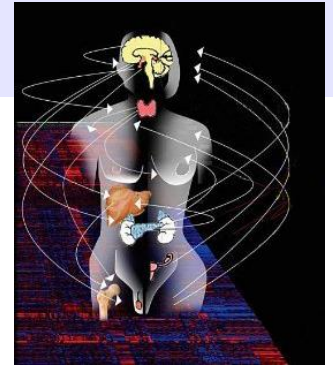


Plan des cours

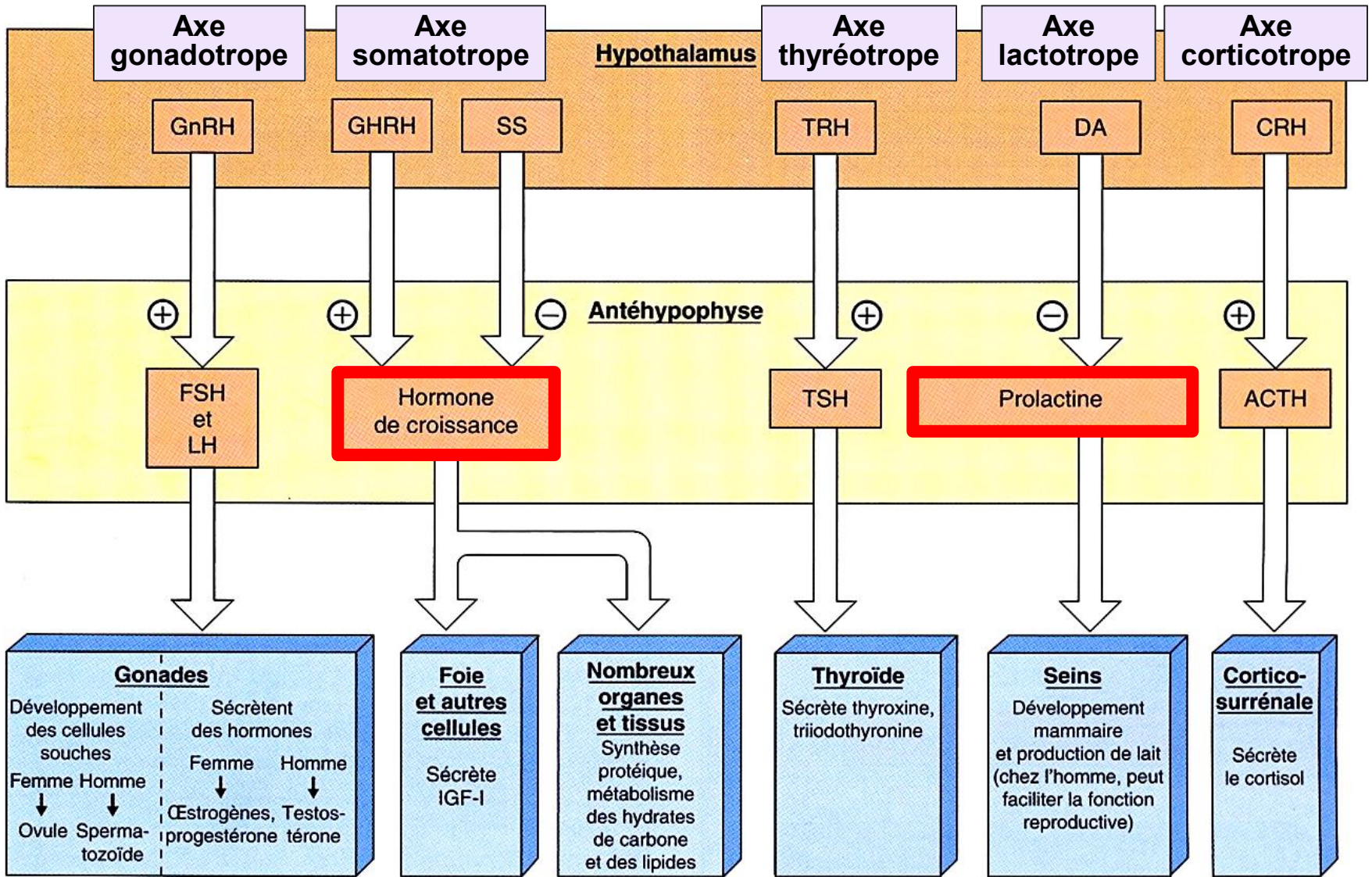


Lundi 12. 01. 26 I. Système hypothalamo-hypophysaire
Mardi 13. 01. 26

Mercredi 14. 01. 26 II. Hormones thyroïdiennes

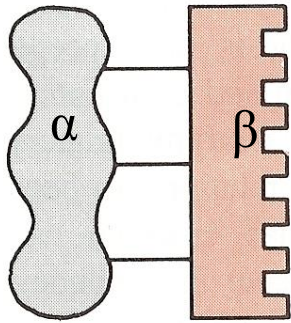
Jeudi 15. 01. 26 III. Hormone de croissance et prolactine

Vendredi 16.01. 26 IV. Système
CRH-ACTH-gluccocorticoïdes



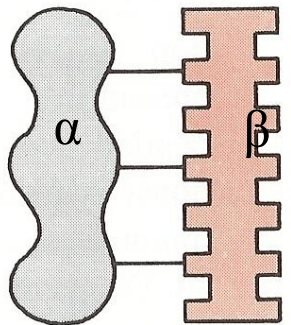
2 sous-unités

TSH



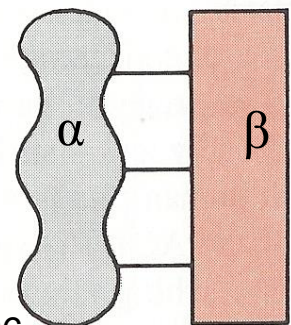
201 aa

LH



204 aa

FSH



204 aa

une seule chaîne polypeptidique

GH

191 aa

homologie
= 48% a.a.

PRL

199 aa

ACTH

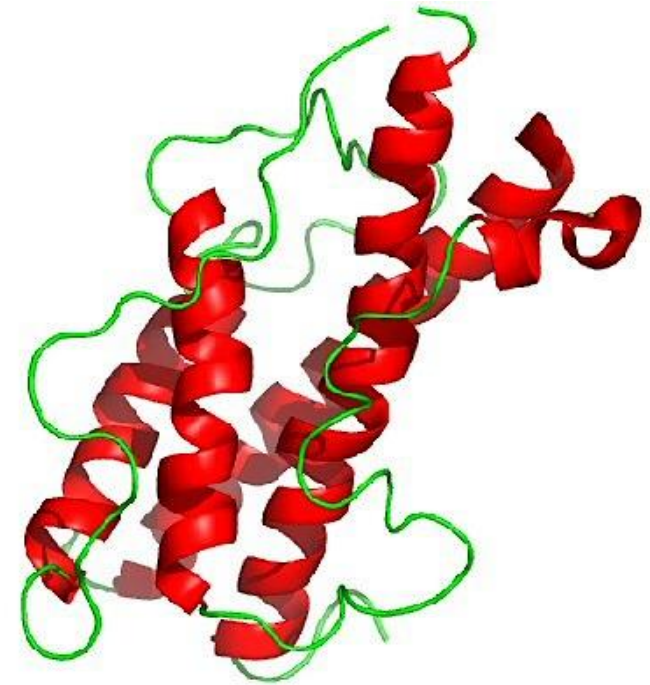
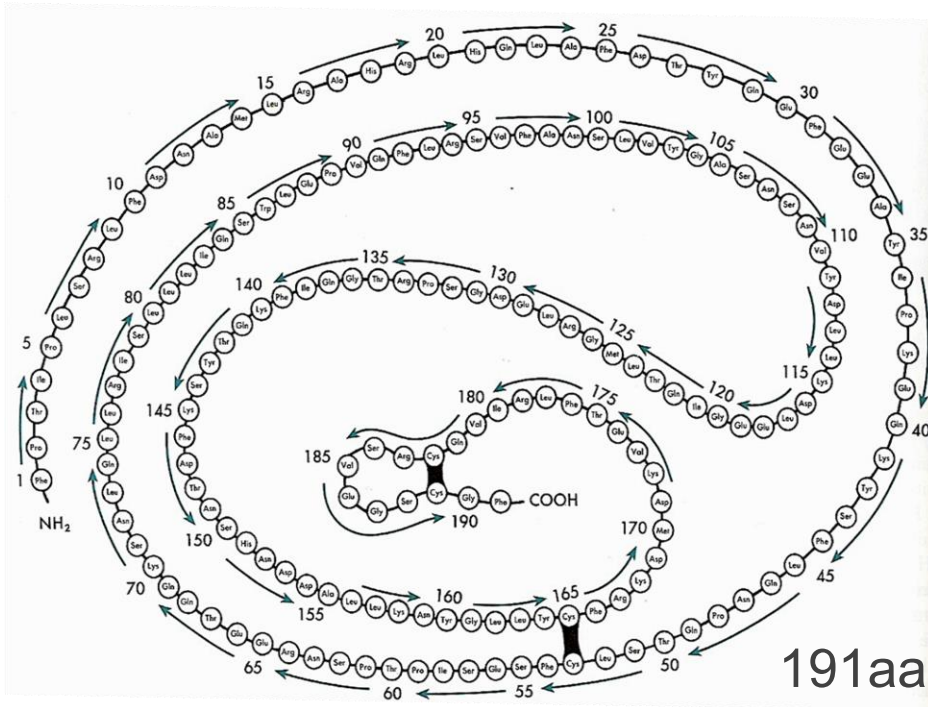
39aa

III. Hormones de croissance (GH)

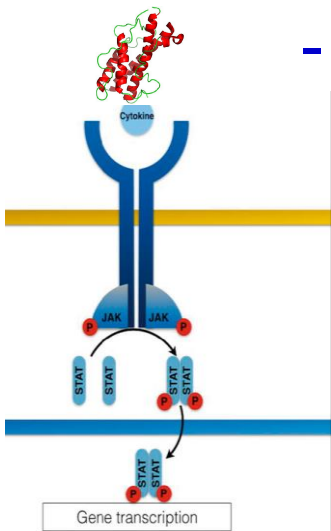
Plan

1. Généralités et Structure
2. Fonction- Mode d'action - Effets :
 - *sur la croissance et développement*
 - *sur le métabolisme*
3. Contrôle et régulation de l'axe somatotrope
4. Pathologies : hypo versus hyper activité de l'axe somatotrope
- 5 . Résumé

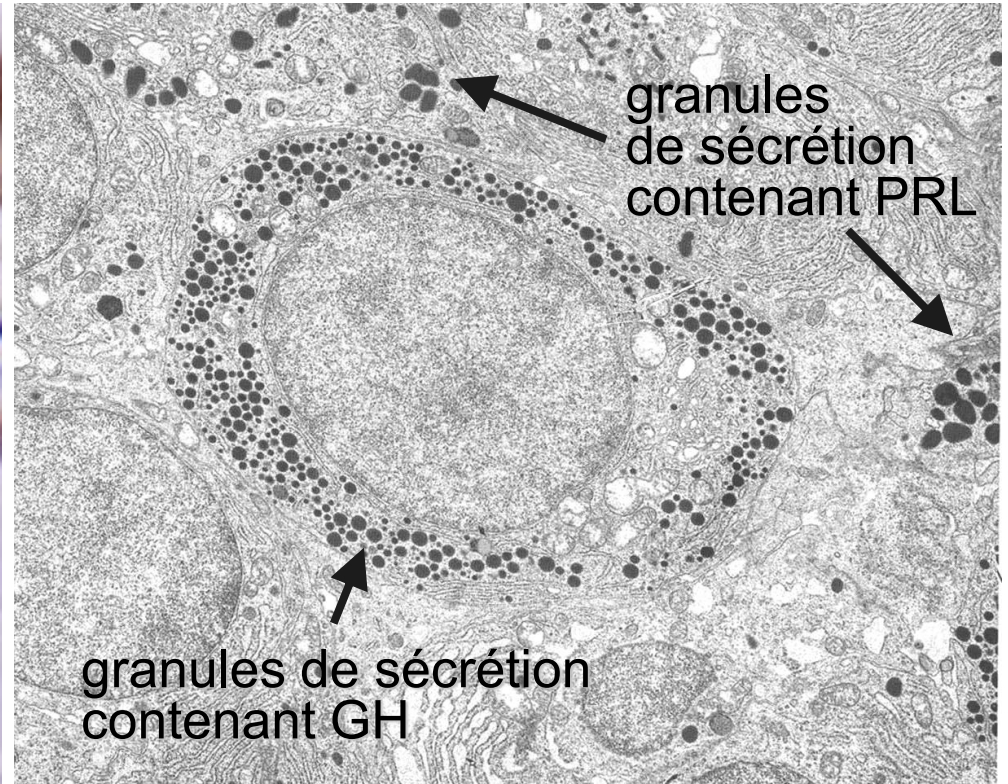
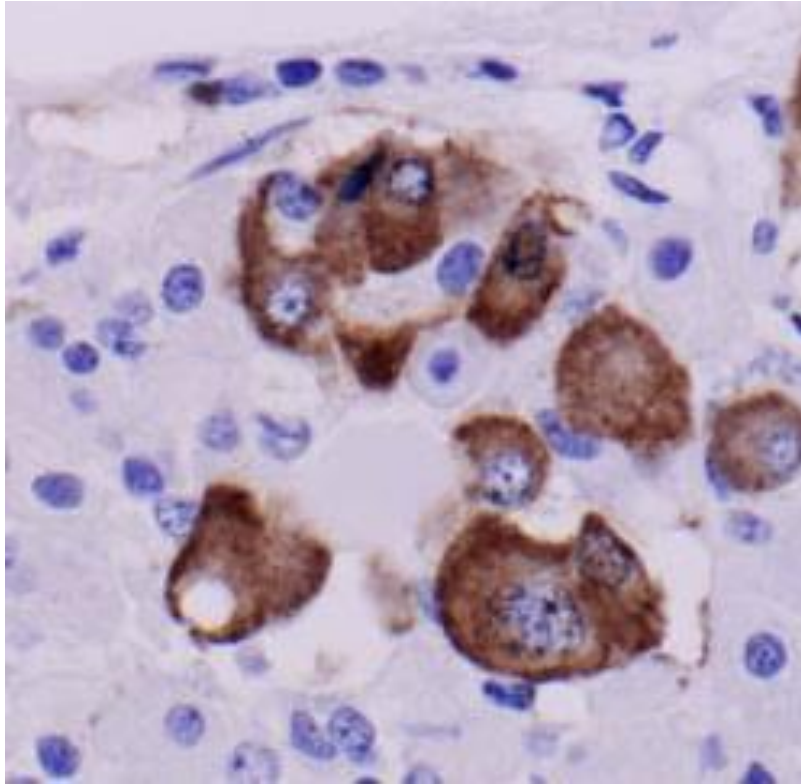
1. GH - Généralités et Structure



- Séquence en a.a. différente d'une espèce à l'autre
hGH= GH humaine
 - Structure en hélice (4), nécessaire à l'interaction fonctionnelle avec le récepteur
- Rq: récepteur couplé à une kinase cytoplasmique, JAK*



Cellules somatotropes



40 à 50% des cellules de l'hypophyse antérieure
même chez adulte

III. Hormones de croissance (GH)

Plan

1. Généralités et Structure
2. Fonction- Mode d'action - Effets :
 - *sur la croissance et développement*
 - *sur le métabolisme*
3. Contrôle et régulation de l'axe somatotrope
4. Pathologies : hypo versus hyper activité de l'axe somatotrope
- 5 . Résumé



- 2 rôles majeurs:

- effets sur la ***croissance postnatale***

- * os → croissance linéaire

- * autres organes

- ***effets métaboliques***

- * hormone anabolisante (*pour les protéines*)

- * hormone hyperglycémiante

- * hormone lipolytique

- organes cibles : ≈ tous les tissus de l'organisme

- modes d'action:

- **direct**

- **indirect, via IGF-1 («somatomédine»)**

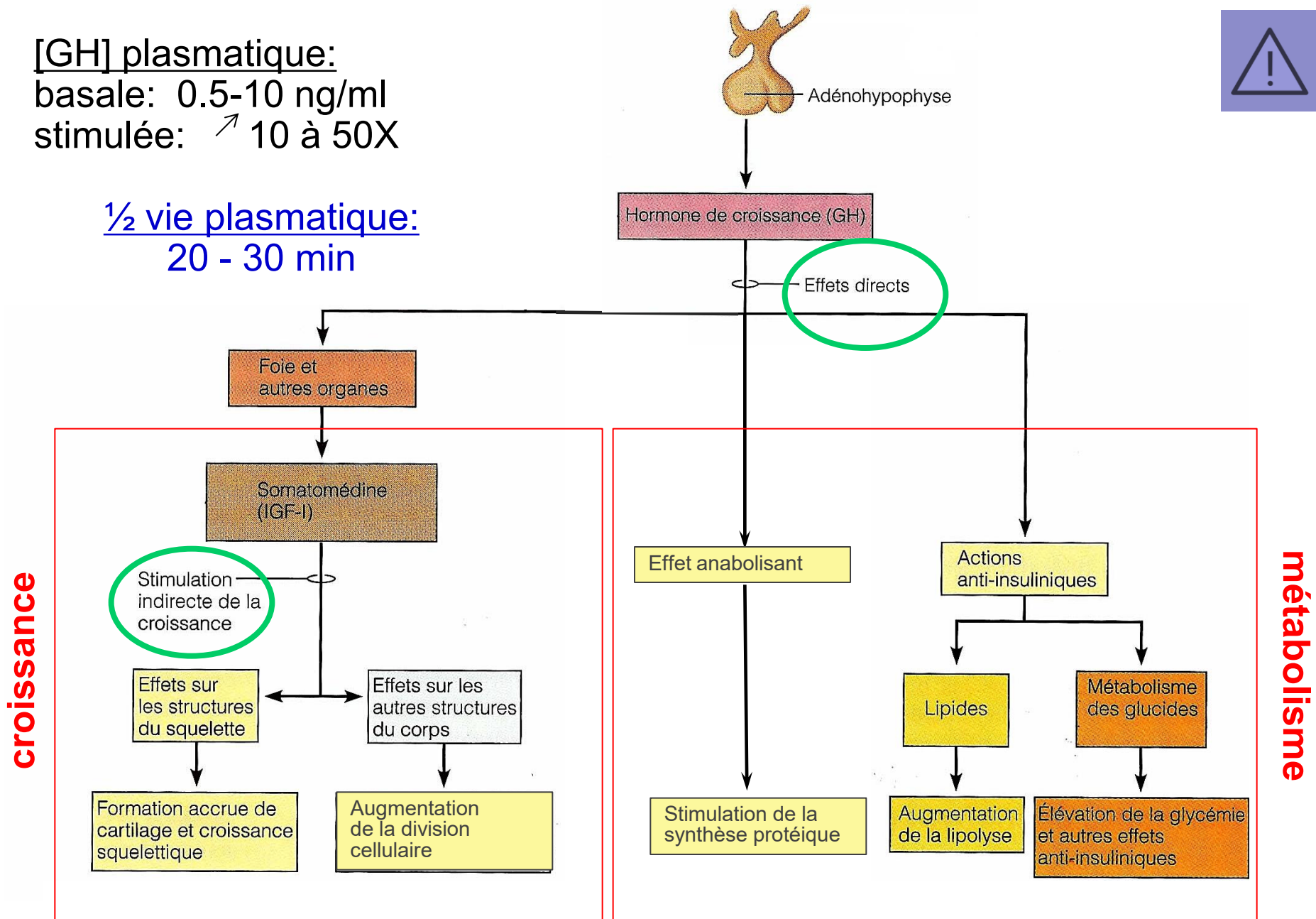
IGF-1 = insulin like growth factor, ↗ mitoses)

2. Fonction- Mode d'action - Effets

[GH] plasmatique:
basale: 0.5-10 ng/ml
stimulée: ↗ 10 à 50X



½ vie plasmatique:
20 - 30 min





effets directs (métaboliques)

GH + R_{GH} cellules cibles → effet

effets indirects (sur la croissance tissulaire)

1. dans le foie

GH + R_{GH} → IGF-1 libéré dans le sang **→ effet (endocrine)**

2. dans les autres tissus cibles

GH + R_{GH} → IGF-1 libéré localement **→ effet (paracrine)**

IGF-1 (insulin like growth factor) = effecteur de GH

- dans le sang, forme libre ⇒ ½ vie 10 min

forme liée (protéine IGF-BP) ⇒ ½ vie 12-15 h

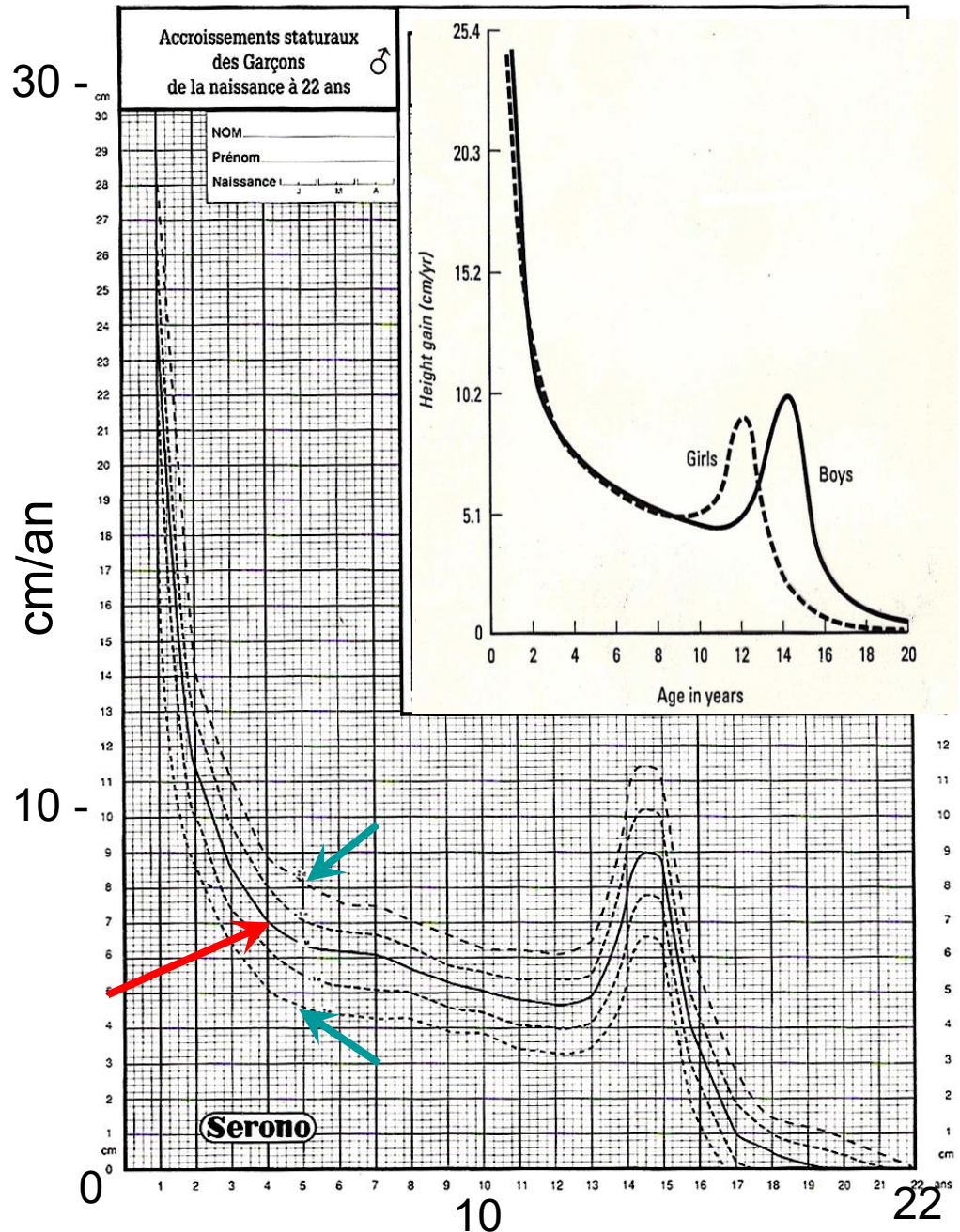
*Rq: récepteur : similaire à celui de l'insuline (hétérotétramère)
activité tyrosine kinase intrinsèque*

La croissance (linéaire)

2 périodes importantes

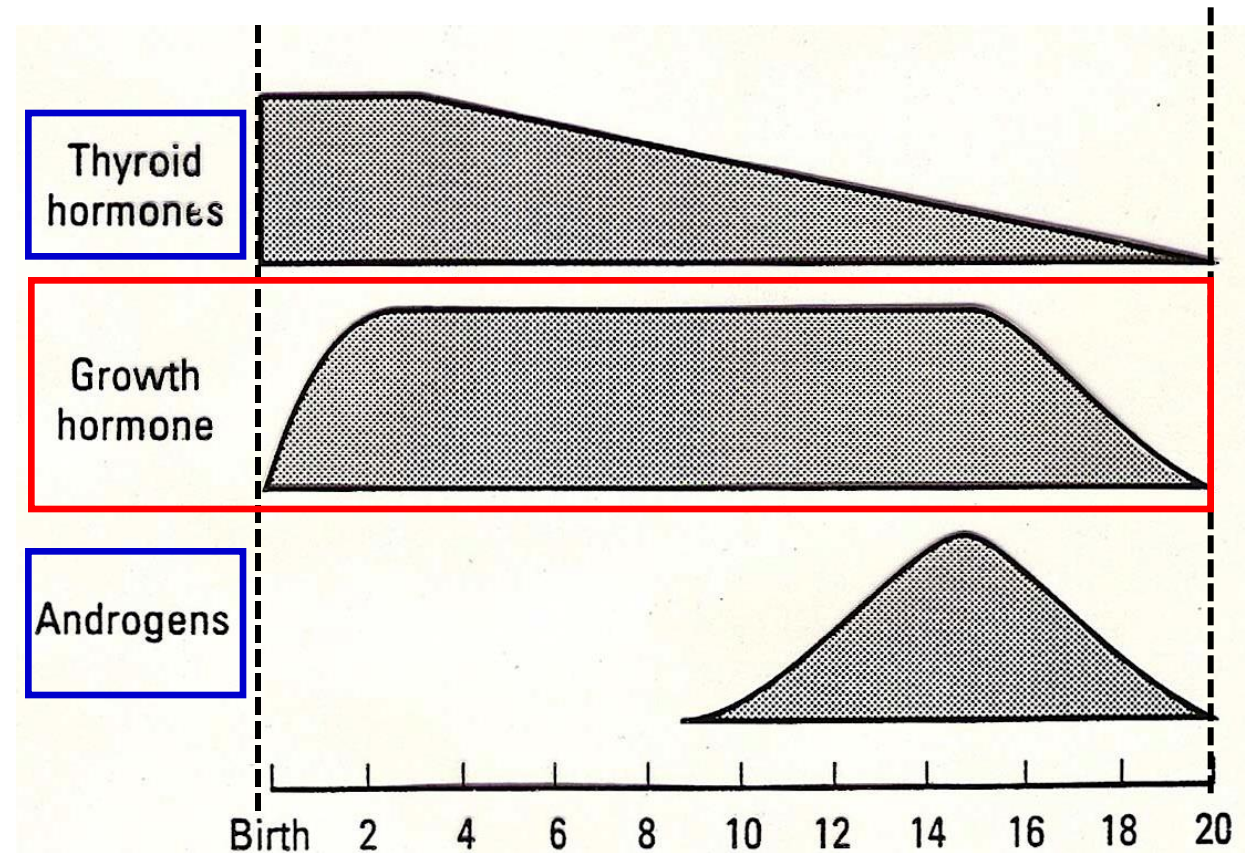
- * 0-2 ans
- * puberté

taille à la naissance \approx 50 cm

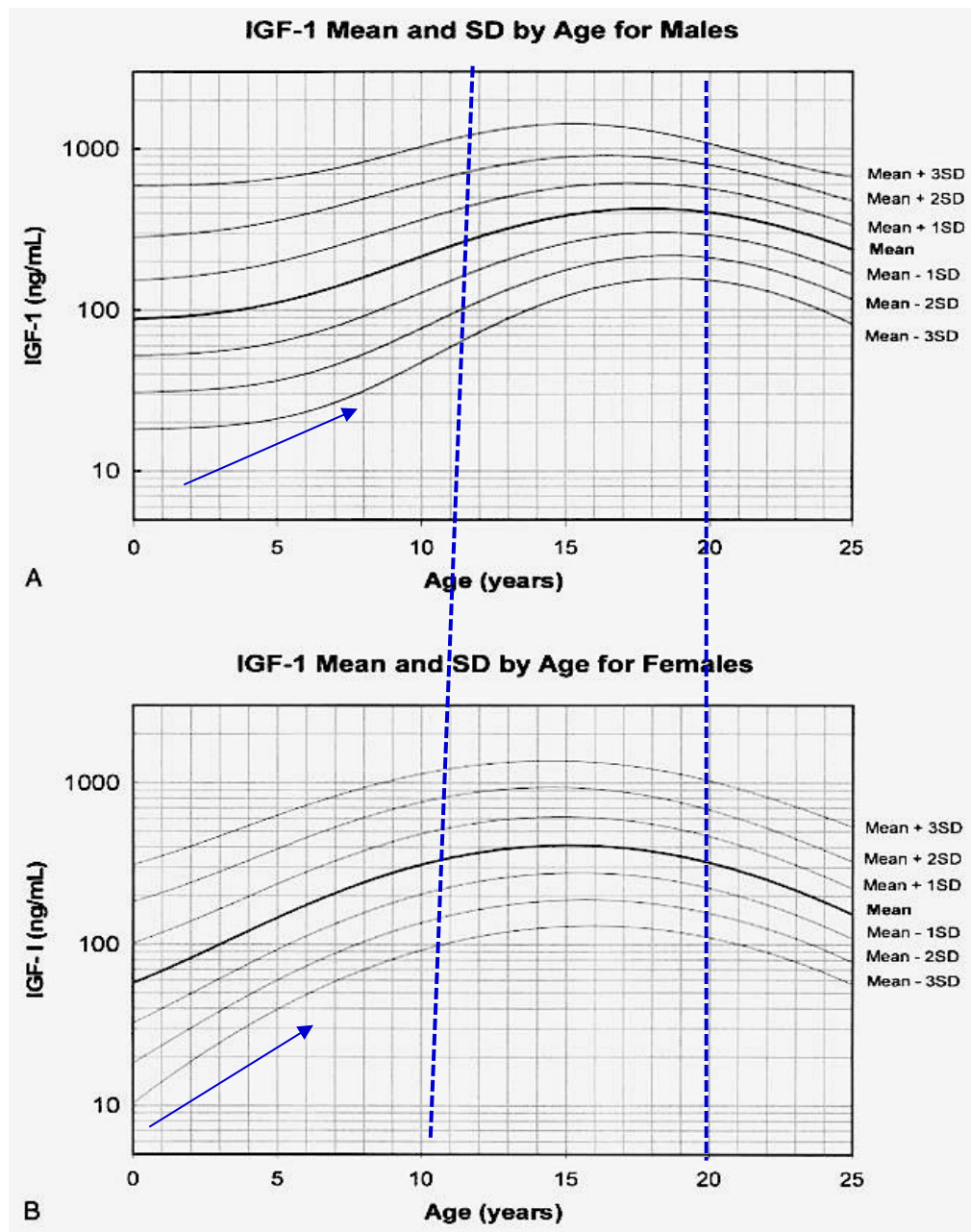


Principales hormones impliquées dans la régulation de la croissance de la naissance à l'âge adulte

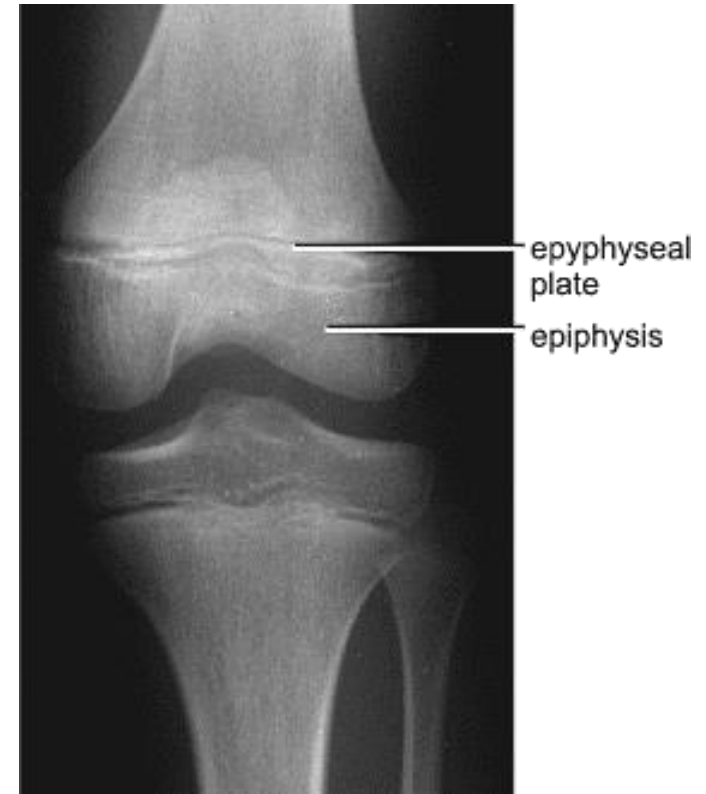
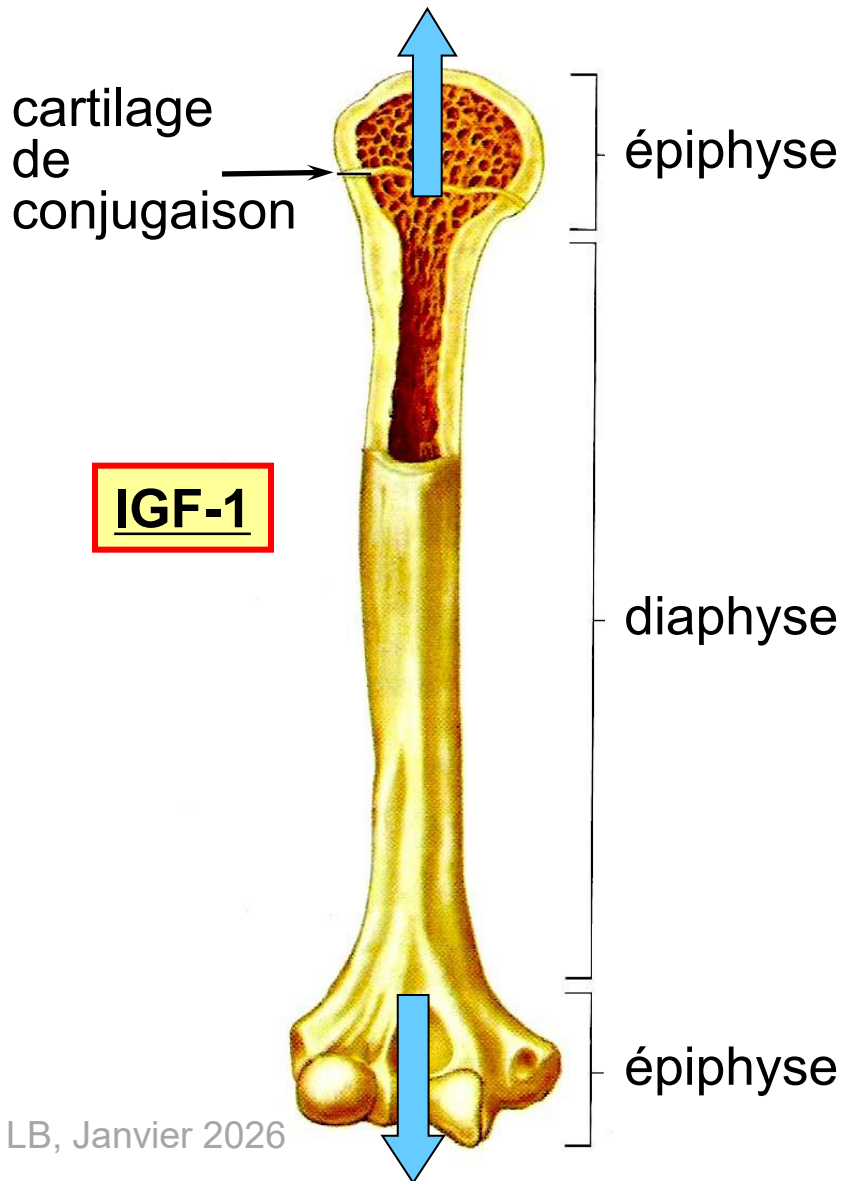
autres facteurs:
- génétiques
- environnementaux
(*nutritionnels*)



Concentration plasmatique de IGF-1



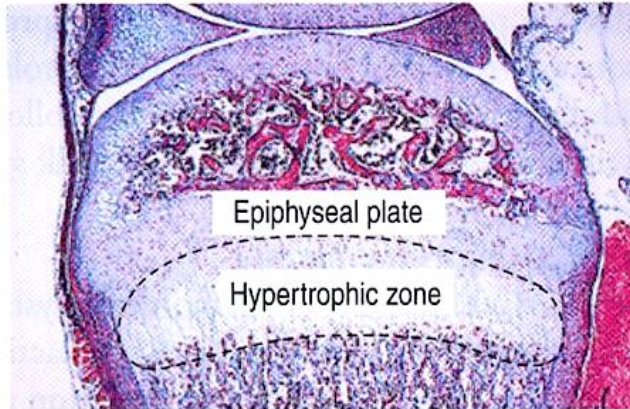
Effets de GH sur la croissance des os longs



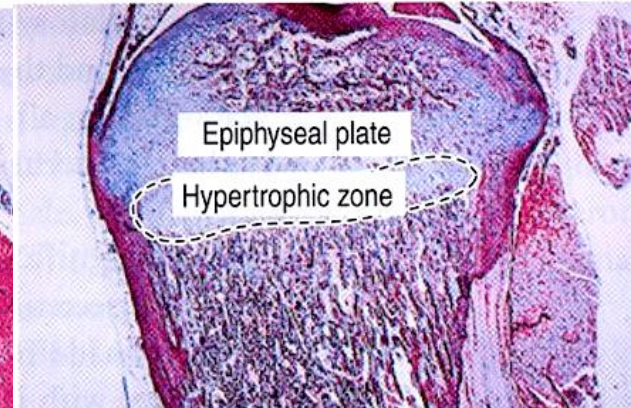
genou d'un enfant de 10 ans

Ossification d'un os long : role de IGF-1

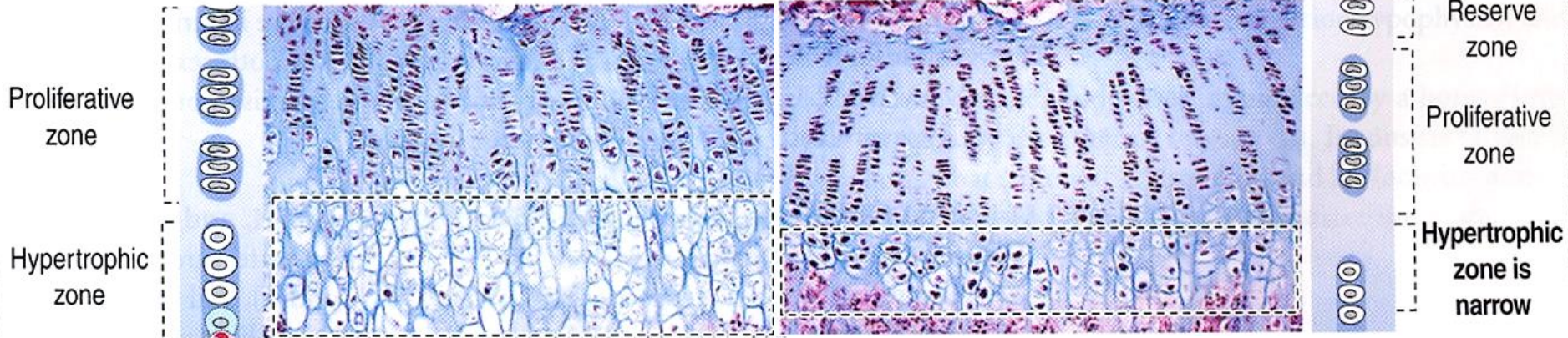
Ossification when IGF-1 is present



Ossification when IGF-1 is absent



Reduction in the width of the hypertrophic zone results in a 30% decrease in the longitudinal growth of bone.



Micrographs from Wang J, Zhou J, Bondy CA: IGF-1 promotes longitudinal bone growth by insulin-like actions augmenting chondrocyte hypertrophy. FASEB J 13:1985-1990,1999.



Effets de GH sur la croissance

- os** : stimule la prolifération et la différenciation des chondrocytes au niveau du cartilage de conjugaison (*indirect*)
- muscle** : stimule la différenciation et la prolifération des myoblastes (*indirect*)
- tous les tissus** : stimule la division cellulaire (*indirect*)
stimule la synthèse des protéines (*direct*)





Effets métaboliques de GH (*directs*)

Organes cibles principaux: muscle squelettique, foie, tissu adipeux

Hormone anabolisante (Protéines)

- ➔ entrée des acides aminés dans les cellules
- ➔ synthèse protéique
- ➔ protéolyse

Hormone lipolytique

- ➔ dégradation des triglycérides \Rightarrow acides gras libres + glycérol

Hormone hyperglycémiant (*effets « anti-insuliniques »*)

- ➔ sensibilité à l'insuline \Rightarrow ➔ entrée de glucose dans les cellules
- ➔ néoglucogenèse hépatique (*pas d'effet sur la glycogénolyse*)

Effet global sur le métabolisme énergétique:

- utilisation préférentielle des lipides comme source d'énergie
- conservation des hydrates de carbone et des protéines

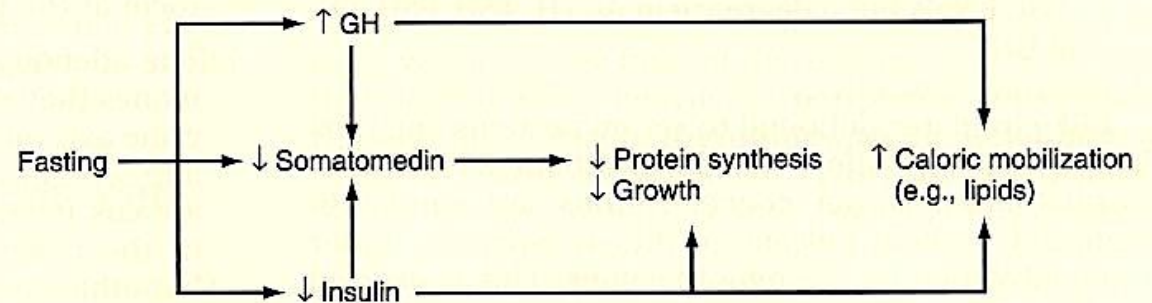
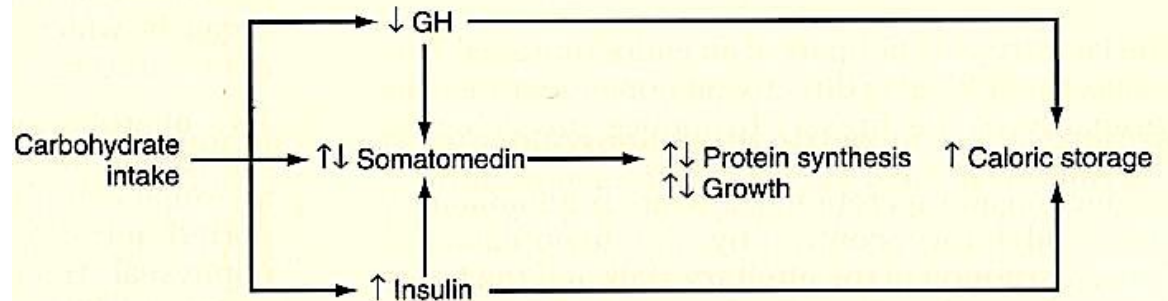
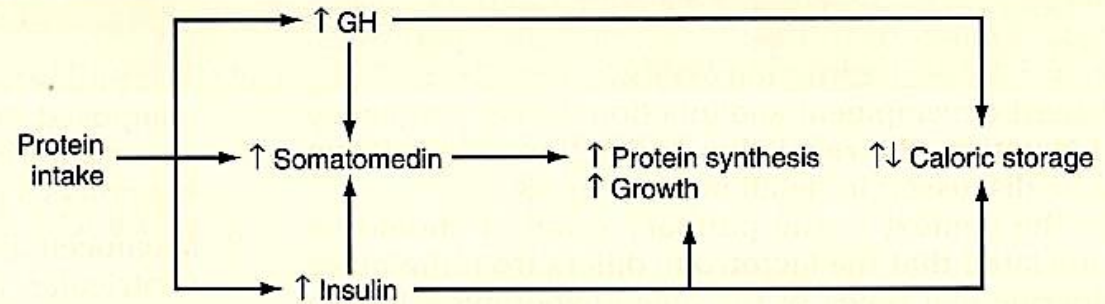
Effets conjugués des 2 hormones anaboliques, (GH et insuline) en fonction du régime alimentaire:

1. équilibré

2. riche en glucides /pauvre en P

3. jeûne prolongé

- l'insuline stimule IGF-1 directement
- GH ne peut stimuler IGF-1 qu'en présence d'insuline



↑ Increase
 ↓ Decrease
 ↑↓ No significant change

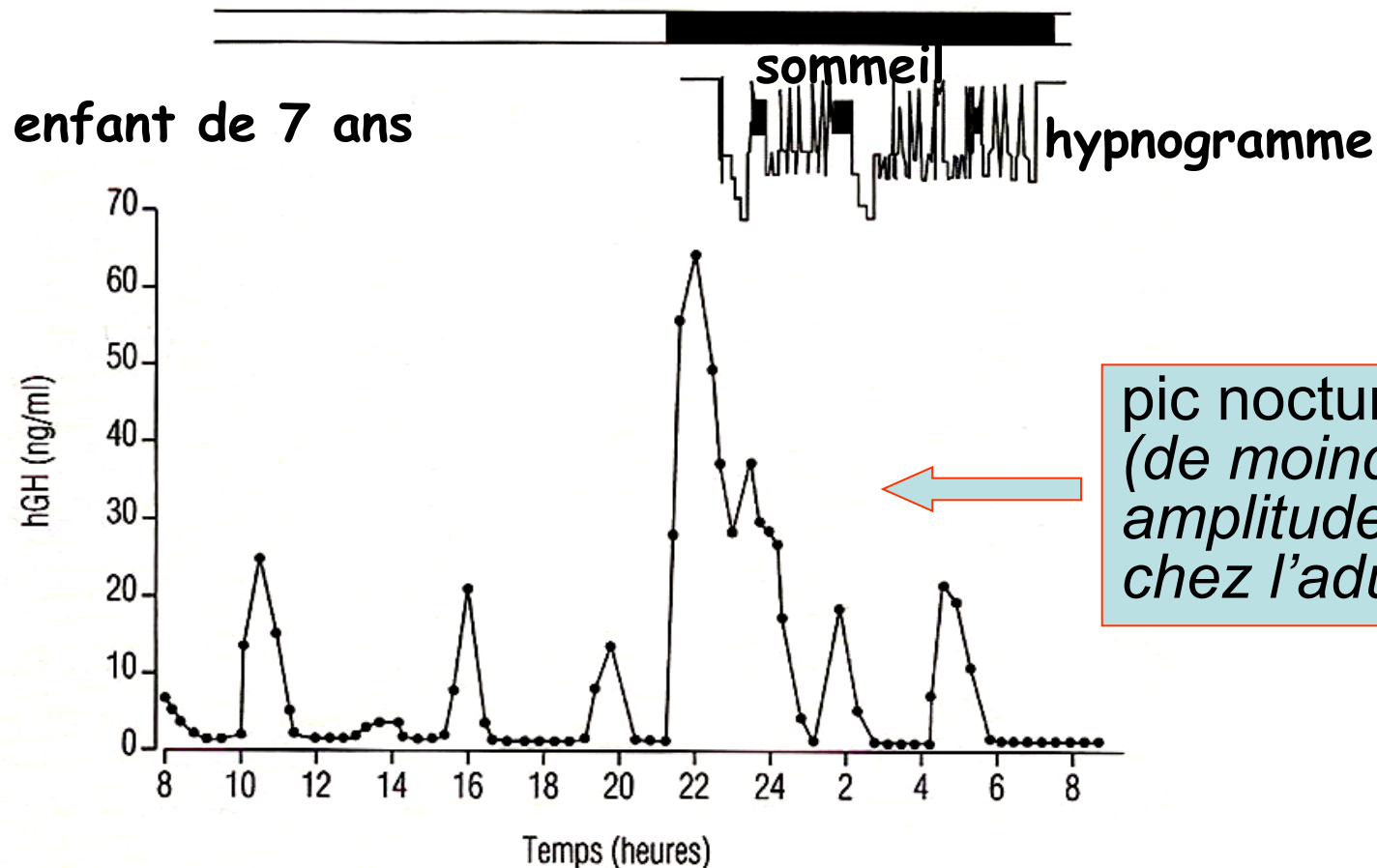


III. Hormones de croissance (GH)

Plan

1. Généralités et Structure
2. Fonction- Mode d'action - Effets :
 - *sur la croissance et développement*
 - *sur le métabolisme*
3. Contrôle et régulation de l'axe somatotrope
4. Pathologies : hypo versus hyper activité de l'axe somatotrope
- 5 . Résumé

Pattern de sécrétion de GH

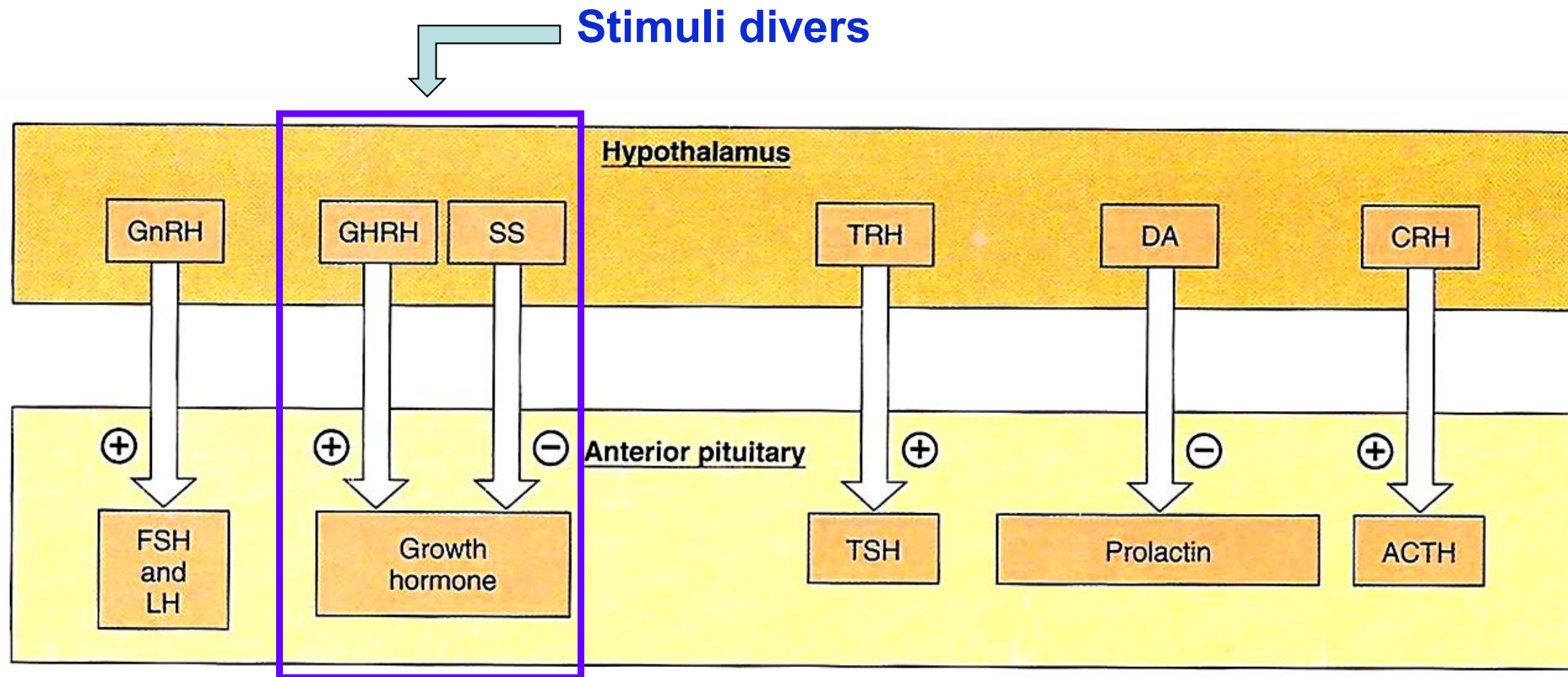


- sécrétion pulsatile (*10 pulses/jour*) : *rythme ultradien*
- rythme circadien/homeostatique: pic nocturne 1-2h après l'endormissement (*sommeil profond*)

Hormones hypophysiotropes

TRH, <i>(thyrotropin-releasing hormone)</i>	peptide (3 aa), stimule TSH
GnRH, <i>(gonadotropin-releasing hormone)</i>	peptide (10 aa), stimule FSH et LH
CRH, <i>(corticotropin-releasing hormone)</i>	peptide (41 aa), stimule ACTH
GHRH, <i>(growth hormone-releasing hormone)</i>	peptide (49 aa), stimule GH
somatostatine (SS), <i>(growth hormone-inhibiting hormone)</i>	peptide (14 aa), inhibe GH
dopamine (DA), <i>(prolactin-inhibiting hormone)</i>	catécholamine, inhibe PRL

Régulation de la sécrétion de GH par 2 hormones hypophysiotropes



Rq : Récepteur de GHRH: G_s , \nearrow cAMP

Récepteur de somatostatine: G_i , \searrow cAMP

Facteurs influençant la sécrétion de GH

Stimulation de GH

- ↘ glycémie
- ↘ acides gras libres
- ↗ acides aminés
- ★ exercice
- ★ jeûne prolongé *

- sommeil
- stress aigu

- puberté (autres H)

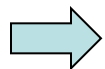
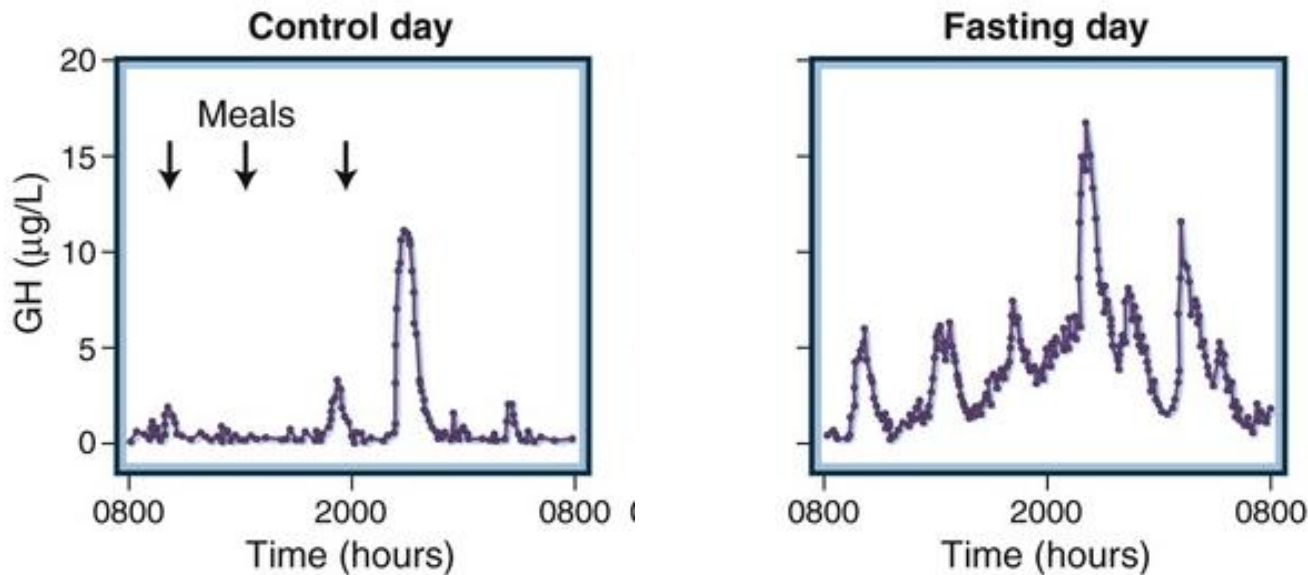
Inhibition de GH

- ↗ glycémie
- ↗ acides gras libres
- ↘ acides aminés
- ★ obésité

- sénescence



Facteurs influençant la sécrétion de GH : ex du jeûne *

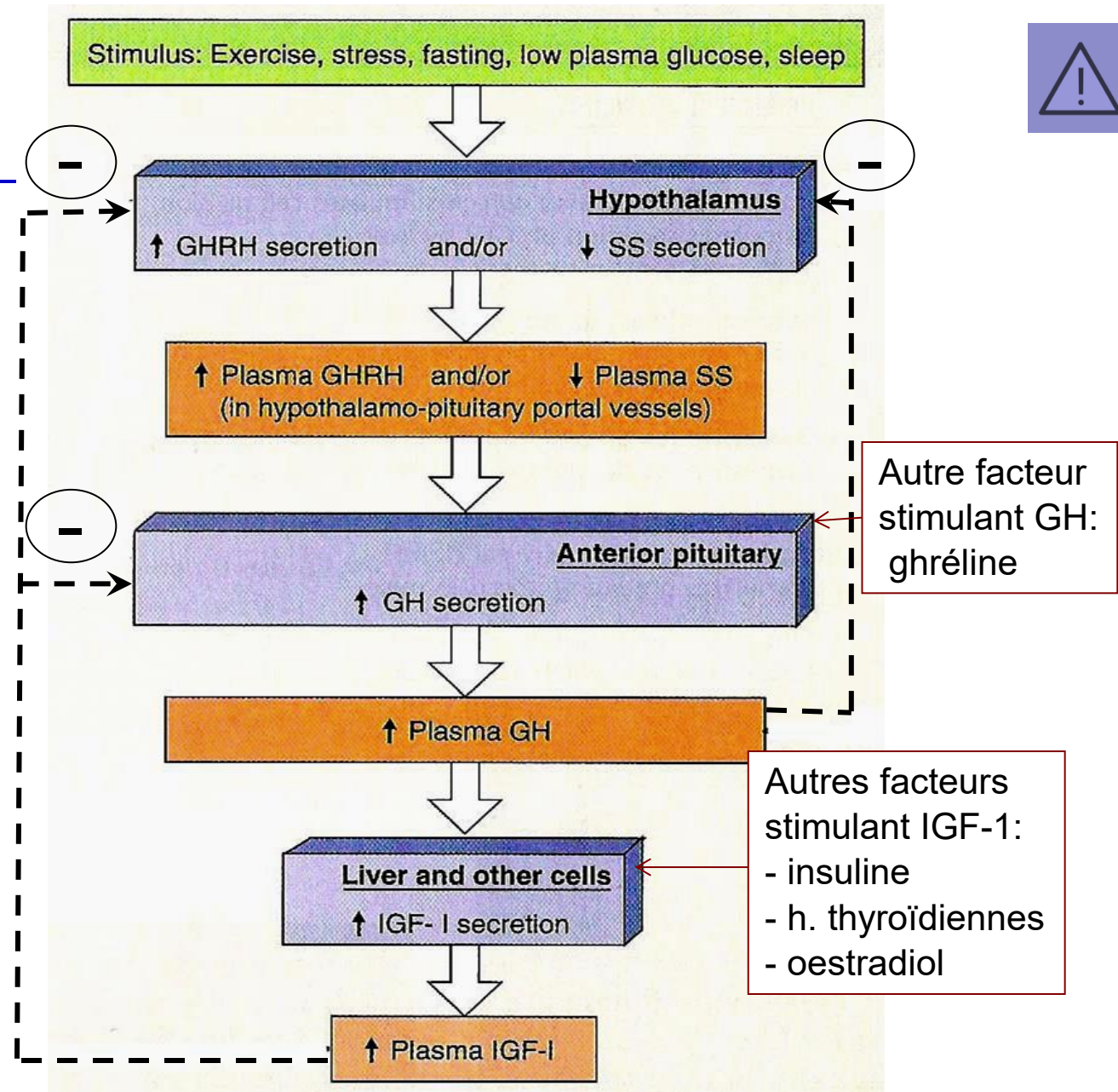


Augmentation de la sécrétion de GH après un jeûne

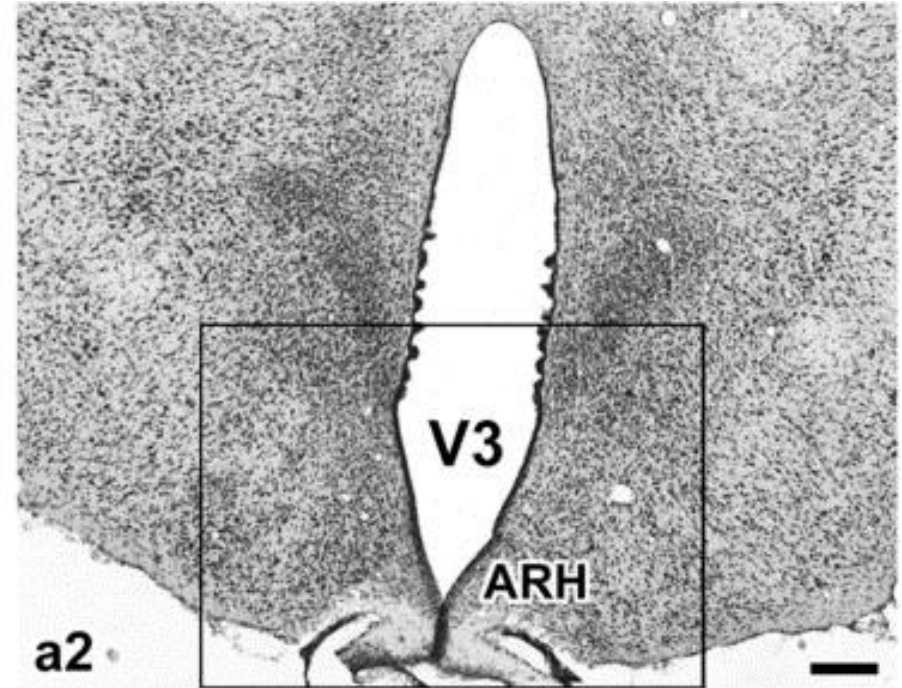
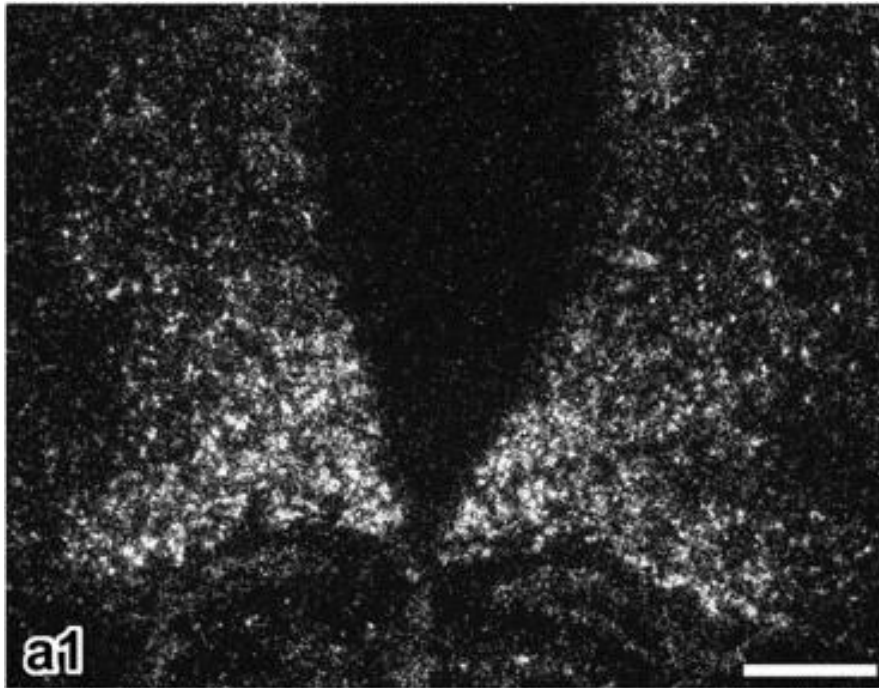
Régulation de la sécrétion de GH:

rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-Hypophysaire:

- de IGF1 (*boucle longue*)
- de GH (*boucle courte*)



Récepteurs de GH dans le noyau arqué



*(visualisés par liaison d'un ligand radiomarqué)
(pas de barrière hémato-encéphalique dans cette région)*



Kastrup et al., Neuroscience 130, 419-425, 2005

III. Hormones de croissance (GH)

Plan

1. Généralités et Structure
2. Fonction- Mode d'action - Effets :
 - *sur la croissance et développement*
 - *sur le métabolisme*
3. Contrôle et régulation de l'axe somatotrope
4. Pathologies : hypo versus hyper activité de l'axe somatotrope
- 5 . Résumé



Avant la puberté:

- déficit en GH ou en IGF-1 \Rightarrow nanisme
- récepteurs de GH défectueux \Rightarrow nanisme (syndrome de Laron)
- excès de GH \Rightarrow gigantisme

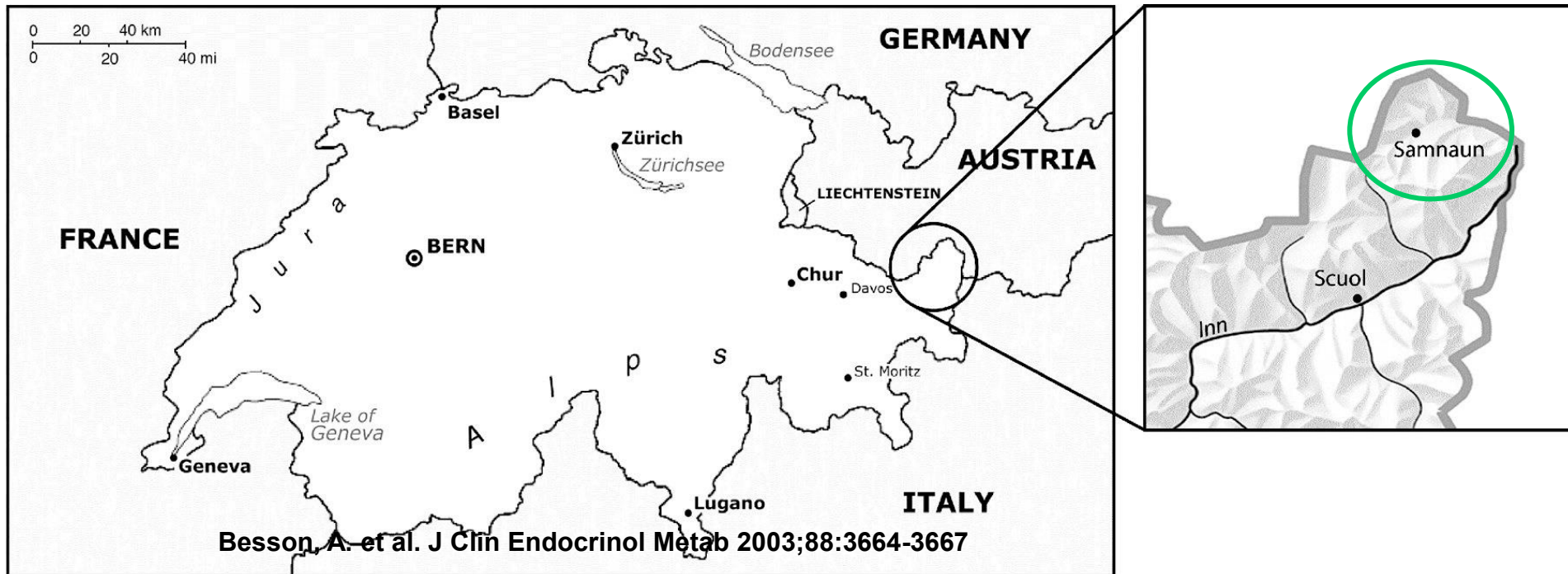
Chez l'adulte:

- excès \Rightarrow acromégalie
- déficit \Rightarrow rapport graisse/muscle augmenté
faiblesse musculaire, fatigue

Traitements possibles:

- hyposécrétion de GH (d'origine hypophysaire ou hypothalamique)
administration de GH (hGH recombinante)
- résistance à GH (récepteurs de GH défectueux)
administration de IGF-1
- hypersécrétion de GH (\leftarrow adénome hypophysaire sécrétant)
**résection de l'adénome,*
**administration de somatostatine*

Nanisme: les « petits hommes » de Samnaun



Les « petits hommes » de Samnaun nanisme \Leftarrow déficit en GH



- 11 enfants nés entre 1873 et 1892, vallée de Samnaun, Grisons (dernier d'entre eux mort en 1959)
 - croissance terminée à l'âge de 3 ans
 - taille inférieure à 1 mètre, morphologie proportionnée
 - étude génétique en 2003 \Rightarrow gène de GH défectueux (délétion)
 - hétérozygotes=taille normale; homozygotes=nanisme
- (longévité inférieure de 13 (σ) à 28 ans (ρ)/ reste de la population)*

Groupe Médecine & Hygiène (2010) : revmed.ch

Les nains de Samnaun, ou la vie sans hormone de croissance

Article de J.-L. Vonnez

La vallée grisonne de Samnaun, à l'extrémité orientale de la Suisse, ne se distingue pas uniquement par son régime douanier particulier, qui s'explique par le fait qu'elle n'est accessible qu'en passant par l'Autriche. A la fin du XIXe siècle et au début du XXe siècle, la petite station de Samnaun a attiré des touristes pour une autre raison : la population comptait plusieurs nains nés de familles différentes, de morphologie proportionnée et intégrés à la communauté, mais d'une taille d'un mètre à peine. La revue du Fonds national scientifique, Horizons, relatait en septembre comment des chercheurs de l'Hôpital de l'Ile, à Berne, sont parvenus à élucider les causes de ce nanisme, avec le concours du médecin, de l'instituteur et des habitants du village.

Primus Mullis, directeur de la division pédiatrique d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme de l'hôpital bernois, ainsi qu'Amélie Besson, doctorante, ont analysé les gènes de l'hormone de croissance et de son récepteur parmi les descendants actuels des familles touchées. L'instituteur et historien local Arthur Jenal a établi la généalogie des familles grâce aux registres paroissiaux. Avec l'approbation des autorités – et des intéressés – le médecin du village Rudolf Horn s'est chargé du prélèvement des échantillons sanguins nécessaires à l'analyse.

Absence radicale d'hormone

Les résultats montrent que les nains de Samnaun ne souffraient pas d'une forme de résistance à l'hormone de croissance, le Syndrome de Laron, comme on l'avait cru sur la foi d'un diagnostic posé un jour par un médecin allemand. En effet, le gène du récepteur de l'hormone ne présente aucune anomalie parmi la population de la vallée. En revanche, on trouve chez une partie des descendants une importante délétion dans le gène de l'hormone elle-même. Les nains de Samnaun souffraient donc d'une déficience radicale en hormone de croissance. Une occasion rarissime, du point de vue de la recherche, d'observer les conséquences à long terme d'un tel déficit, en l'absence de tout traitement.

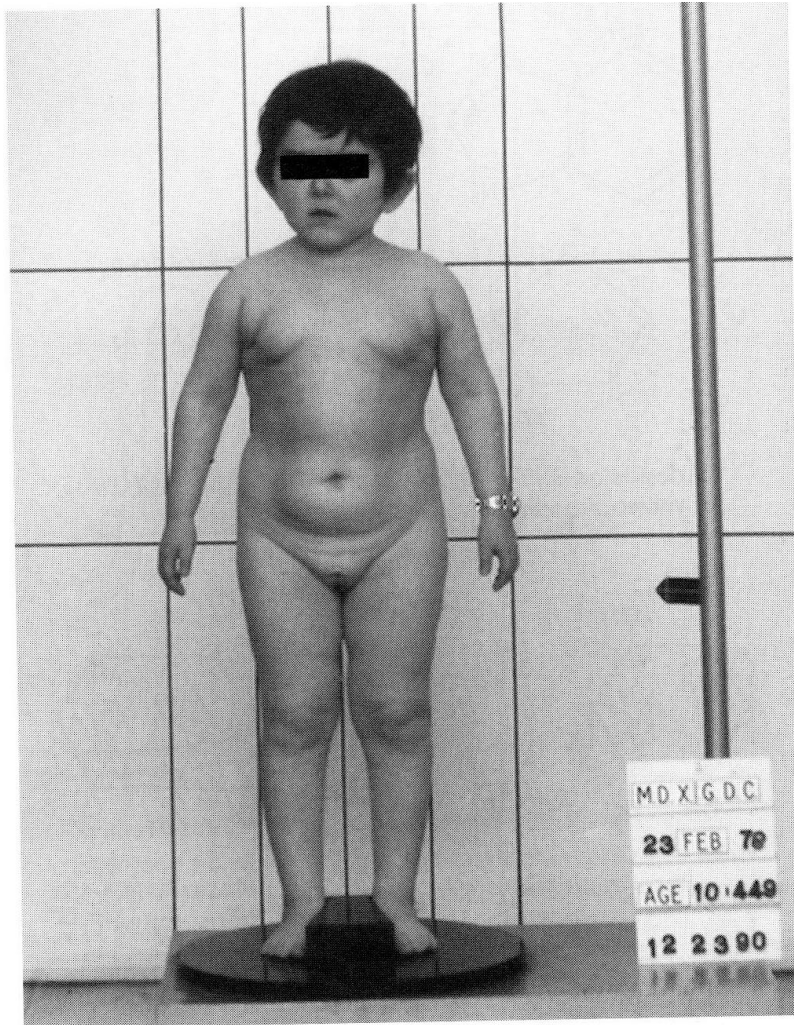
Car les données actuelles sur la relation entre longévité et l'hormone de croissance sont contradictoires. Chez la souris, la déficience ou la résistance à l'hormone semble augmenter la durée de vie. Chez l'homme, les déficiences seraient associées à un risque cardiovasculaire plus important. Mais on observe également des sujets résistants et déficients qui atteignent un âge avancé, voire supérieur à la moyenne.

Les femmes naines mouraient

28 ans plus tôt

Les chercheurs ont recensé 11 cas de nanisme à Samnaun (5 femmes et 6 hommes). Ils ont constaté que l'espérance de vie des nains était nettement moindre que celle de leurs frères et sœurs de taille normale ou de leurs concitoyens, la différence atteignant 28 ans pour les femmes et 13 ans pour les hommes ([The Journal of Clinical Endocrinology 2003 ; 88 : 3664-7](#)). Les causes de décès, en revanche, ne semblent pas différentes. Ce qui permet de supposer que l'absence d'hormone ne provoque pas de pathologie spécifique, mais favorise un vieillissement précoce.

Résistance à GH (syndrome de Laron)



âge, 10 ans

taille, 95 cm (normale \cong 135cm)

obésité modérée

$[GH]_{\text{plasmatique}}$ = élevée

$[IGF-1]_{\text{plasmatique}}$ = indétectable

cause: mutation du gène codant pour le récepteur de GH \Rightarrow insensibilité à GH

Gigantisme

Robert Wadlow (1918-1940), taille 2m71, hyperplasie hypophysaire



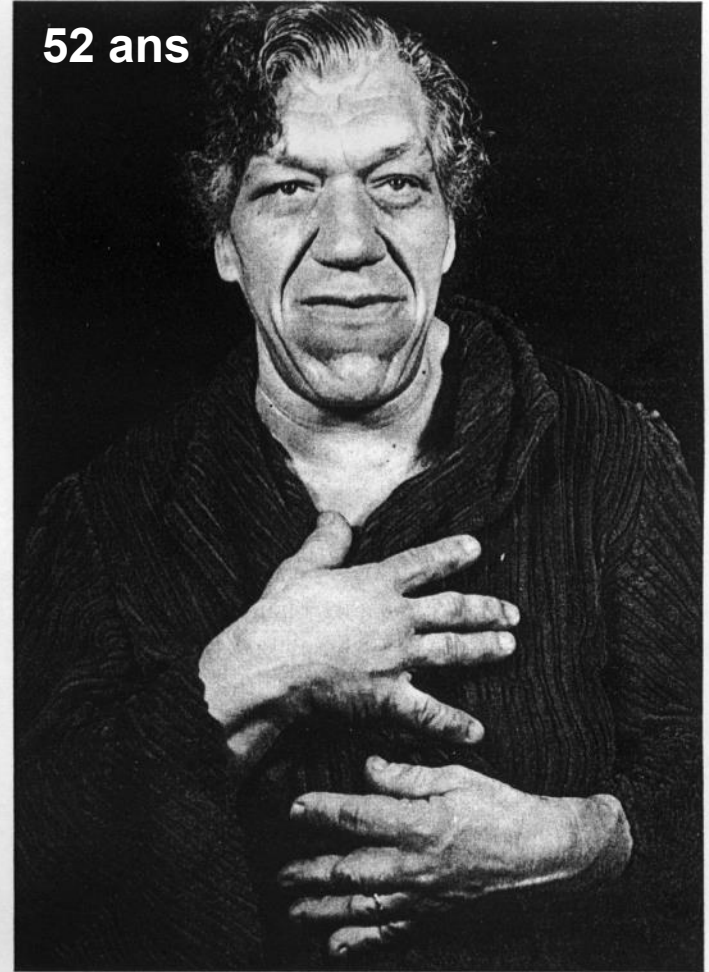
Acromégalie

*croissance du
cartilage et de la
matrice osseuse*

16 ans



52 ans



33 ans



Acromegaly

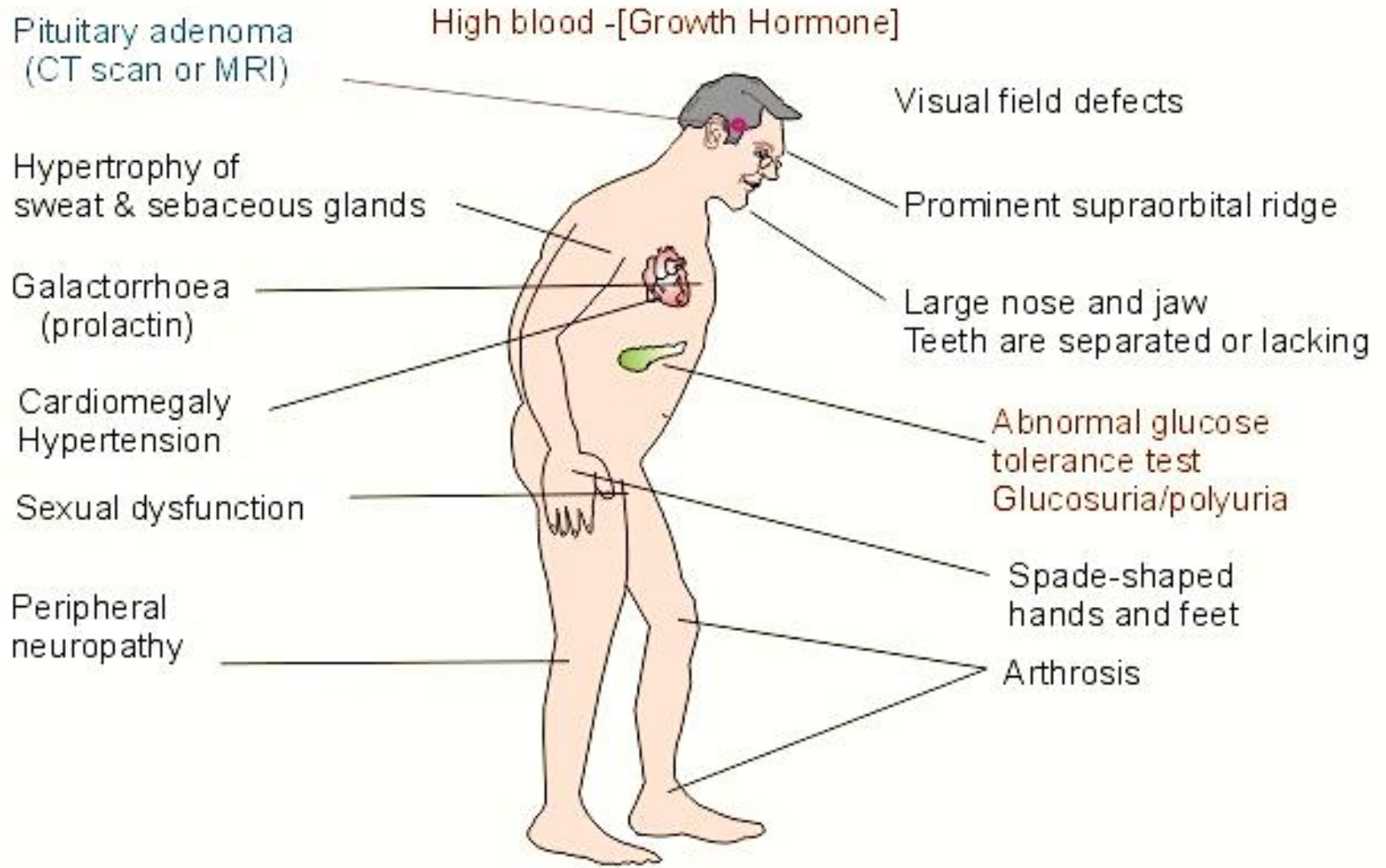


Fig. 30-7

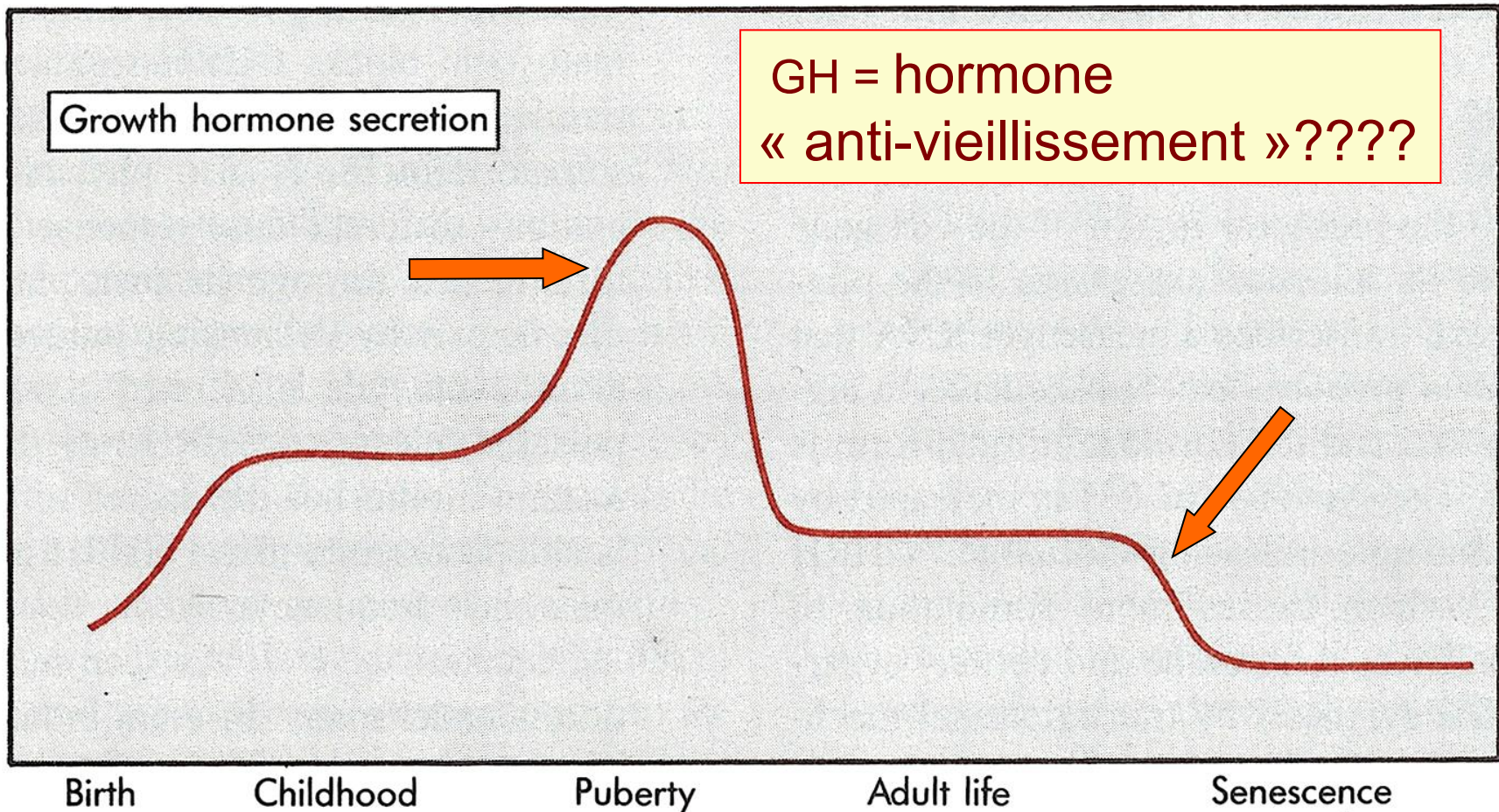
III. Hormones de croissance (GH)

Plan

1. Généralités et Structure
2. Fonction- Mode d'action - Effets :
 - *sur la croissance et développement*
 - *sur le métabolisme*
3. Contrôle et régulation de l'axe somatotrope
4. Pathologies : hypo versus hyper activité de l'axe somatotrope
- 5 . Résumé

- GH hormone polypeptidique sécrétée par l'hypophyse antérieure
- agit sur tous les tissus de l'organisme
- stimule la croissance par effet indirect direct via IGF1 (action paracrine ou endocrine) de tous les organes et plus particulièrement celle des os longs pendant le développement post natal
- hormone anabolisante pour les P, stimule leur synthèse
- hormone hyperglycémiante (effets « anti-insuliniques »)
 - * inhibe l'effet stimulant de l'insuline sur l'entrée de glucose dans les cellules
 - * stimule la synthèse de glucose par le foie (néoglucogenèse)
 - * *(pas d'effet sur la glycogénolyse)*
- hormone lipolytique
- sécrétion de GH dépend de 2 H hypothysiotropes : GHRH (+) et SS (-)
- sécrétion circadienne/homéostatique et ultradienne (pulsatile)
- Pathologies associées différentes si elles surviennent pendant l'enfance ou à l'âge adulte

Sécrétion de GH au cours de la vie

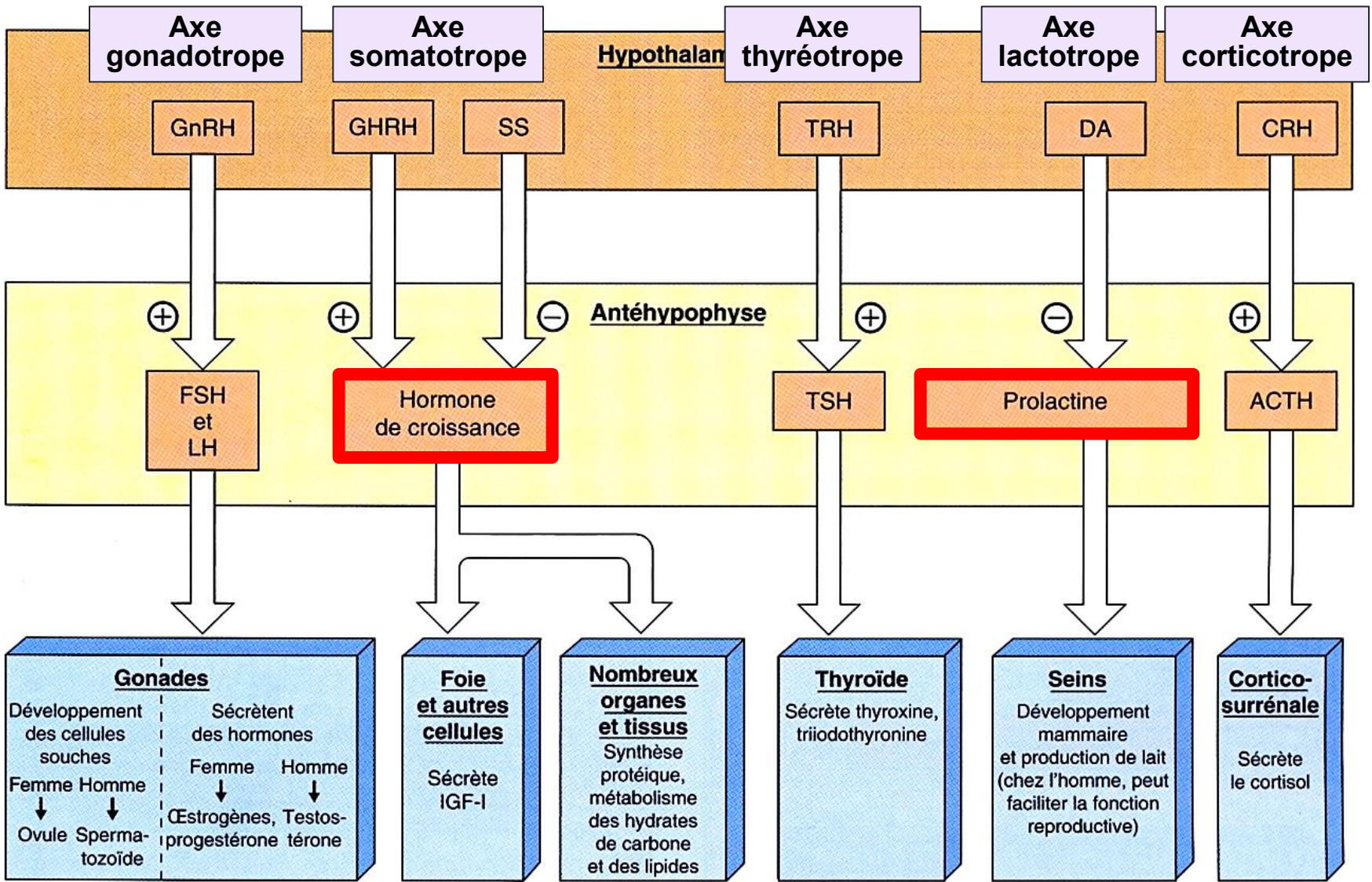


■ **Fig. 48-19** Lifetime pattern of growth hormone (GH) secretion. GH levels are higher in children than adults with a peak period during puberty. GH secretion declines with aging.

III. Prolactine (PRL)

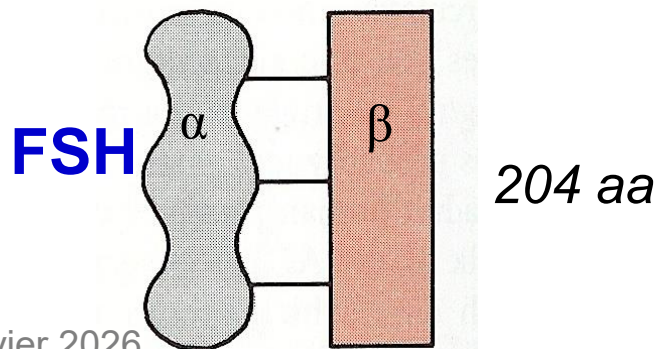
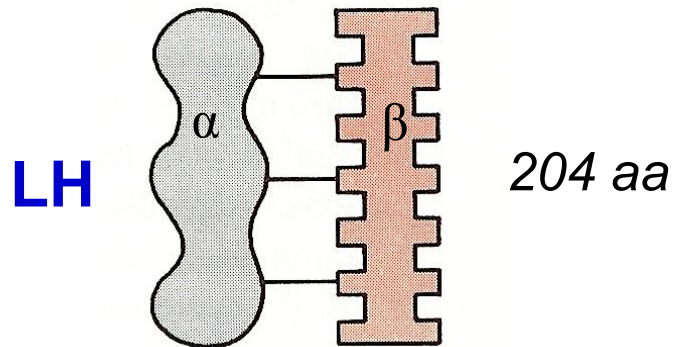
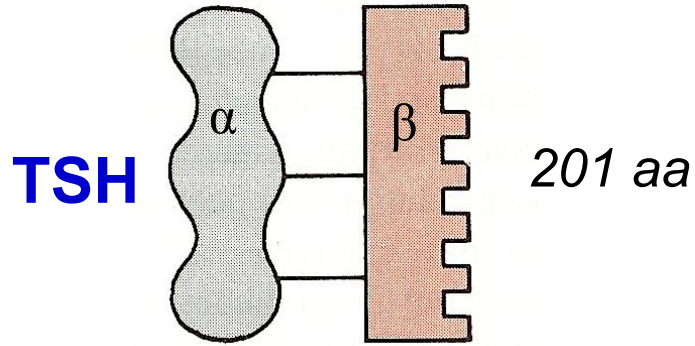
Plan

1. Généralités – Structure -rythme
2. Fonction de production du lait- Mode d'action - Régulation
3. Pathologies : hypo versus hyper activité de l'axe lactotrope
- 4 . Résumé



2 sous-unités

une seule chaîne polypeptidique



homologie
= 48% a.a.

GH

191 aa

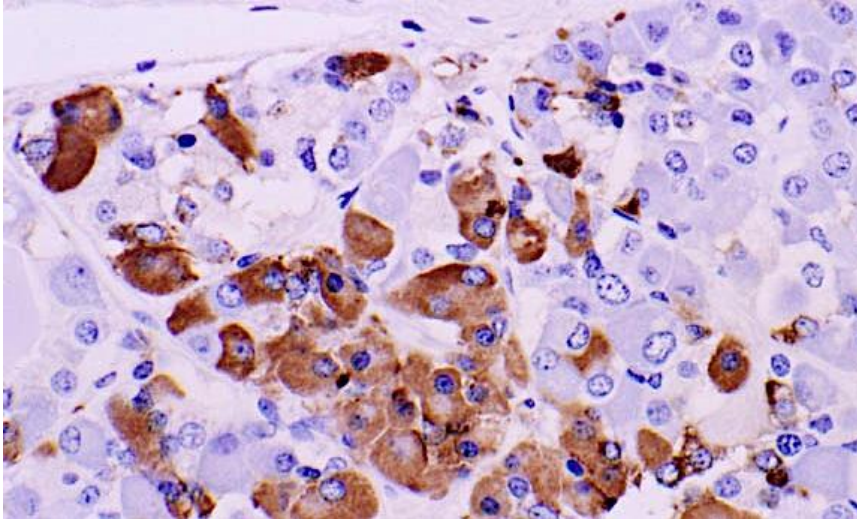
PRL

199 aa

ACTH

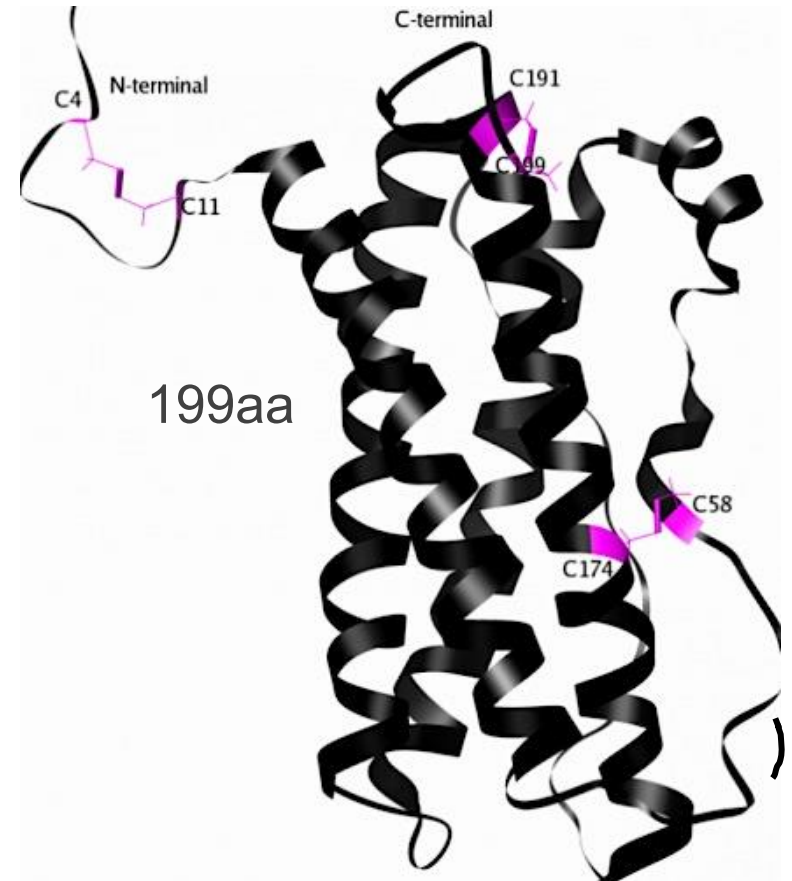
39aa

La prolactine (PRL)



Cellules lactotropes:

- 10 à 25% des cellules de l'hypophyse antérieure (dans les 2 sexes)
- nombre et taille ↗ pendant la grossesse et la lactation



structure en hélice (4)

(récepteur: couplé à une kinase cytoplasmatique, JAK)

- [PRL]plasmaticque basale: \approx 10 ng/ml
(dans les 2 sexes)
 $\frac{1}{2}$ vie : 20 - 30min
- sécrétion stimulée pendant
 - la grossesse
 - la lactation
 - le sommeil, le stress (rôle?)
 - l'orgasme
- organes cibles :
 - la glande mammaire
 - *autres?*
- fonctions:
 - **stimule la lactogénèse**
 - *autres?*



III. Prolactine (PRL)

Plan

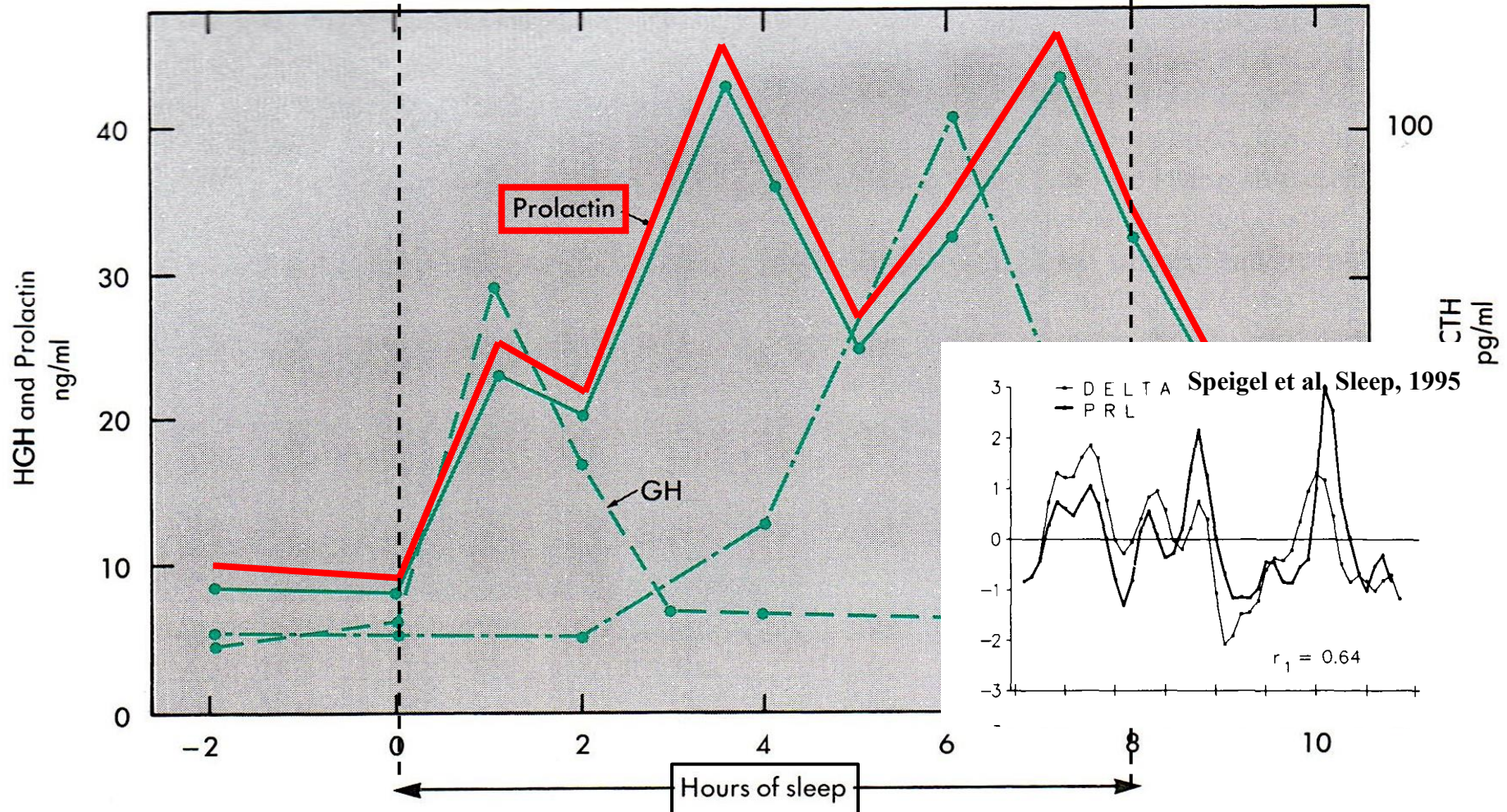
1. Généralités – Structure -rythme

2. Fonction de production du lait- Mode d'action -
Régulation

3. Pathologies : hypo versus hyper activité de l'axe
lactotrope

4 . Résumé

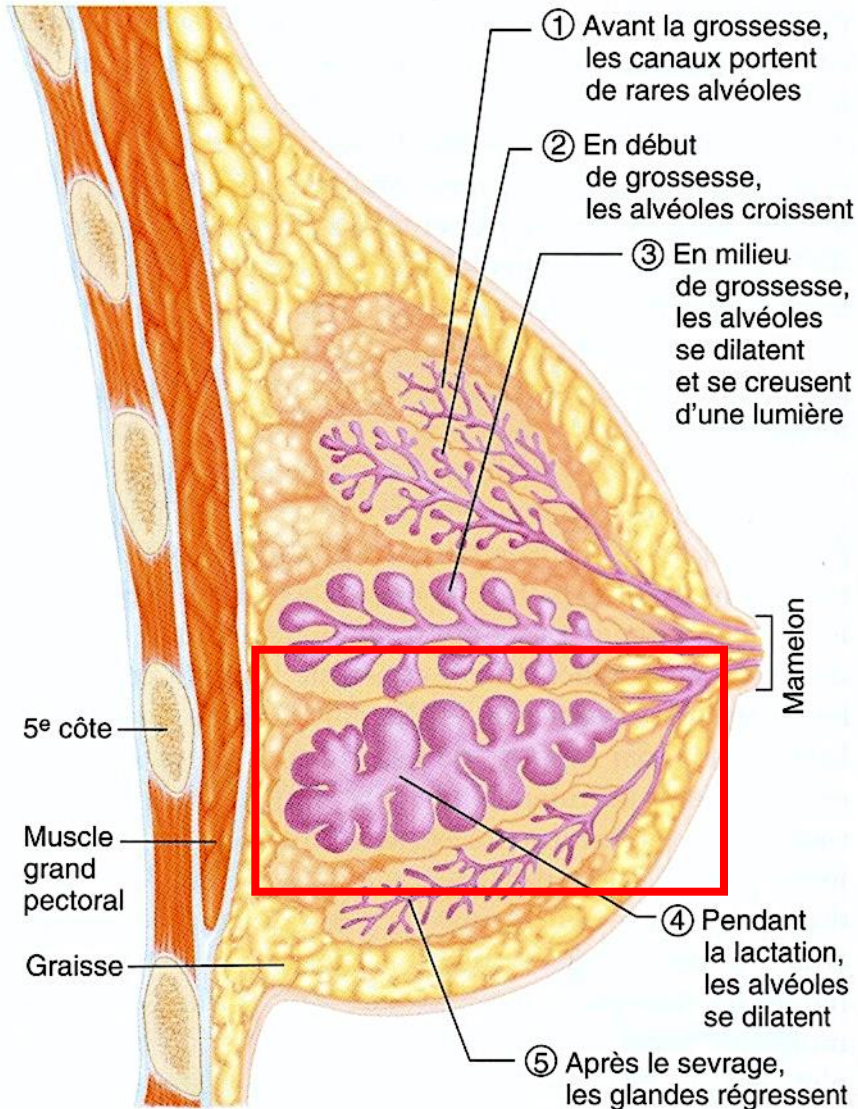
Rythme de la sécrétion de PRL : circadien/homéostatique



■ **Fig. 43-10** Nocturnal release of ACTH, growth hormone (GH), and prolactin. Note the distinctive pattern for each hormone. (From Takahashi Y et al: *J Clin Invest* 47:2079, 1968; Berson SA et al: *J Clin Invest* 47:2725, 1968; and Sassin JF et al: *Science* 177:1205, 1972.)

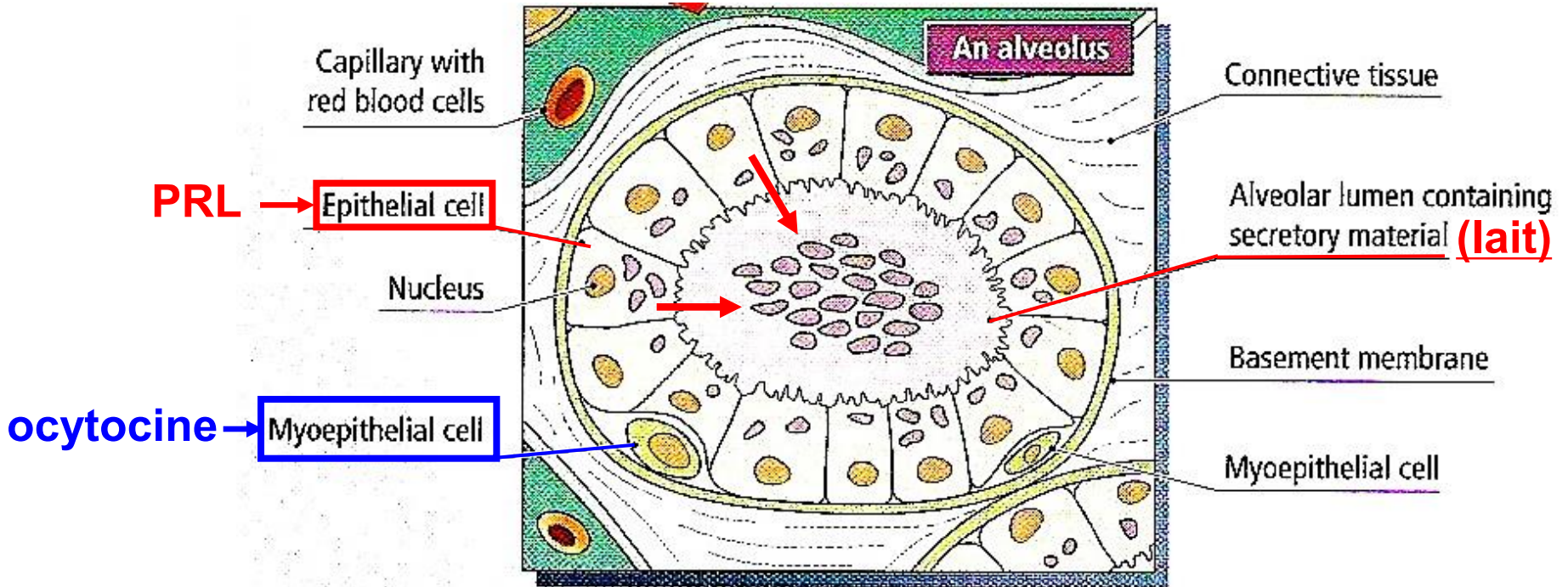


Structure de la glande mammaire

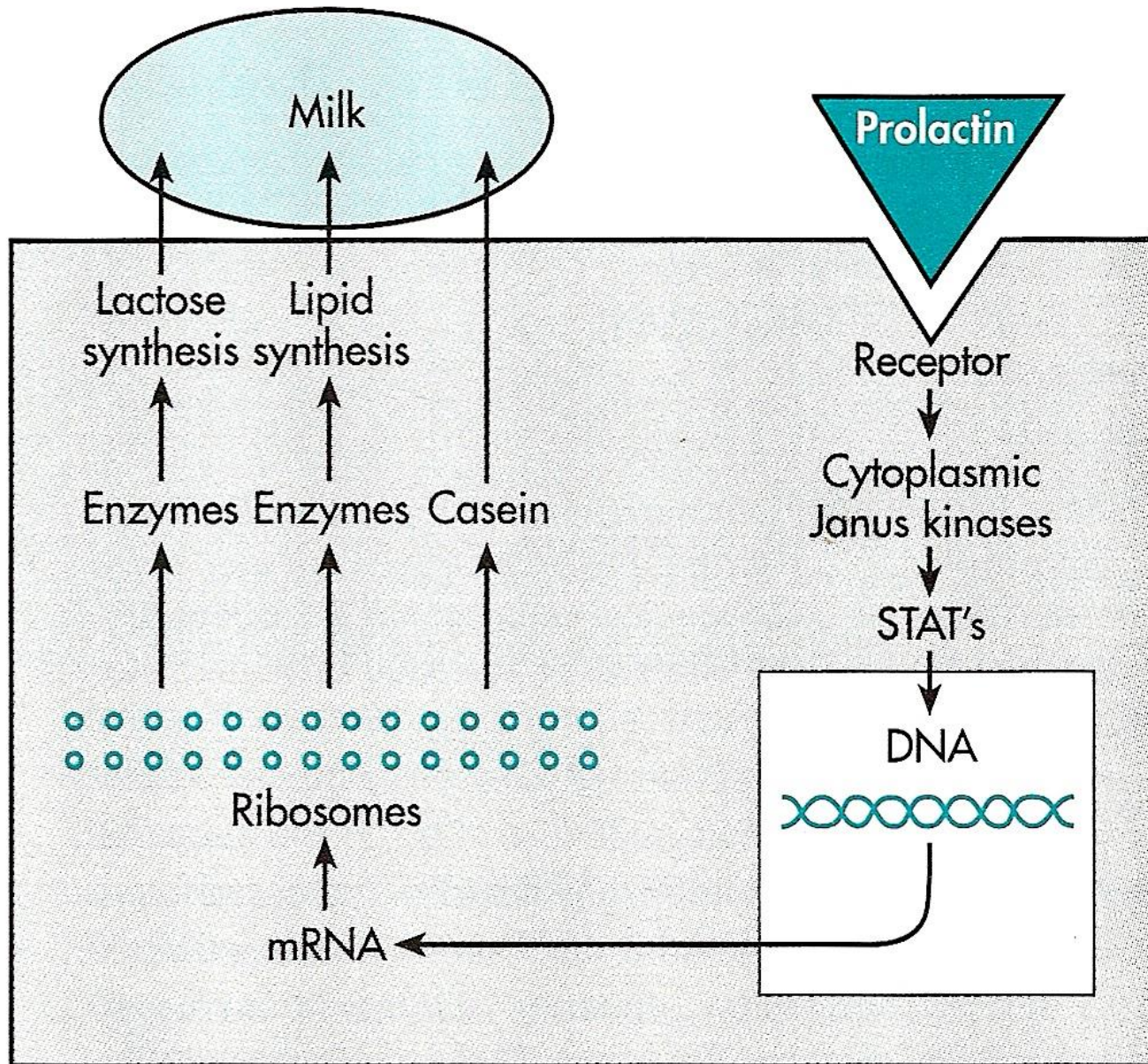


- 8 à 12 canaux lactifères
- croissance et différenciation pendant la grossesse sous l'influence de:
 - * oestrogènes et progestérone (*placenta*)
 - * prolactine
- effet lactogénique de PRL
 - * inhibé pendant la grossesse (*par la progestérone*);
 - * commence après l'accouchement

Glande mammaire pendant l'allaitement



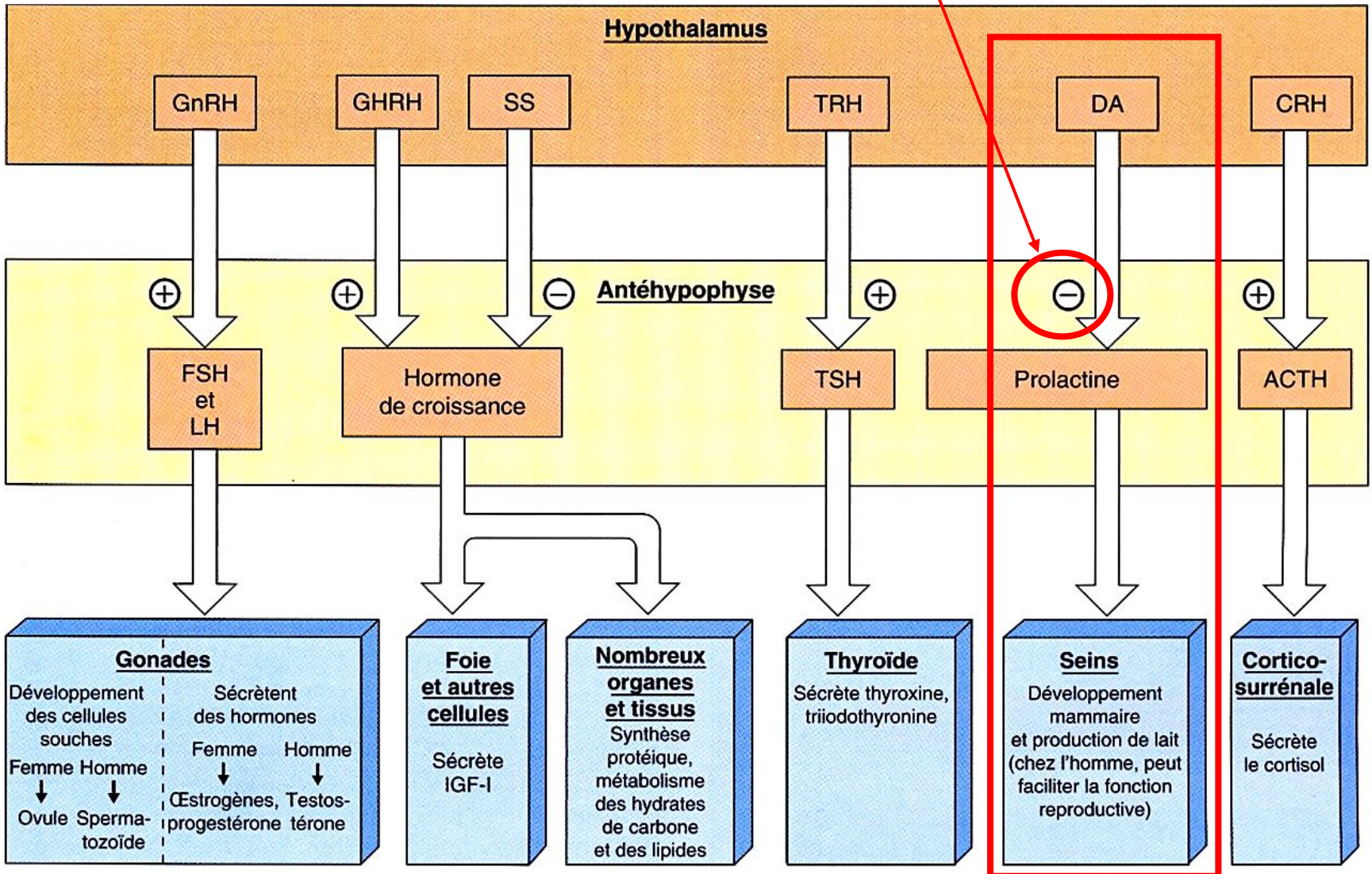
PRL stimule la production de lait par les cellules alvéolaires



protéines STAT
Signal Transduction
Activation of
Transcription



Contrôle inhibiteur de la dopamine hypothalamique

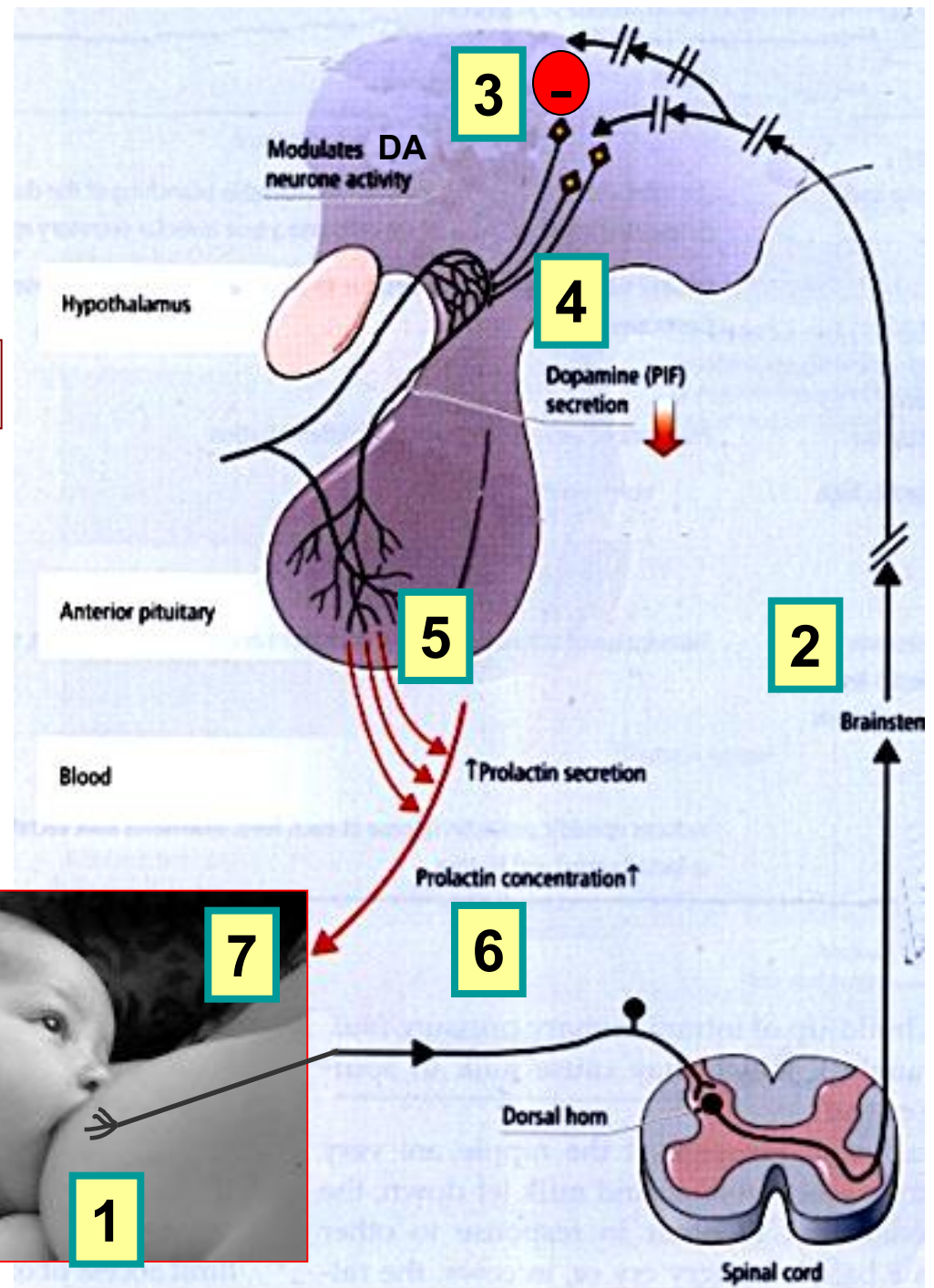


Libération réflexe de PRL pendant la tétée

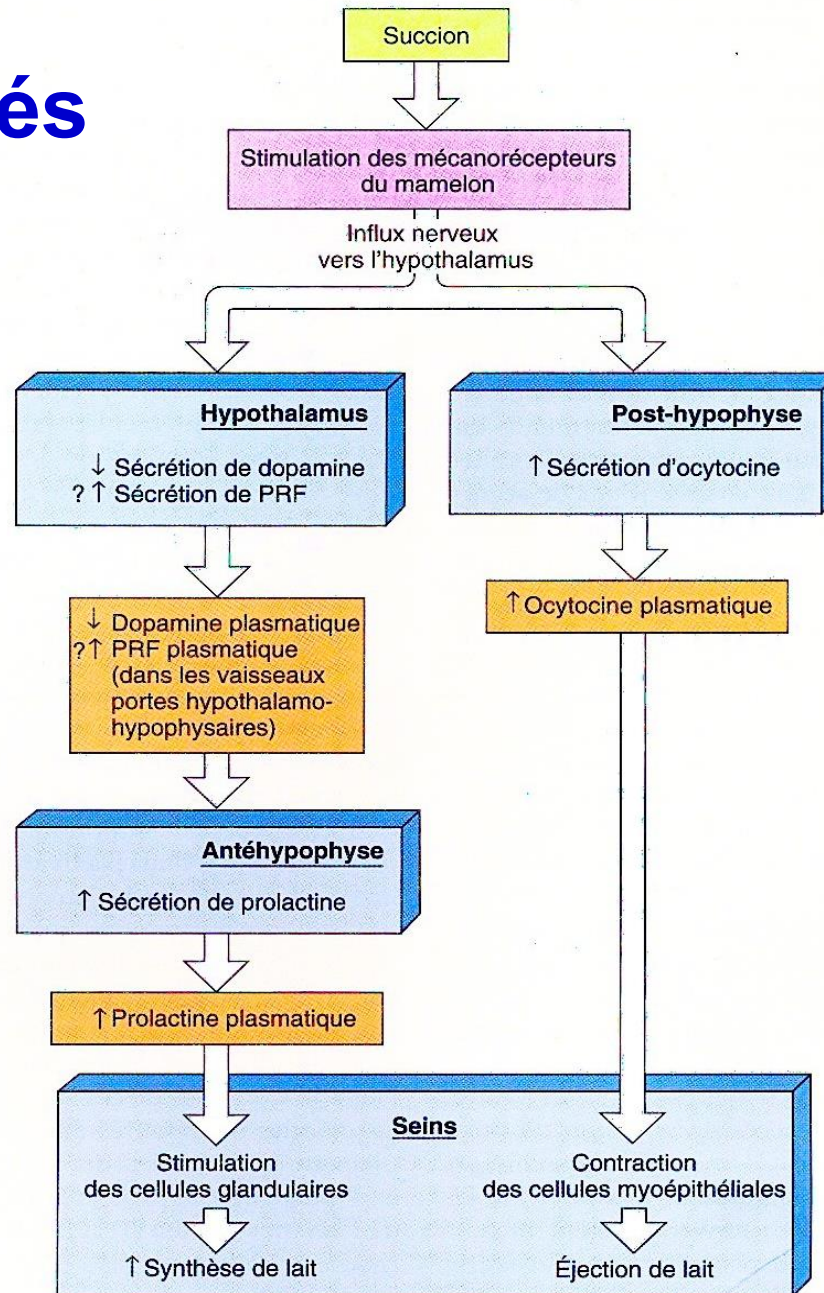
réflexe neuroendocrinien

1. stimulation des mécanorécepteurs
2. transfert de l'information sensorielle à l'hypothalamus
3. inhibition des neurones dopaminergiques
4. diminution de la sécrétion de dopamine
5. augmentation de la sécrétion de PRL
6. augmentation de $[PRL]_{\text{plasmatisque}}$
7. stimulation de la synthèse de lait

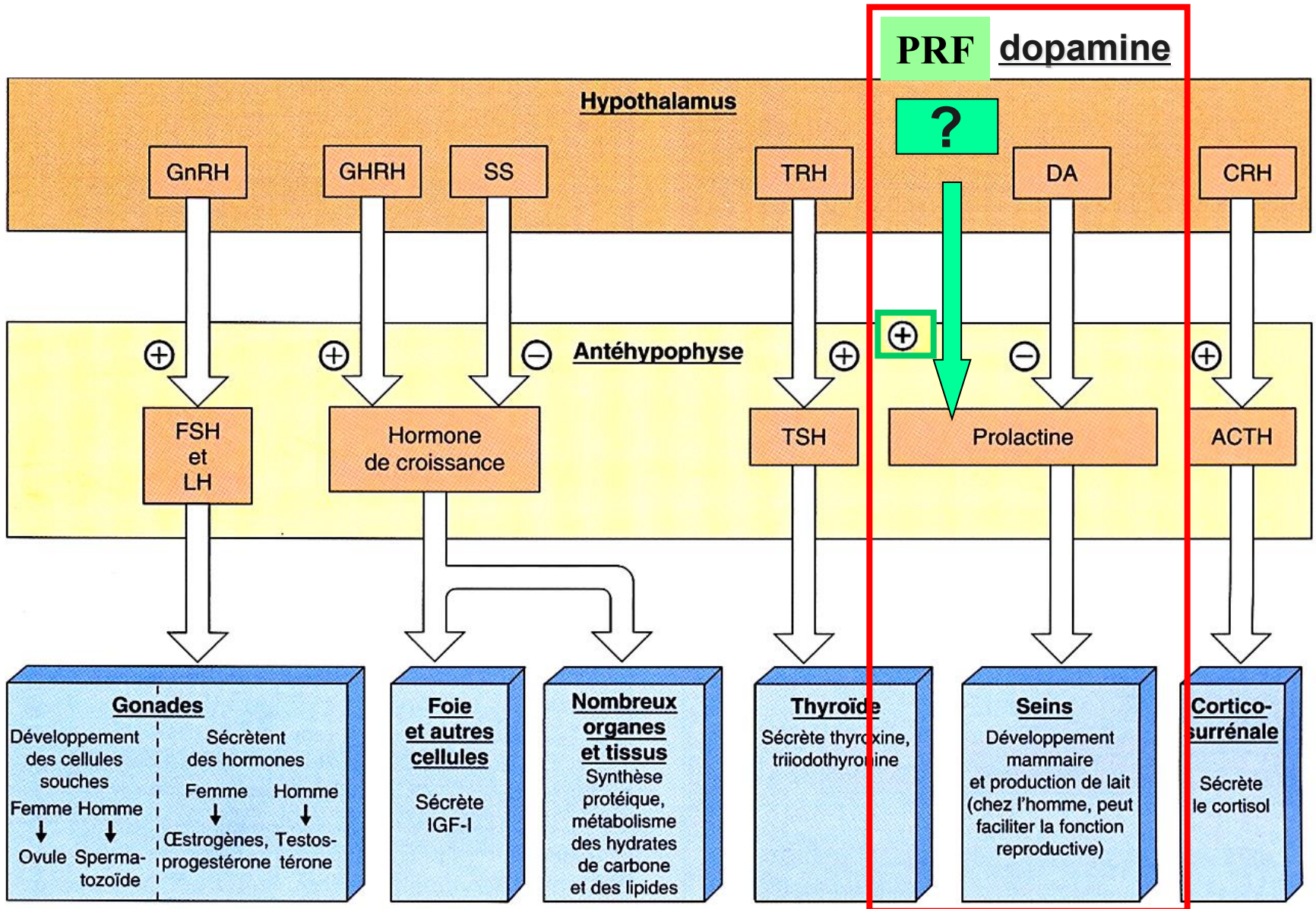
L.B., Janvier 2026



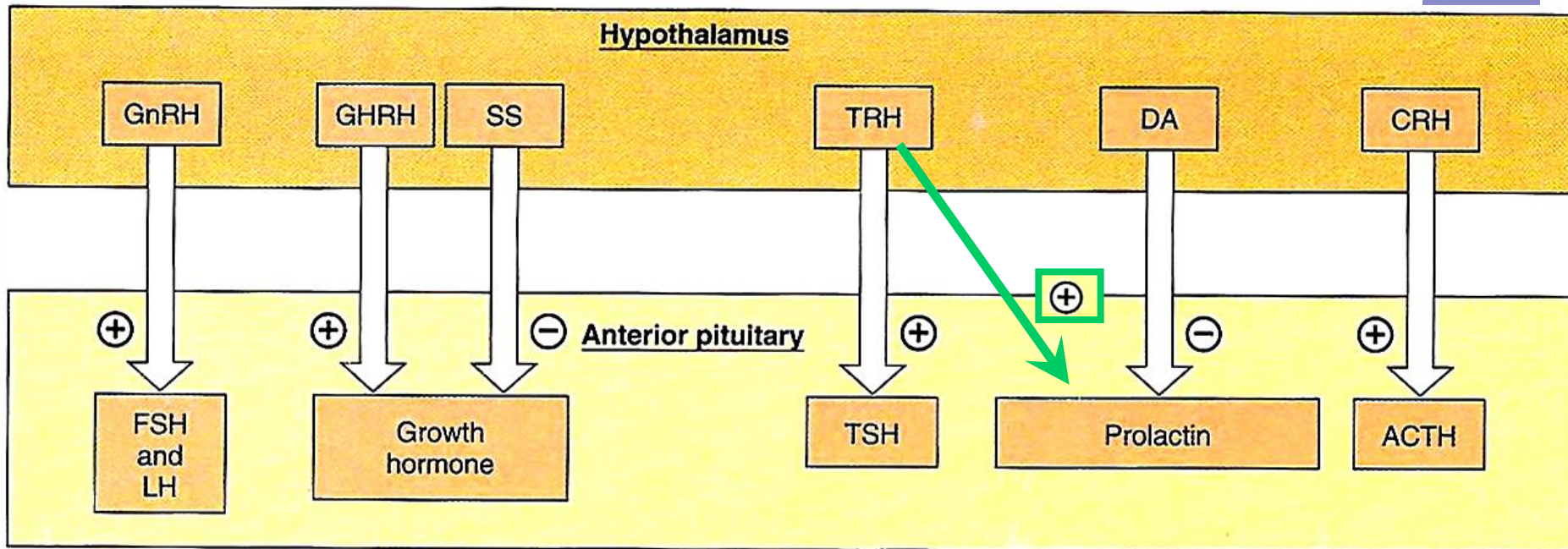
Effets coordonnés de PRL et de l'ocytocine pendant l'allaitement



2. Fonction - Mode d'action- Régulation



TRH intra-nasal stimule la synthèse de PRL



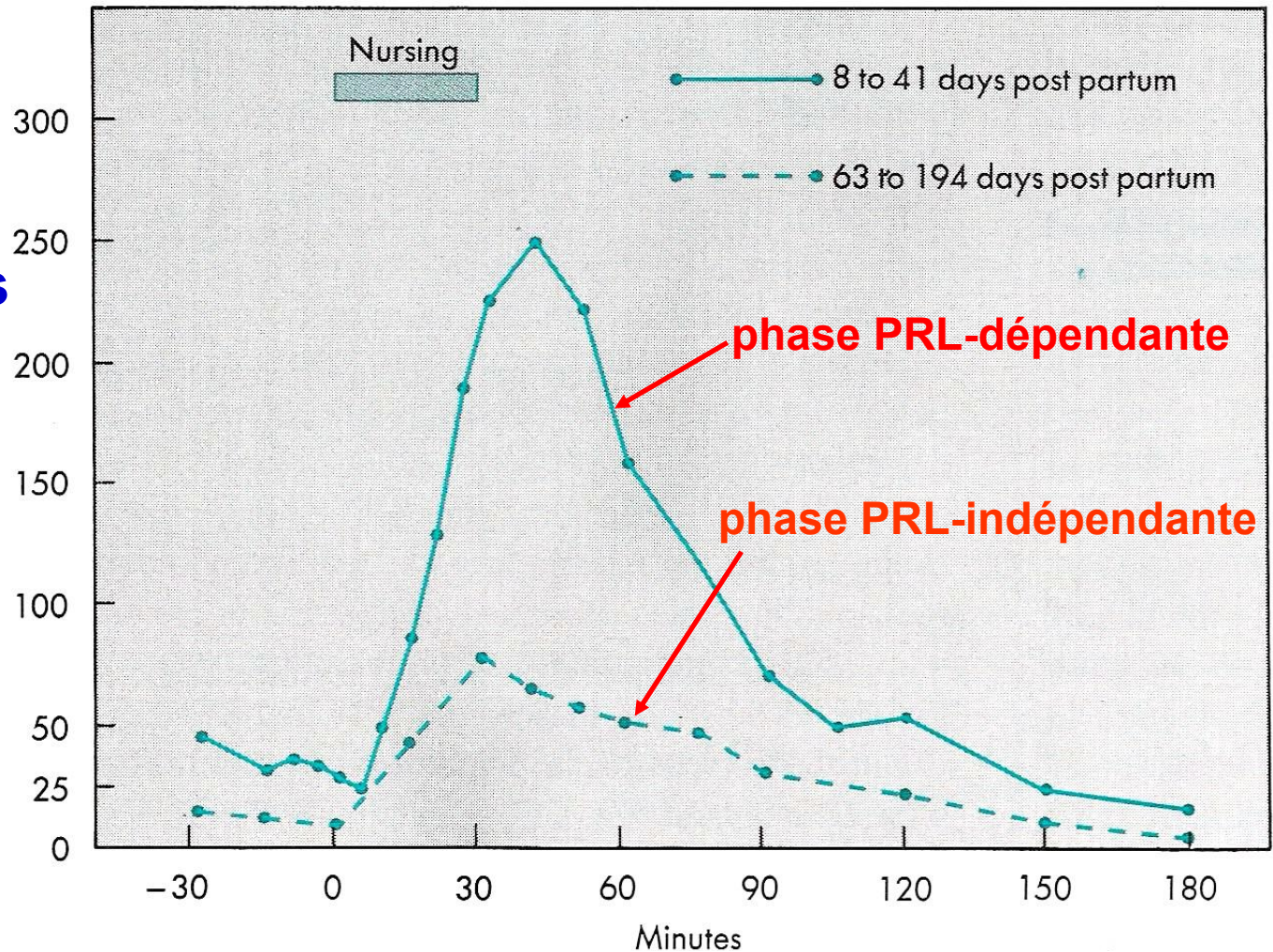
Rôle physiologique de TRH???

- si \nearrow TRH (hypothyroïdie laire) \Rightarrow \nearrow TSH + hyperprolactinémie

Mais lactation \Rightarrow pas d'hyperthyroïdie

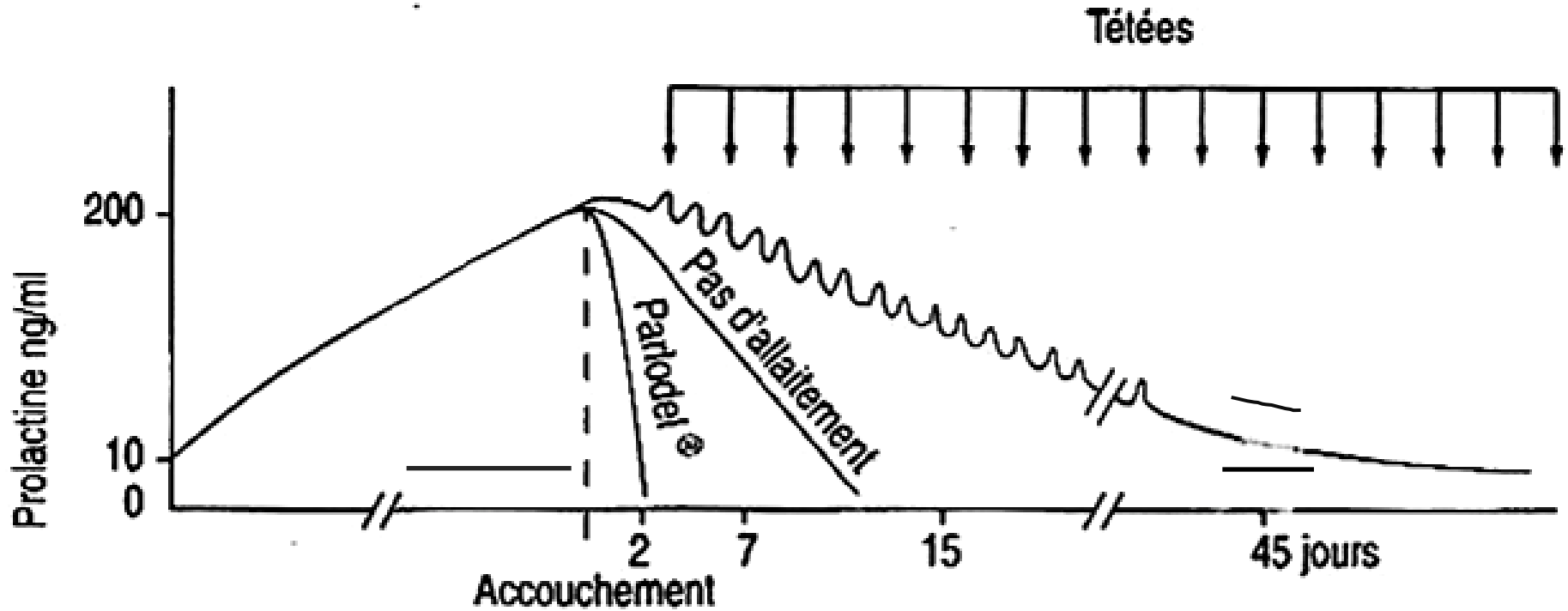


Concentrations plasmatiques de PRL pendant l'allaitement (ng/l)



La synthèse de lait peut être inhibée pendant la phase PRL-dépendante par un agoniste de la dopamine (bromocryptine, cabergoline)

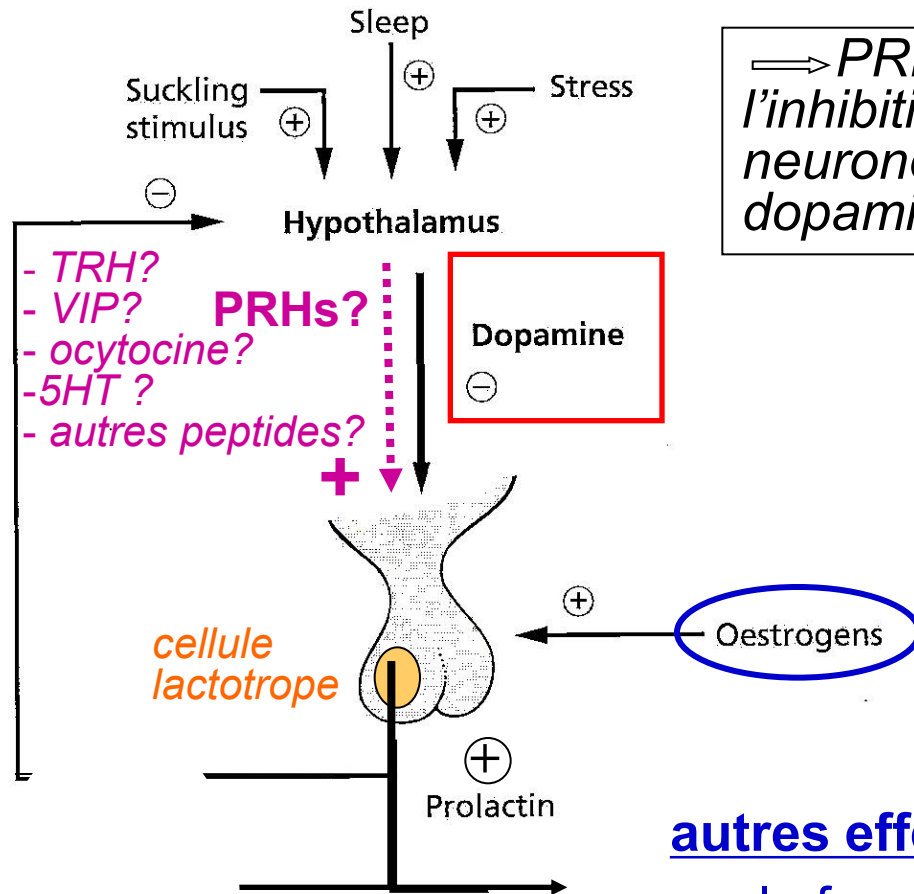
[PRL]_{plasmatique} pendant la grossesse, l'accouchement et la lactation



(Parlodol = bromocryptine)



Régulation de la sécrétion et effets de PRL



=> PRL ↑ via l'inhibition des neurones dopaminergiques

pendant la grossesse

- sécrétion stimulée par les oestrogènes
- stimule le développement de la glande mammaire
- effet lactogénique inhibé par la progestérone

après l'accouchement

- stimule la lactogénèse
- inhibe la production de GnRH => inhibition de l'ovulation (*aménorrhée de lactation*)

autres effets

- sur la fonction reproductive ?? (dans les 2 sexes)
- adaptation au stress???
- immunomodulation???

III. Prolactine (PRL)

Plan

1. Généralités – Structure -rythme
2. Fonction de production du lait- Mode d'action - Régulation
3. Pathologies : hypo versus hyper activité de l'axe lactotrope
- 4 . Résumé

- Déficit en prolactine

- * pendant le post-partum \Rightarrow production de lait insuffisante
- * hors période de lactation: pas de pathologies identifiées

- Hyperprolactinémie

1. *causes:*

- * prolactinomes: tumeurs hypophysaires bénignes
- * médicaments: neuroleptiques et anti-émétiques \Rightarrow \searrow dopamine; opiacés \Rightarrow \searrow dopamine
- * pathologies sous-jacentes: hypothyroïdie, insuffisance rénale, stress chronique, «anorexie mentale»

2. *conséquences*

- * galactorrhée
- * hypofertilité chez la femme et chez l'homme (\Leftarrow \searrow GnRH)
 - cycles menstruels anovulatoires, aménorrhées
 - troubles de la spermatogenèse, impuissance
 - production d'hormones sexuelles diminuée



III. Prolactine (PRL)

Plan

1. Généralités – Structure -rythme
2. Fonction de production du lait- Mode d'action -
Régulation
3. Pathologies : hypo versus hyper activité de l'axe
lactotrope
- 4 . Résumé

PRL :

- hormone polypeptidique de 199 acides aminés, sécrétée par l'hypophyse antérieure, généralement sous le contrôle inhibiteur de la DA
- concentration basale similaire dans les 2 sexes; augmente 4 à 5X pendant le sommeil et les situations de stress.
- fonction principale (connue): stimule la lactogénèse pendant le post-partum; sécrétion stimulée par la tétée.
- autres fonctions = hypothétiques...
- hyperprolactinémie (lactation, prolactinomes, médicaments)
⇒ inhibition de la fonction reproductrice (dans les 2 sexes)