principale de la FSH est de réguler les phases de prolifération et de différenciation des cellules de Sertoli et de la granulosa. Cependant, ces phases de prolifération/différenciation ont lieu à des moments distincts au cours du développement.

En effet, les cellules de Sertoli prolifèrent durant la vie embryonnaire et périnatale jusqu'au moment de la mise en place de la barrière testiculaire, peu avant la puberté. La population de cellules de Sertoli a alors atteint sa taille définitive pour toute la vie, leur apoptose étant anecdotique (fig. 19A). Puisque chaque cellule de Sertoli ne peut assurer le développement que d'un nombre maximal de cellules germinales, le nombre de cellules de Sertoli présent dans les tubes séminifères à la puberté conditionne directement le rendement de la spermatogenèse. Chez la femelle, c'est pendant la vie fœtale que se constitue la réserve ovarienne de cellules germinales au sein des follicules primordiaux. Dès leur formation, et tout au long de la vie de la femelle jusqu'à épuisement de cette réserve, des follicules primordiaux peuvent entrer en croissance et se développer jusqu'à l'ovulation ou dégénérer par atresie pour plus de 99 % d'entre eux (fig. 19B). Au sein des follicules, les cellules de la granulosa prolifèrent activement, puis se différencient en cellules stéroïdogènes au cours du développement terminal des follicules ou dégèrent par apoptose dans les follicules atrétiques. La FSH est le chef d'orchestre de ce développement

folliculaire dont elle contrôle à la fois la prolifération et la différenciation. De plus, elle protège des follicules de l'atrésie en inhibant l'apoptose et c'est principalement par ce biais que l'action de la FSH dans la granulosa se démarque de celle qu'elle assume dans la cellule de Sertoli.

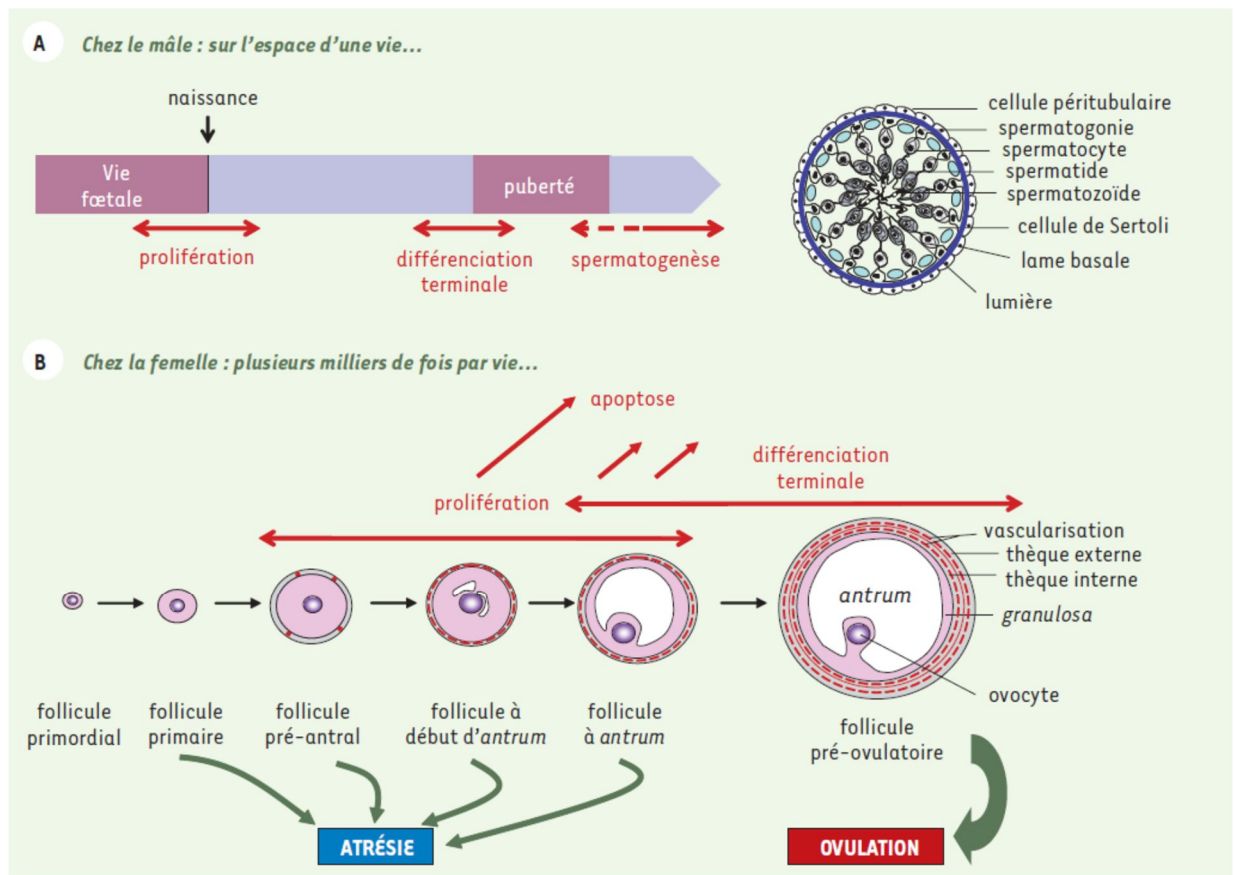


Figure 19. A. Le développement sertolien, de la vie fœtale au stade adulte. Sur la droite est représentée une coupe transversale de tube séminifère. On voit les cellules germinales aux différents stades de leur maturation, enchâssées dans la hauteur des cellules de Sertoli.

B. Les principales étapes du développement folliculaire ovarien incluant le développement des cellules de la granulosa (Lécureuil et al., 2007).

- **Mécanismes d'actions**

Historiquement, la voie AMPc-PKA (protéine kinase AMPc-dépendante) a été la première voie de signalisation impliquée dans la réponse à la FSH. Il semble bien que cette voie soit aussi requise pour l'activation de la plupart des mécanismes de signalisation induits par la FSH. Aussi bien dans la cellule de Sertoli que dans celle de la granulosa, l'activation de l'adénylate cyclase par la FSH augmente la concentration intracellulaire en AMPc qui stimule à son tour la PKA. La

PKA est responsable de la phosphorylation/activation de nombreux facteurs de transcription dont ceux de la famille CREB/CREM. Une fois phosphorylé, CREB stimule la transcription de nombreux gènes marqueurs de la fonction des cellules de Sertoli et de la granulosa (fig. 20) ou encore des gènes de prolifération comme les gènes des cyclines D.

Chez le mâle, l'importance de la phosphorylation de CREB pour la fertilité a été montrée en surexprimant *in vivo*, dans les cellules de Sertoli, un mutant de CREB non phosphorylable. Il en résulte une spermatogenèse perturbée avec une apoptose des spermatocytes, ce qui suggère que CREB est nécessaire à la production d'un facteur dérivé des cellules de Sertoli utile à la survie des cellules germinales.

De même, chez la femelle, l'activation de CREB par la PKA joue un rôle majeur dans la différenciation des cellules de la granulosa induisant l'expression de l'aromatase et du récepteur LH dans les follicules pré-ovulatoires. D'autres facteurs de transcription tels que Sp1, NF- κ B, SF-1, USF, NF-1, HIF-1 α et C/EBP β sont également activés par un taux élevé d'AMPc intracellulaire. En réponse à la FSH, la PKA stimule les MAP-kinases de type ERK dont l'activation est nécessaire à l'action mitogène de l'hormone sur les cellules de Sertoli immatures et sur les cellules de la granulosa. Dans les cellules de Sertoli immatures, les ERK stimulent l'expression de la cycline D1 et l'activité du régulateur transcriptionnel E2F1. A l'inverse, dans les cellules de Sertoli d'animal pré-pubère qui sont en cours de différenciation terminale, la FSH inhibe les ERK, mais aucune donnée, à ce jour, n'indique que leur inactivation est causale dans la différenciation sertolienne. Chez la femelle, en réponse à la FSH, les ERK stimulent l'expression de la cycline D2 dans les cellules de la granulosa immatures, participant ainsi à la régulation de leur prolifération. Les ERK sont également activées par la FSH dans les cellules de la granulosa en cours de différenciation; la synthèse d'œstradiol, qui caractérise les cellules de la granulosa différenciées, serait régulée par un équilibre entre les MAPK, ERK et p38, toutes deux activées par la PKA sous l'action de la FSH.

La mise en évidence récente de l'activation de la p70 S6 kinase par la FSH, via l'activation de la PKA, a soulevé la possibilité que l'hormone puisse réguler ses gènes cibles au niveau de leur traduction. En effet, la p70 S6 kinase est impliquée dans la phosphorylation de la protéine ribosomale S6 ou dans celle du facteur eIF-4B (eukaryotic initiation factor-4B), l'un des constituants du complexe d'initiation de la traduction. Elle est activée par la FSH d'une manière AMPc-dépendante aussi bien au cours de la différenciation folliculaire que sertolienne, mais, curieusement, son mode d'activation est très différent: la FSH induit la phosphorylation de la Thr 389 dans la granulosa, mais pas dans la cellule de Sertoli dans laquelle la FSH active l'enzyme en

déphosphorylant son site Thr421/Ser424. En d'autres termes, contrairement à ce qui est observé dans la granulosa, le mode d'activation de la p70 S6 kinase par la FSH dans la cellule de Sertoli est très différent du modèle classique d'activation de cette enzyme par les récepteurs à activité tyrosine kinase comme celui de l'insuline par exemple.

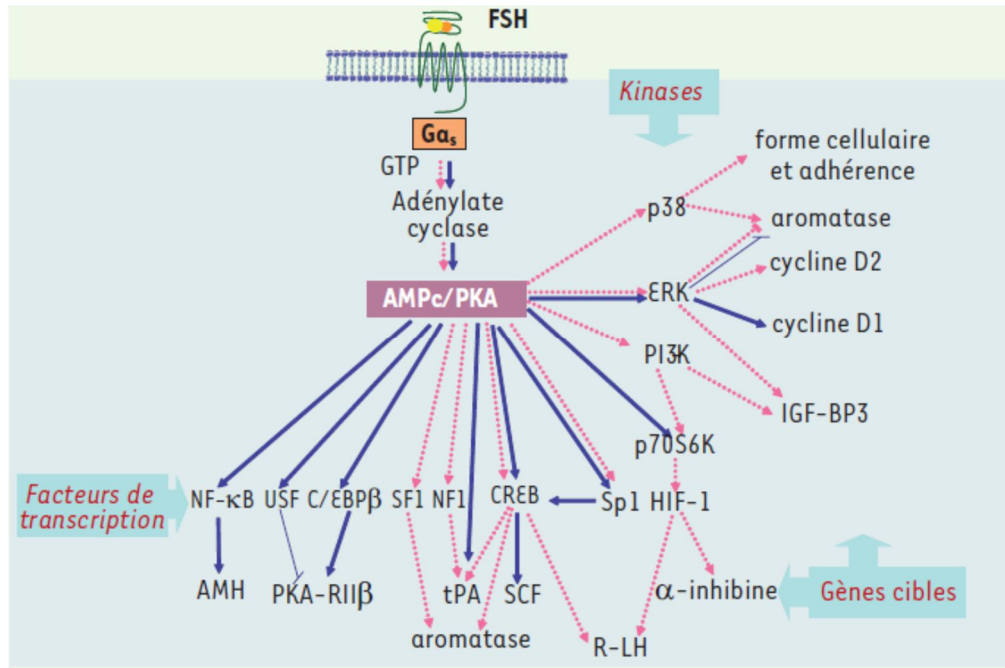


Figure 20 : Mécanismes de signalisation AMPc ou PKA-dépendants dans les cellules de Sertoli (trait plein) et de la granulosa (trait pointillé) stimulées par la FSH (Lécureuil *et al.*, 2007).

À droite de la figure sont indiquées les kinases concernées, en bas, les facteurs de transcriptions et les gènes cibles dont ils régulent l'expression. On constate qu'il y a relativement peu de flèches en commun, car les différents gènes et mécanismes de signalisation n'ont pas toujours été équitablement étudiés dans chaque sexe, ce qui complique la comparaison. AMH : anti-müllérien hormone ; USF : upstream stimulating factor ; C/EBP β : CCAAT-box/enhancer-binding protein β ; SF1 : steroidogenic factor 1 ; CREB : cyclic AMP response (CRE)-binding protein ; SCF : stem cell factor ; HIF-1 : hypoxia-inductible factor 1.