

## HORMONES POLYPEPTIDIQUES

### Hormone de croissance

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

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

#### Structure et gène de la molécule de l'hormone humaine de croissance

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

La forme majoritaire (75-85 %) de la GH humaine est un polypeptide de 191 acides aminés comprenant deux ponts disulfures entre C53-C165 et C182-C89. La séquence des acides aminés est très proche de l'hormone lactogène placentaire humaine (85% des résidus identiques) et voisine de celle de la prolactine humaine (32% de résidus identiques). Son PM est d'environ 22 kDa, En fait, elle est élaborée sous forme de pro-hormone qui comprend 26 AA supplémentaires. L'activité biologique de cette hormone nécessite la présence des 134 premiers AA.

Une forme minoritaire (environ 5-10 %) est un polypeptide de 176 acides aminés (20 kDa) dérivant du même gène que la hGH 22 kDa par épissage alternatif de son exon 3 entraînant la perte des acides aminés 32-46. Une partie de ces molécules (environ 10 %) forment des homo-(22-22, 20-20) ou hétérodimères (20-22) associés de manière covalente (ponts disulfures) ou non-covalente.

Quand la GH est sous forme de monomère, elle est plus efficace que sous le forme d'oligomère (mais les deux types sont présents dans la circulation). On la retrouve dans le sang sous forme libre (50%) et sous forme liée (50%) à des protéines spécifiques (GHBP : Growth Hormone Binding Protein) et à des protéines non spécifiques

La hGH a une demi-vie dans le plasma de 20 à 30 minutes.

#### Sécrétion d'hormone de croissance

La concentration plasmatique basale est faible chez l'adulte (1 à 4 ng/ml correspondant à une sécrétion de 1 à 2 mg/jour), plus élevée chez l'enfant et l'adolescent (de 5 à 10 ng/ml) et le nouveau-né (de 30 à 70 ng/ml).

La sécrétion de l'hormone de croissance par l'adénohypophyse est pulsatile :

- il y a des pics de nuit après l'endormissement (lors des phases de sommeil lent profond (phase 3 et 4), où la concentration monte à 12 ng/ml environ chez l'adulte) ;

Il existe aussi des pics de jour spontanés ou favorisés par différents stimulus : stress, effort physique, hypoglycémie brutale (ex. : augmentation très

- importante et rapide après injection d'insuline) ou progressive (jeûne), froid, traumatisme chirurgical, perfusion de certaines molécules (arginine, DOPA).

## Régulation

La régulation de cette sécrétion est assurée par des hormones hypothalamiques. La somatolibérine ou somatocrinine ou GHRH (*Growth Hormone Releasing Hormone*) est un polypeptide de 37, 40 ou 44 AA qui stimule la sécrétion de GH et la somatostatine (14 AA) ou GHIH (*Growth Hormone Inhibiting Hormone*) l'inhibe en entraînant une diminution de la sécrétion mais pas de la synthèse. La somatolibérine est stimulée par l'hypoglycémie, le sommeil profond, le stress et l'exercice. La sécrétion pulsatile de GH est due à l'alternance de sécrétion de GHRH et GHIH : la GH-RH est essentielle pour l'induction de l'épisode sécrétoire, alors que la somatostatine est importante pour contrôler les valeurs basses entre les pics. Il existe également un rétrocontrôle négatif par la GH sur ces hormones hypothalamiques. On peut observer d'autres variations du rythme de sécrétion de la GH au cours de la vie où la sécrétion varie avec l'âge :

- Nouveau-né : pic plus fréquent, pas de différence entre jour et nuit.
- Puberté : Sécrétion maximale
- Sujet âgé : Diminution de la sécrétion de GH

## Mécanisme d'action de la GH

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

La GH n'agit pas toujours directement sur les cellules cibles. Elle agit sur le foie en stimulant la production d'une hormone peptidique : la somatomédine. Proche de la pro-insuline, la somatomédine, appelée en anglais *insulin-like growth factor* (IGF), comporte en fait deux variétés : IGF1 (somatomédine A) et IGF 2 (somatomédine C). Les somatomédine sont véhiculées dans le sang par une protéine de transport. Elles stimulent la **chondrogenèse** (développement des **cartilages de croissance**), et favorisent l'ostéogenèse (croissance des os en longueur). Cette croissance s'effectue bien entendu chez les enfants et les adolescents, quand elle a lieu chez l'adulte en excès, elle est pathologique, on parle d'acromégalie.

L'action de l'hormone de croissance au niveau de son récepteur passe par trois étapes :

- la liaison de l'hormone avec son récepteur. Une molécule d'hormone se lie à deux molécules de GH-BH (GH binding protein), qui est produite chez l'homme par coupure protéolytique de la partie extracellulaire du récepteur. Cela suggère que la dimérisation du récepteur est importante pour son internalisation et la transmission du message hormonal ;
- la transmission du signal (transduction) passe par au moins deux voies (fig. 4.6) :
  - La première voie met en jeu une cascade de phosphorylations relayées par différentes kinases (JAK 2\*, MAP kinases (MAPK : pp42), S6 kinase (S6K : pp90)).

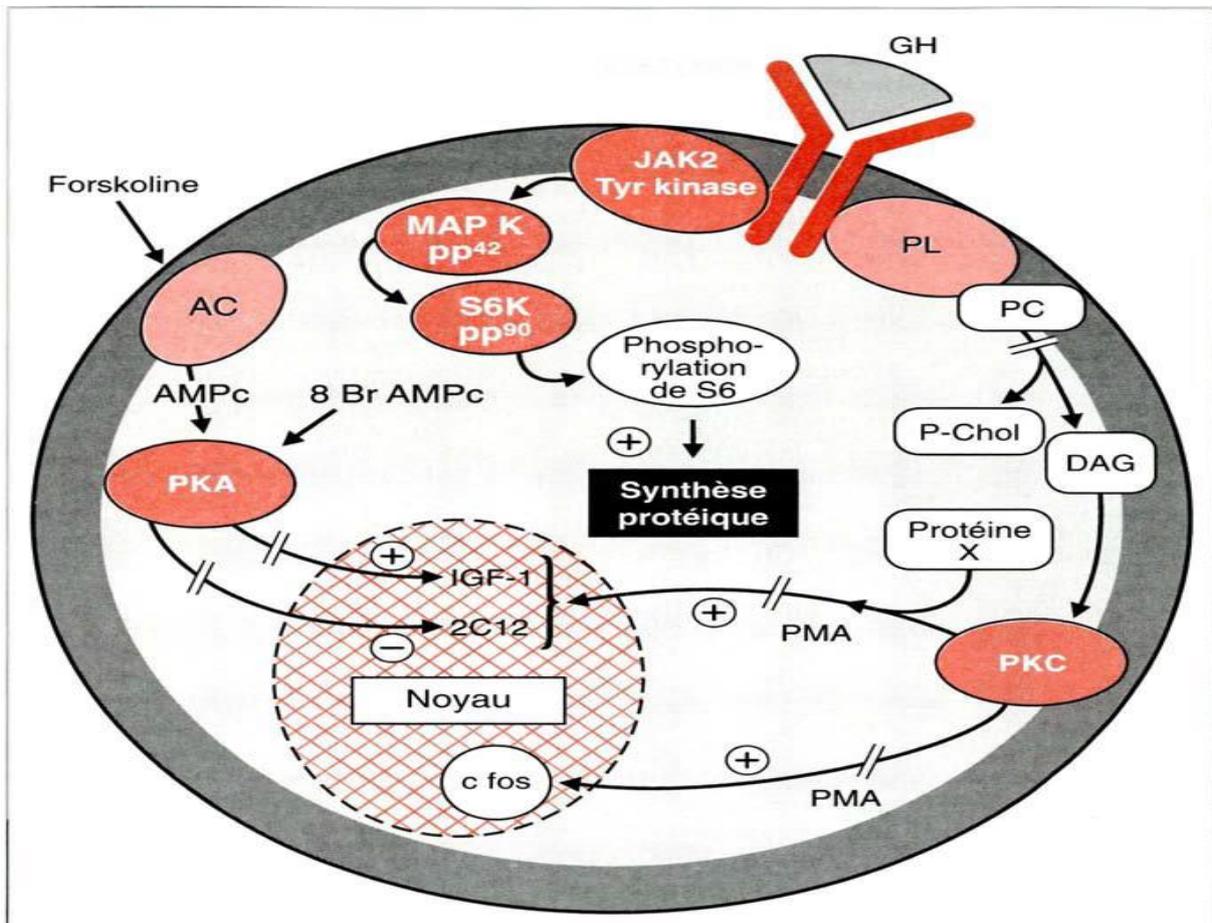
Elles phosphorylent la protéine ribosomale S6, pouvant conduire à une augmentation de la synthèse protéique (spécifique ou non).

– La seconde voie implique l'activation de phospholipases (PL). Elles hydrolysent des phospholipides, dont la phosphatidylcholine (PC), et libèrent des médiateurs intracellulaires tels que la phosphocholine (P-chol) et le diacylglycérol (DAG). Cet effet est suivi de l'activation des Protéines Kinase C (PKC) qui, dans l'hépatocyte, est nécessaire pour stimuler la transcription de gènes codant pour c-FOS, IGF-1 et le cytochrome P-450 2C12. Dans le cas des gènes IGF-1 et 2C12 l'activation des PKC n'est pas suffisante et nécessite la néosynthèse d'une protéine de nature indéterminée (protéine X).

### Remarques :

1- L'activation des protéines kinases de type A (PKA) par l'AMPc, à la suite d'une stimulation de l'adénylate cyclase (AC) par la forskoline, ou directement par un analogue non-métabolisable tel que le 8-bromo AMPc (8Br-AMPc), peut inhiber (cytochrome P-450 2C12) ou non (IGF-1) l'action de l'hormone de croissance sur l'expression de différents gènes.

2- La forskoline est un activateur de l'adénylate cyclase. Très utilisée en recherche, elle permet son activation sans passer par les récepteurs et les protéines G. La forskoline est un principe actif de l'extrait de la plante *Coleus forskohlii*



**Figure** : schéma des voies de signalisation de l'hormone de croissance dans ses cellules cibles. (JAK2 : Janus Kinase 2 ; MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase ; PC : PhosphatidylCholine ; P-chol : Phosphocholine ; PKA : Proteine Kinase A ; PKC : Proteine Kinase C ; PL : PhosphoLipase)

### **Métabolisme**

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

- **métabolisme protéique** : anabolisme protéique L'hormone de croissance est nécessaire pour la croissance normale et la synthèse des protéines (l'accroissement de la masse musculaire). Elle agit à divers niveaux du métabolisme des acides aminés (AA), en positivant le bilan azoté : augmentation du transport des AA à travers la membrane cellulaire, diminution de la quantité d'AA libres dans le plasma, diminution du catabolisme des AA, augmentation de l'activité RNA-messenger dans les ribosomes ;
- **métabolisme lipidique** : mobilisation des réserves lipidiques : elle augmente la quantité d'acides gras libres dans le plasma (utilisés à des fins énergétiques) en stimulant la lipolyse des TG dans les cellules adipeuses ;
- **métabolisme glucidique** : Elle élève la glycémie (action « diabétogène ») : une prise simultanée de glucides entraîne une hyperglycémie. Elle inhibe l'oxydation des glucides dans les tissus.

### **Croissance**

Un élément clé de la croissance est le facteur de libération de l'hormone de croissance ou le facteur de régulation de la croissance (GH-RF ou GRF). Ce messenger chimique est produit dans une partie du cerveau appelée hypothalamus. Le GH-RF permet à l'hypophyse (« glande maîtresse » qui intervient dans le processus de croissance) de sécréter l'hormone de croissance, soit la principale hormone responsable de la croissance d'une personne.

La puberté représente l'ensemble des phénomènes physiques, psychiques, affectifs qui caractérise le passage de l'état d'enfant à l'état d'adulte aboutissant à la fonction de reproduction. C'est pendant cette période que le taux d'hormones de croissance sécrété naturellement atteint son maximum.

### **Reproduction**

La GH n'est pas seulement impliquée dans les phénomènes de croissance, elle joue aussi un rôle dans la régulation fine des phénomènes de reproduction aussi bien chez les mammifères mâles que femelles.

Chez le mâle cette hormone a des *actions extragonadiques* parmi lesquelles on peut citer l'accroissement de l'appareil génital chez l'adolescent et la stimulation de la synthèse d'enzymes dans certaines glandes annexes (vésicules séminales et prostate). Cette hormone a aussi des *effets sur les fonctions gonadiques* parmi lesquelles nous retiendrons la spermatogenèse, la stimulation de la synthèse des androgènes, l'accroissement de la mobilité des spermatozoïdes.

Cette hormone exerce des *effets gonadiques* chez la femelle parmi lesquels on trouve la stimulation de la synthèse d'hormones stéroïdiennes, l'induction de l'ovulation, le recrutement et la croissance folliculaire, la maturation nucléaire et cytoplasmique de l'ovocyte. Cette hormone exerce aussi des *effets extragonadiques* sur l'activité sécrétoire des cellules épithéliales de l'appareil génital féminin, sur la croissance placentaire et sur divers aspects de la lactation.

### **Problèmes cliniques : excès ou déficience**

#### **Excès d'hormone de croissance**

- Un excès d'hormone de croissance (par hyperactivité hypophysaire, tumeur ou défaut d'inhibition par la somatostatine) avant la maturité sexuelle provoque un gigantisme. Un excès acquis après la puberté provoque une acromégalie (croissance en épaisseur des os surtout au niveau des extrémités et de la face).

Les manifestations cliniques de l'acromégalie sont des sueurs, céphalées, macroglossie (grosse langue), cyphose, diabète, organomégalie, un gigantisme chez l'enfant, un syndrome du canal carpien (arthrose) chez l'adulte, de l'HTA.

Se manifeste également un syndrome dysmorphique acquis (infiltration des tissus mous) caractérisé par un gonflement des extrémités, un épaississement des traits du visage, un prognathisme, entre autres.

#### **Déficience en hormone de croissance**

Un manque de GH pendant l'enfance provoque un nanisme harmonieux

Un déficit en hormone de croissance entraîne une diminution de la masse maigre, une augmentation de la masse grasse, un arrêt de la croissance des cartilages et des os, une tendance dépressive, et une diminution de la résistance à l'effort et au froid. Pour le diagnostiquer, il faut procéder à un test dynamique de stimulation en provoquant une hypoglycémie insulinaire. En temps normal, une hypoglycémie provoque une augmentation du taux de GH.