

VI. Hormone de croissance (GH)



Objectifs

L'hormone de croissance ou *Growth Hormone* (GH) encore appelée hormone somatotrope a pour principale fonction principale de contrôler la croissance. Dans ce cours, nous allons décrire sa structure, ses modes d'action et les organes qui en sont les cibles. Nous décrirons les facteurs régulant sa biosynthèse et sa sécrétion avant de terminer par quelques aspects de physiopathologie impliquant la GH.

VI-1. Structure chimique

VI-2. Actions au niveau de l'organisme

VI-2-a. Actions directes de l'hormone de croissance

VI-2-b. Actions de l'hormone de croissance via les IGF

VI-3. Récepteur de la GH

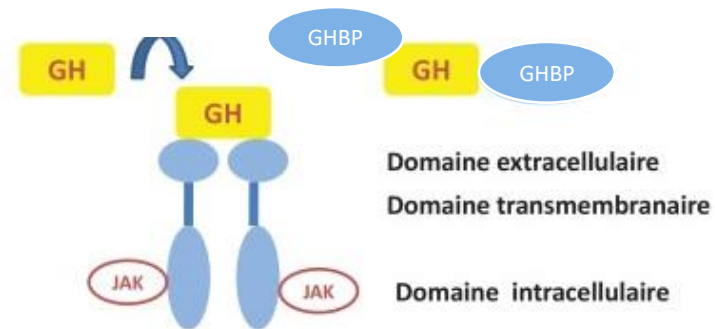
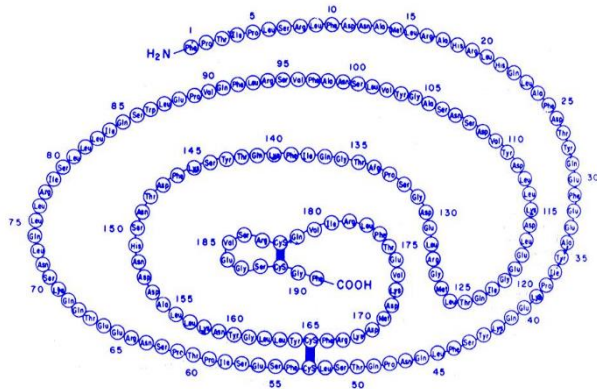
VI-4. Récepteur des IGF

VI-5. Régulation de la biosynthèse et de la sécrétion de la GH

VI-6. Physiopathologie de la GH

VI-1. Structure chimique

- Hormone de 22 kDa, composée d'une chaîne peptidique 191 acides aminés avec deux ponts disulfures intracaténaires (similitudes avec PRL et HPL (Hormone Placentaire Lactogène))
- Synthèse et stockage dans les cellules somatotropes de l'adénohypophyse (40 à 50% des cellules antéhypophysaires)



- Transport plasmatique liée à GHBP (*GH-Binding Protein*) dont la structure primaire est identique au domaine extracellulaire du récepteur de la GH (ratio 2 GHBP: 1 GH)
- Demi-vie courte de 10 à 30 min ainsi allongée (x10)
- Catabolisme à 90% dans le foie et reins par endocytose (et protéases dans l'hypophyse)

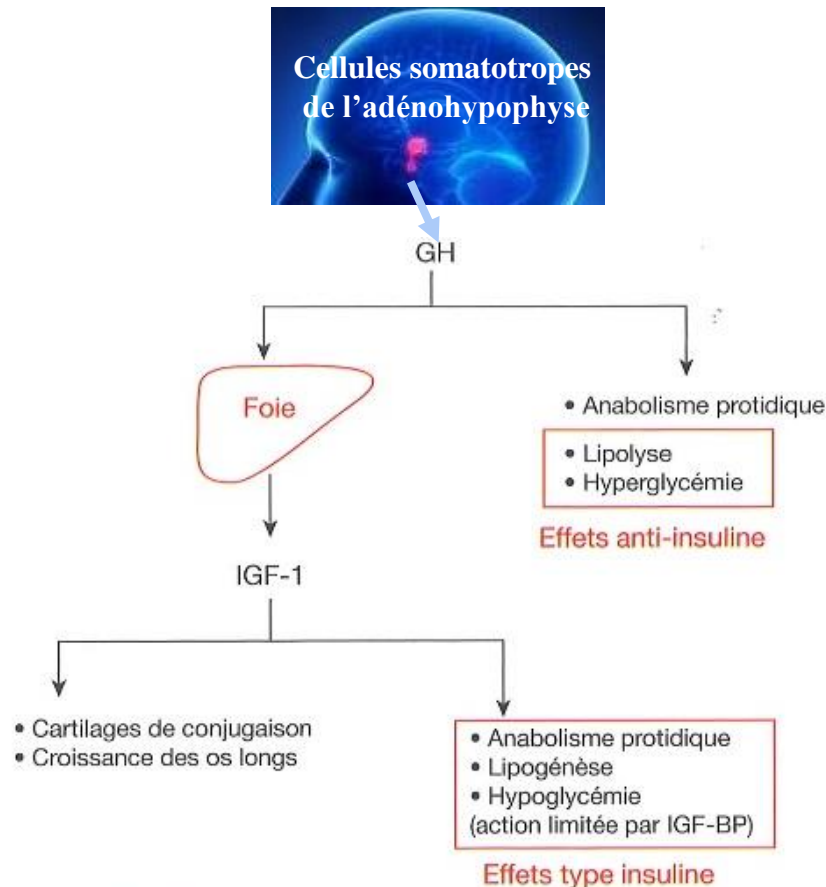
VI-2. Actions au niveau de l'organisme

Cibles et effets biologiques de la GH

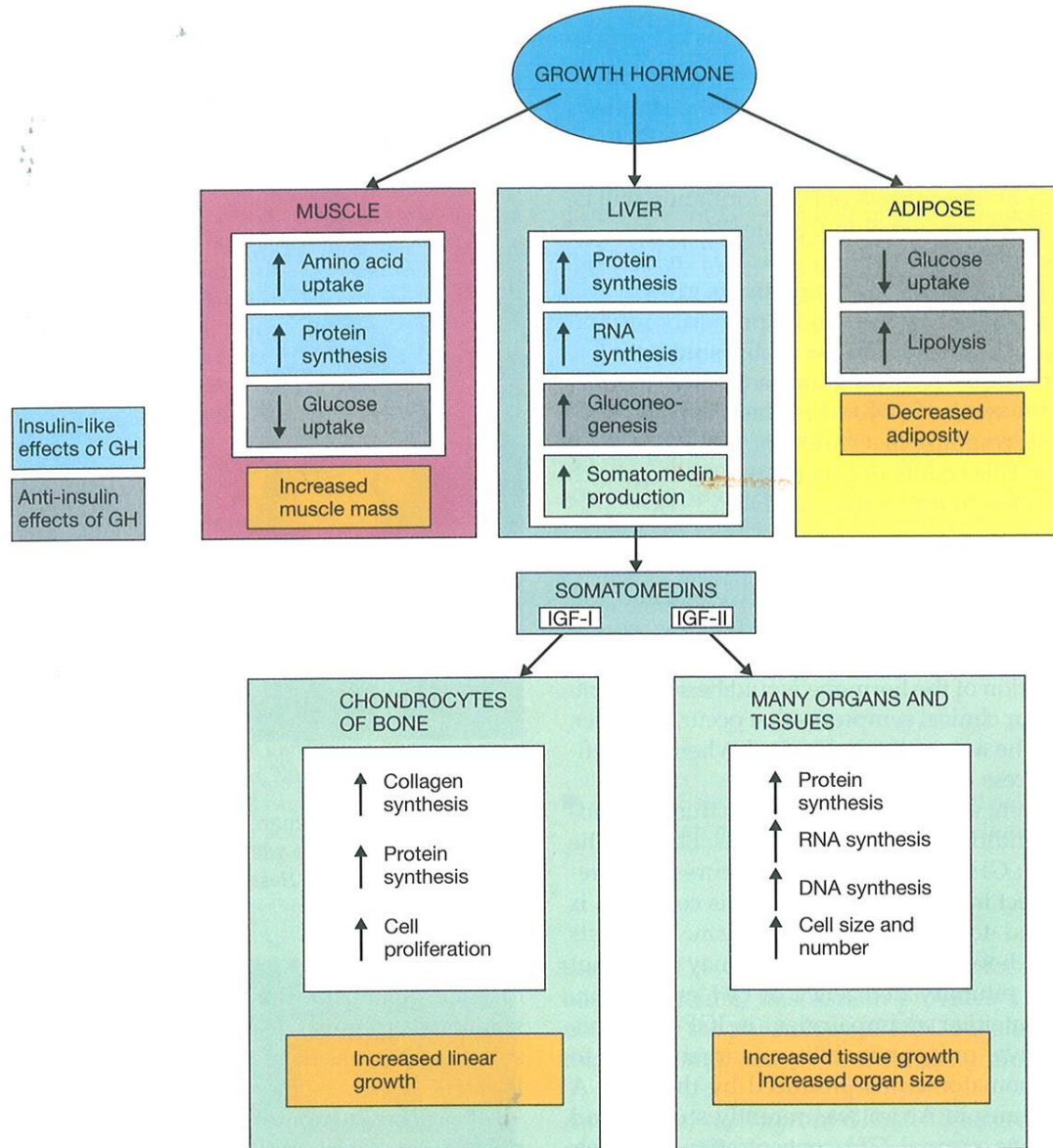
La GH agit sur de nombreux tissus cibles:

- soit directement pour stimuler la synthèse des protéines et influencer le métabolisme des glucides et des lipides,
- soit indirectement par l'intermédiaire de l'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor* ou somatomédines)

➤ **Principale action : assurer une croissance harmonieuse**



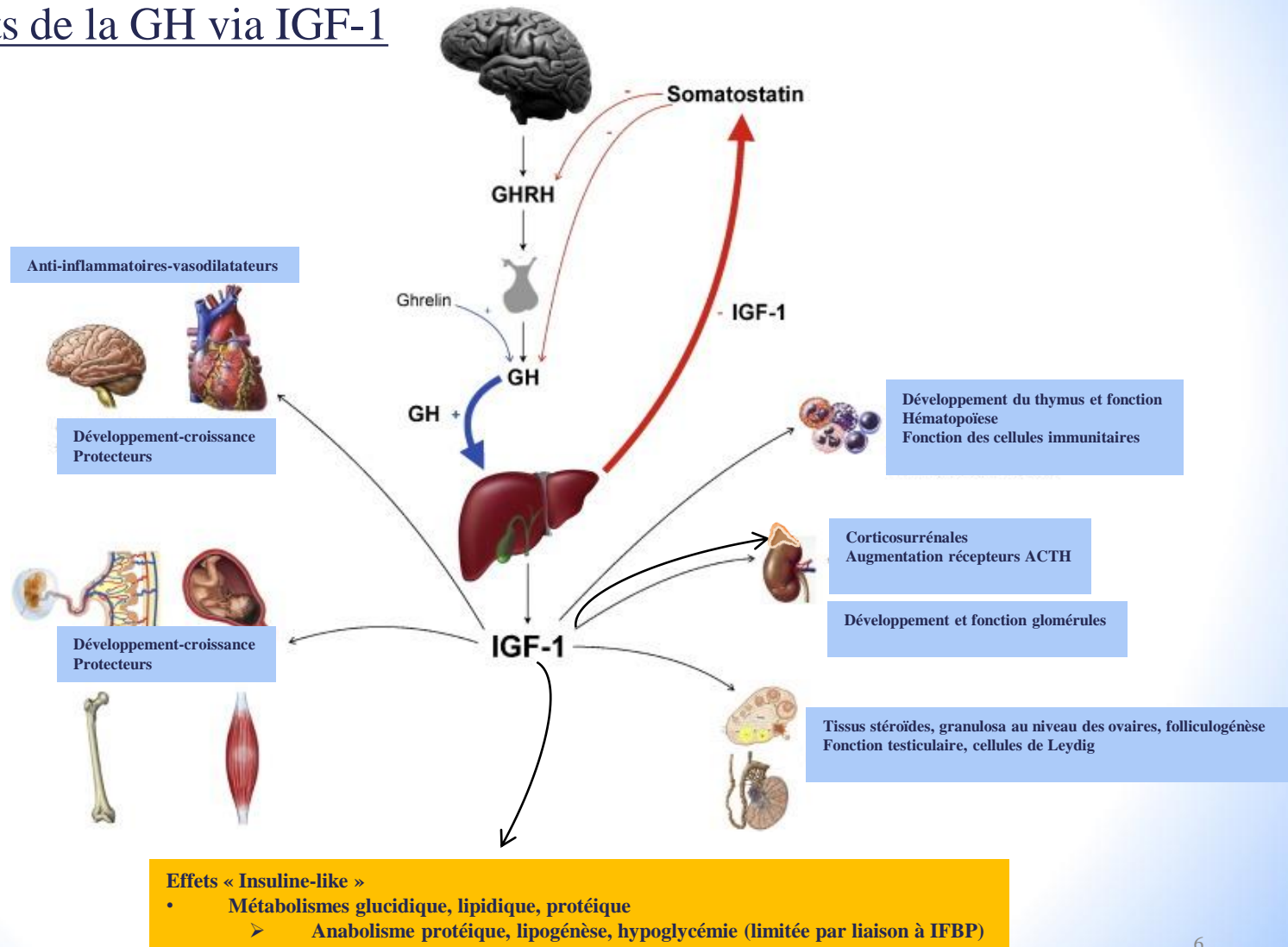
Effets directs et indirects de GH



VI-2. Actions au niveau de l'organisme

Double action: sur métabolismes et croissance des os et tissus mous

Effets indirects de la GH via IGF-1



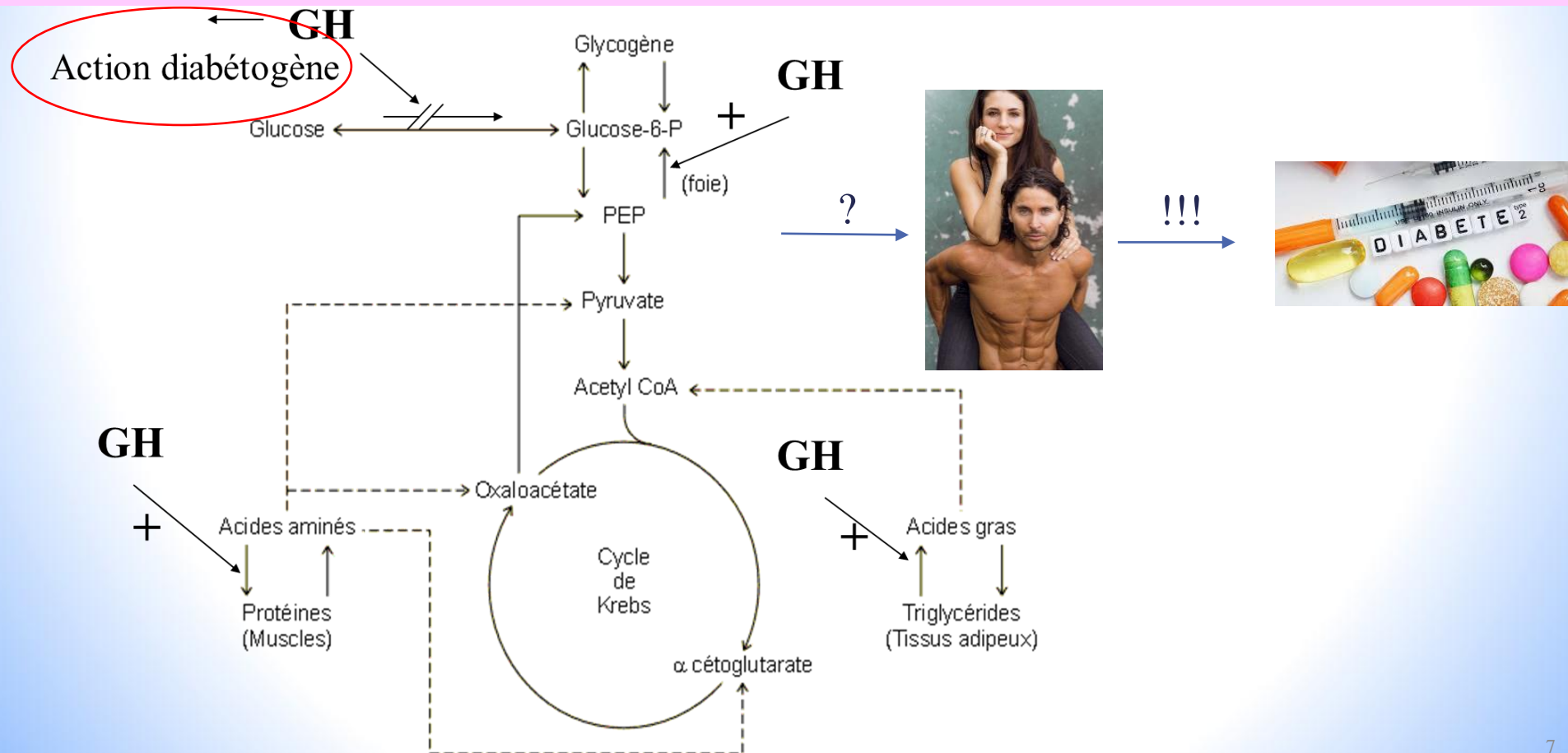
XI-2-a. Actions directes de l'hormone de croissance

-Anabolisme protidique

-Effets « anti-insuline »

- Lipolyse=>action sur lipoprotéine lipase et ainsi augmente les acides gras
- Hyperglycémie =>augmente l'accumulation de glycogène, diminue la captation du Glc, inhibe la phosphorylation du Glc en Glc-6-P, favorise l'accumulation de glycogène et la néoglucogénèse, stimule la production de glucagon et favorise la résistance à l'insuline

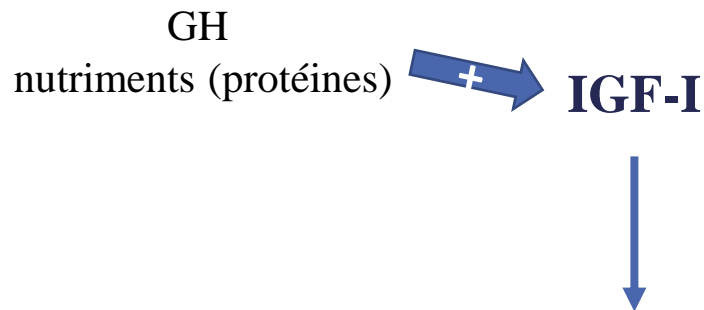
-Métabolisme minéral : =>augmente la rétention de Na^+ , K^+ , de phosphate, l'absorption intestinale de Ca^{2+} , de Mg^{2+} et favorise ainsi la croissance osseuse



VI-2-b. Actions de l'hormone de croissance via les IGF

L'hormone de croissance hypophysaire stimule:

- la synthèse hépatique (50%) des *Insulin Growth Factors* (IGF-1 et -2)
- la synthèse des IGFs par les os, rein, gonades, cellules immunocompétentes
 - peptide de 7 kDa
 - analogue à la proinsuline (voir **Insuline**)
 - transporteur : protéine hépatique IGFBP contrôlée à la baisse par insuline

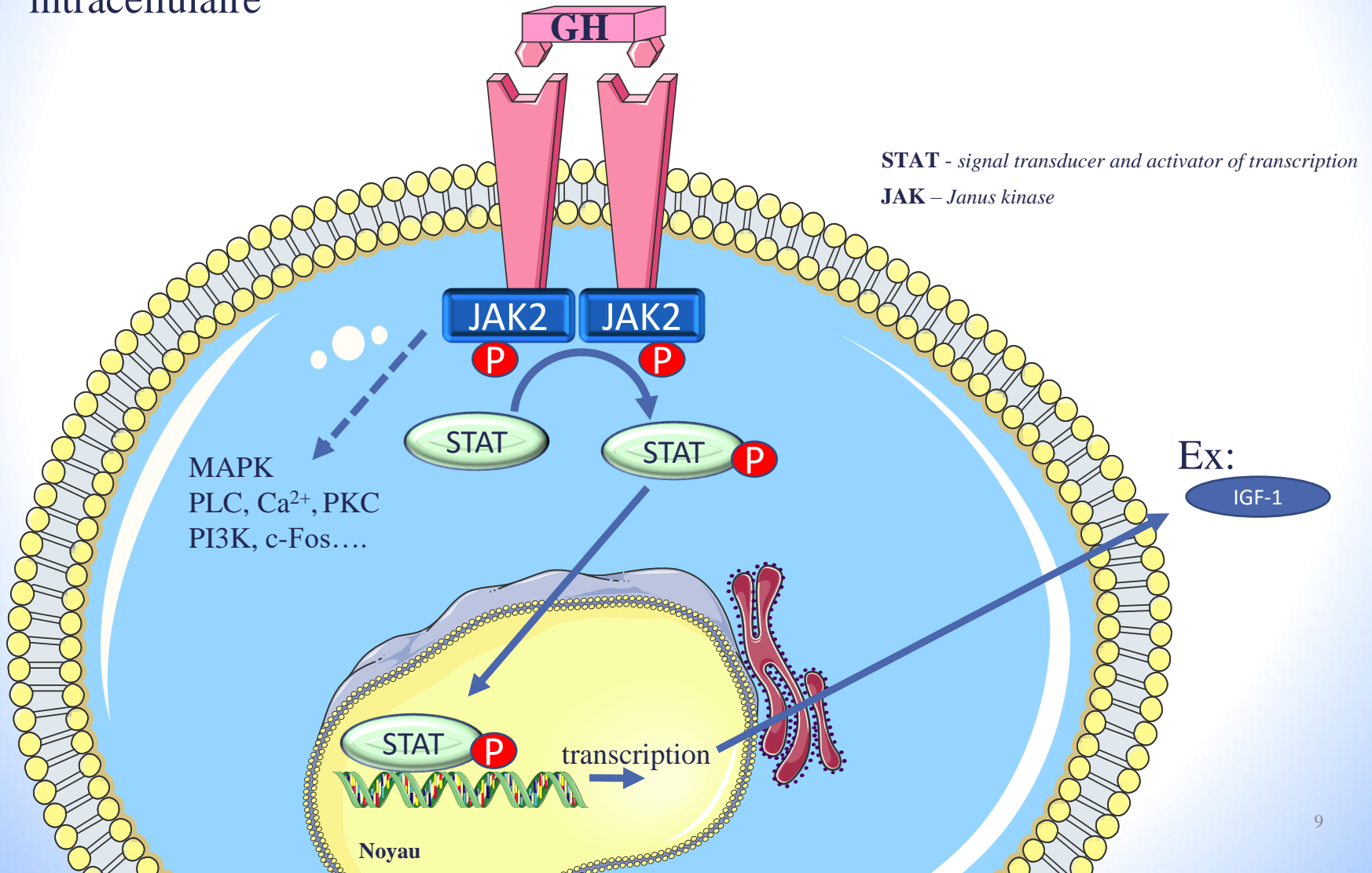


- ↑ de la synthèse protéique dans les chondrocytes et ↑ **de la croissance linéaire** (poussée de croissance pubertaire)
- ↑ de la synthèse protéique dans le muscle et ↑ **de la masse maigre** du corps
- ↑ de la synthèse protéique dans la plupart des organes et ↑ **de taille des organes**

VI-3. Récepteurs de la GH

Expression dans de très nombreux tissus cibles

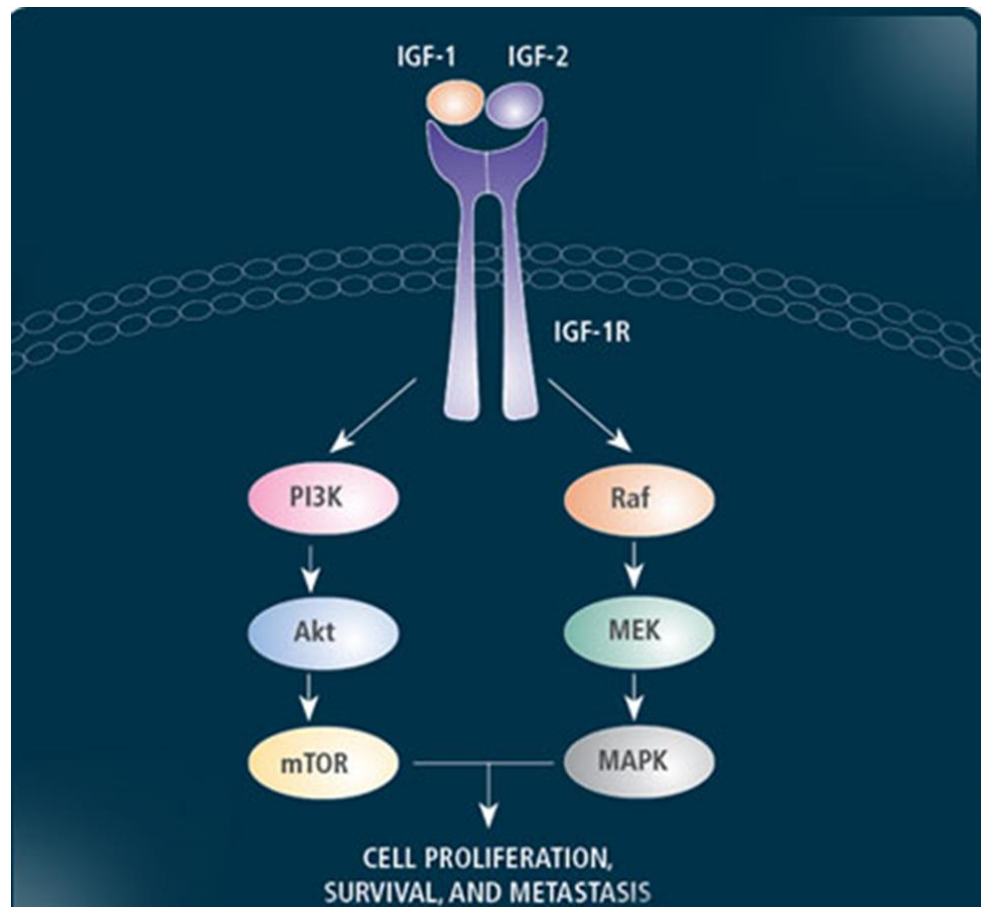
- foie, tissus adipeux, cellules immunitaires, ostéoblastes, chondrocytes.....
- Dimère, protéine transmembranaire de 620 aa avec un long domaine intracellulaire



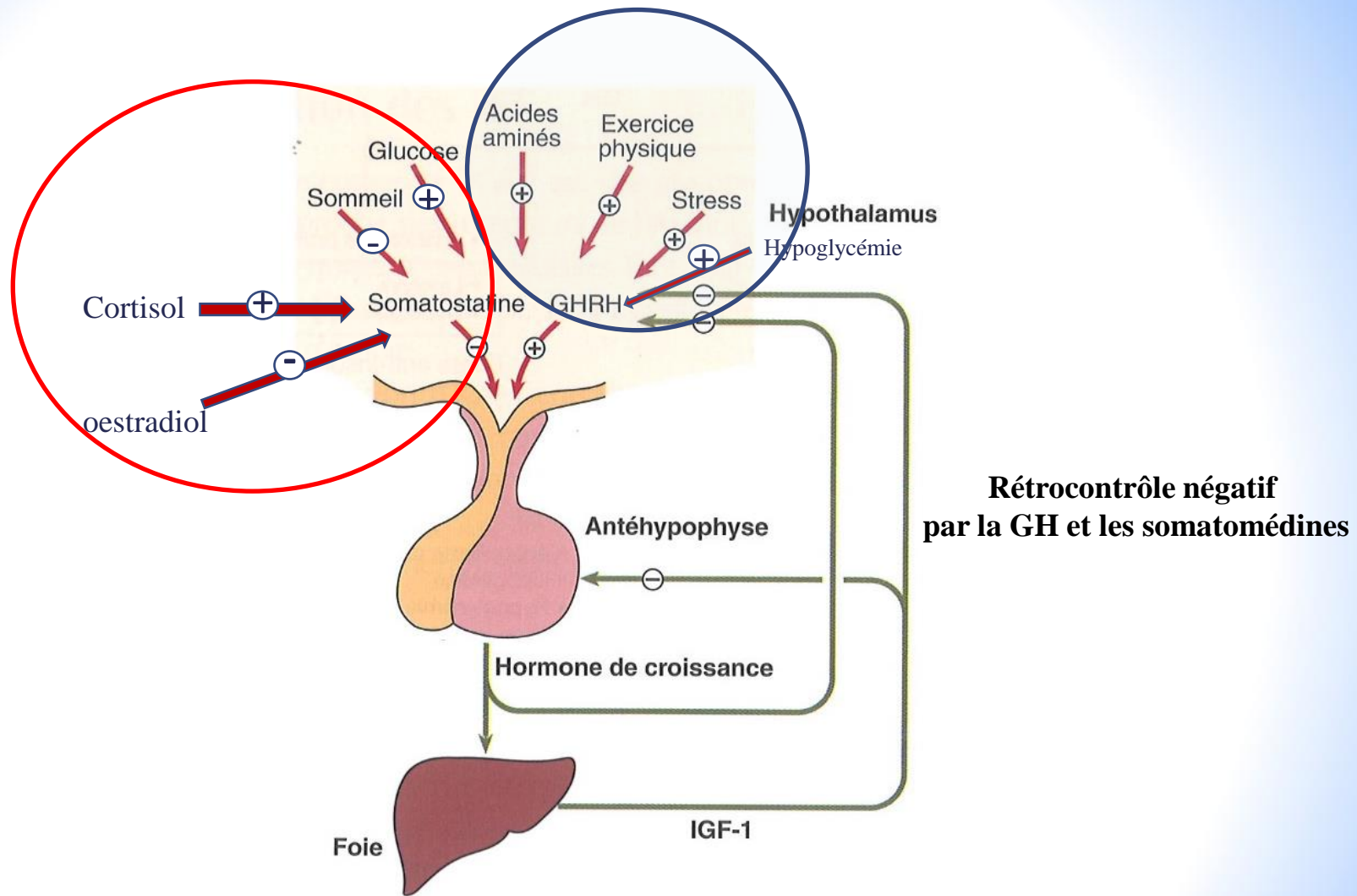
VI-4. Récepteur des IGF

Glycoprotéine tétramérique proche du récepteur de l'insuline

- Deux sous-unités α extracellulaires liant IGF-1
- Deux sous-unités β avec parties intracellulaires à activité tyrosine kinase



VI-5. Régulation de la biosynthèse et de la sécrétion de la GH



=> T3 action permissive sur la GH

Regulation of growth hormone secretion

Stimulation

Growth hormone–releasing hormone
Glucose decrease
Free fatty acid decrease
Amino acid increase (arginine)
Fasting
Prolonged caloric deprivation
Stage IV sleep
Exercise
Stress
Puberty
Estrogens
Androgens
Dopamine
Acetylcholine
Serotonin
 α -Adrenergic agonists
 γ -Aminobutyric acid
Enkephalins

Inhibition

Somatostatin
Glucose increase
Free fatty acid
increase
Somatomedins
Growth hormone
 β -Adrenergic
agonists
Cortisol
Senescence
Obesity
Pregnancy

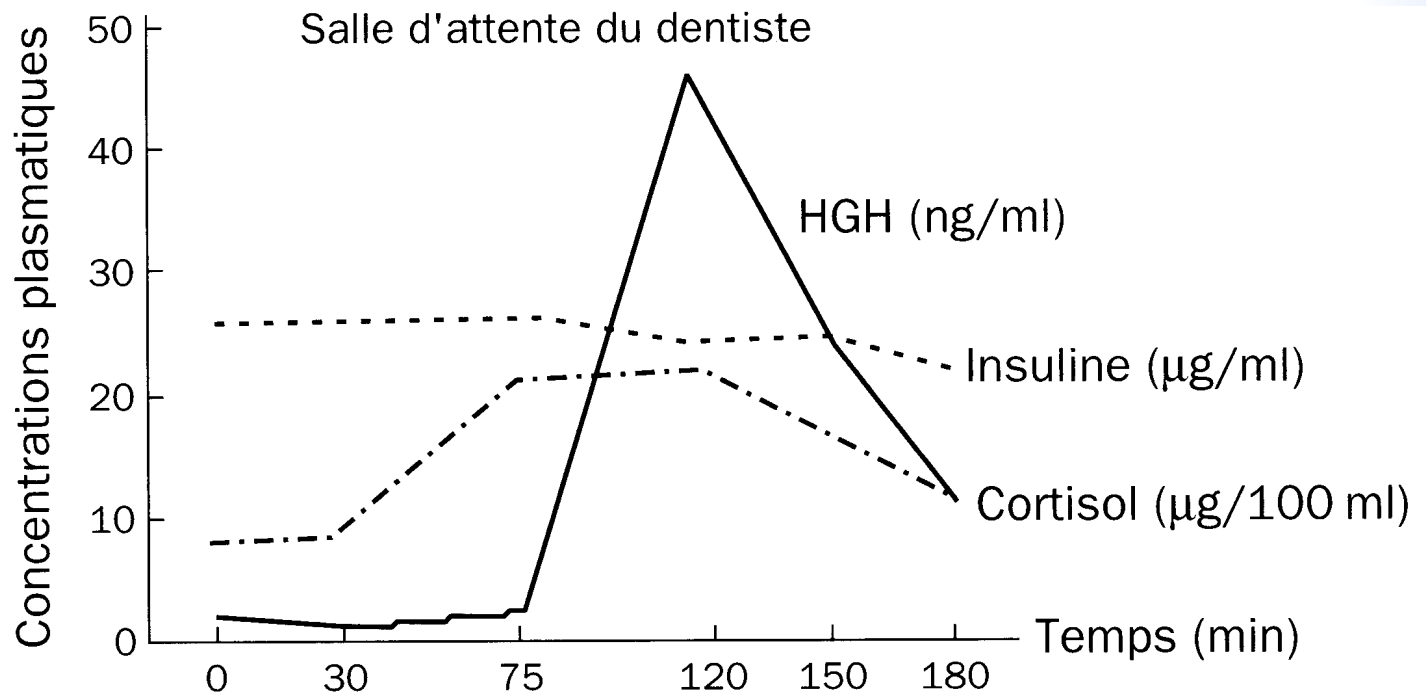
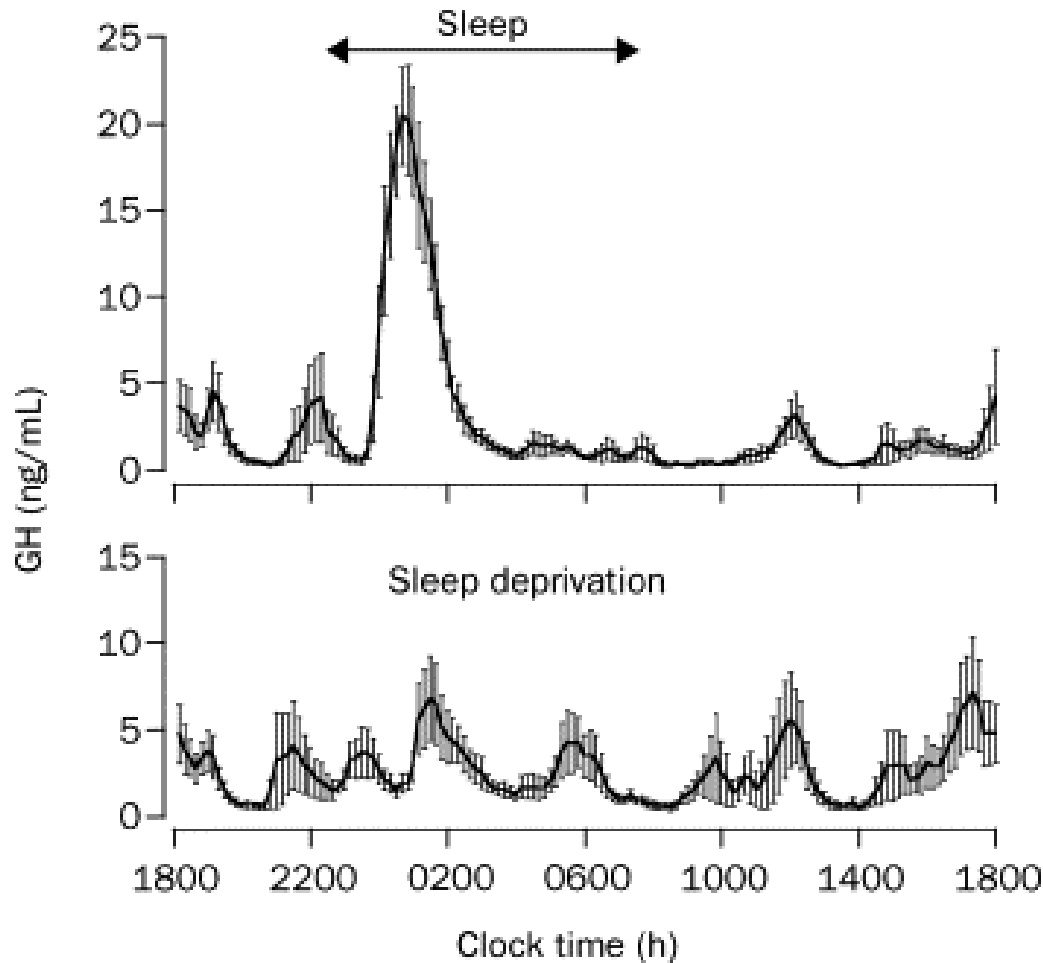


Figure 6.19 - Réponse à un stress émotif (d'après Bayliss et coll., 1968)

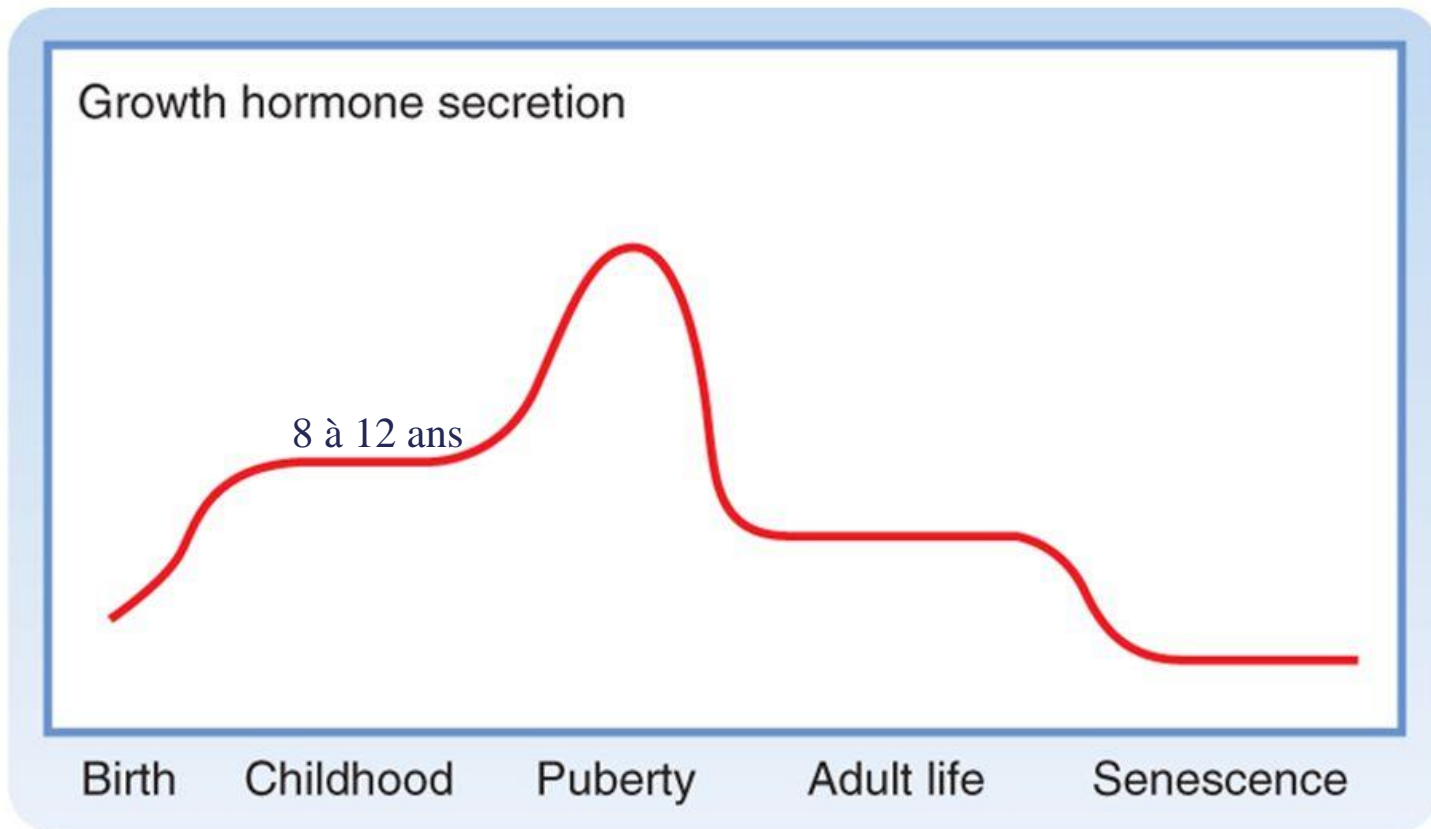
Sécrétion en mode pulsatile

- pics sécrétoire dont un principal en début de sommeil
- influence de l'âge
- Influence des cycles du sommeil



Variation de la sécrétion de GH au cours de la vie

- Faible durant la période post-natale
- Pic à la puberté (maximale à l'adolescence)
- Diminution de 10%/10 ans arrivé à la maturité
(=>perte musculaire, sénescence, augmentation de la masse grasseuse)



Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

VI-6. Physiopathologie de la GH

1. Déficit en GH

Causes: nombreuses, origine génétique (avec ou sans anomalie de l'hypophyse), organique (craniopharyngiome), idiopathique.

- insuffisance pituitaire ou mutation du récepteur de la GHRH
- dysfonction hypothalamique (déficit GHRH ou excès de somatostatine)
- absence de formation des IGF dans le foie
- déficience des récepteurs de l'IGF
- déficience du récepteur de la GH (par ex. chez les pygmées, syndrome de Laron)

Symptômes:

- chez les enfants=>l'absence de croissance (**nanisme**), une obésité modérée
- chez adulte: baisse de GH=>peu d'effet mais diminution masse musculaire et obésité



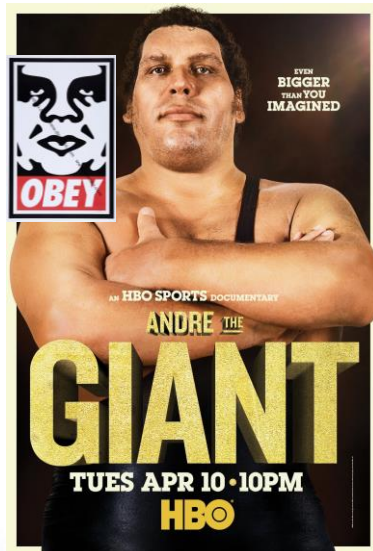
2. L'excès de sécrétion de GH

Causes:

- tumeur de l'hypophyse
- *traitement par la GH*

Symptômes:

- excès massif de GH avant la puberté → **gigantisme**
- excès massif de GH après la puberté → exagération de la croissance du périoste osseux qui provoque un élargissement des os de la mâchoire, des mandibules, des pieds et des mains (**acromégalie**)
- augmentation de la taille des organes internes (cœur, foie, rein etc.)
- Hyperglycémie
- Lactation ♀ gynécomastie ♂
- Hypertension
- diabète



Ce qu'il faut retenir

-La GH a une grande homologie de structure avec la PRL

-Elle agit sur de très nombreux tissus cibles et sur le métabolisme glucido-lipido-protéique, soit directement, soit indirectement via l'IGF-1

-La GH est un polypeptide de 191 aa avec 2 ponts dissulfures

-L'IGF est un peptide de 70 aa à 3 ponts dissulfures, très similaire à l'insuline

-La GH est synthétisée par les cellules somatotropes de l'adénohypophyse. Sa sécrétion est pulsatile, avec des pics qui dépendent de la GHRH, la somatostatine et de l'IGF-1. Le cortisol diminue la synthèse de GH alors que les stéroïdes sexuels l'augmentent. Elle est sous l'influence aussi de nombreux autres facteurs notamment nutritionnels. Le taux de sécrétion varie tout au long de la vie.

-La GH circule dans le sang liée à la GHBP, similaire à la partie extracellulaire des récepteurs de la GH. Elle est catabolisée dans le foie et les reins.

-L'IGF-1 est synthétisée par le foie sous l'action de la GH et est transportée par IGFBP

-La GH assure la croissance harmonieuse et a des effets métaboliques directs, des effets anti-insuline marqués et est diabéto-gène. Elle stimule aussi la synthèse protéique. La GH produit ses effets en se fixant à des récepteurs qui se dimérisent pour conduire à une cascade de phosphorylations.

-La GH agit via l'IGF-1 sur la différenciation et la croissance de nombreux tissus (cartilages, os, muscles, reins.....) et sur les métabolismes protéique (anabolisme), lipidique (lipogénèse) et dans une moindre mesure glucidique (hypoglycémie). Pour cela l'IGF-1 se fixe à des récepteurs qui ressemblent à ceux de l'insuline.

-Les insuffisances antéhypophysaires (de GH) ou une anomalie des récepteurs conduisent à une insuffisance de croissance alors qu'un excès de sécrétion de GH conduit au gigantisme et l'acromégalie