

Systemes endocriniens:

2. Axe hypothalamo-hypophysaire

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique

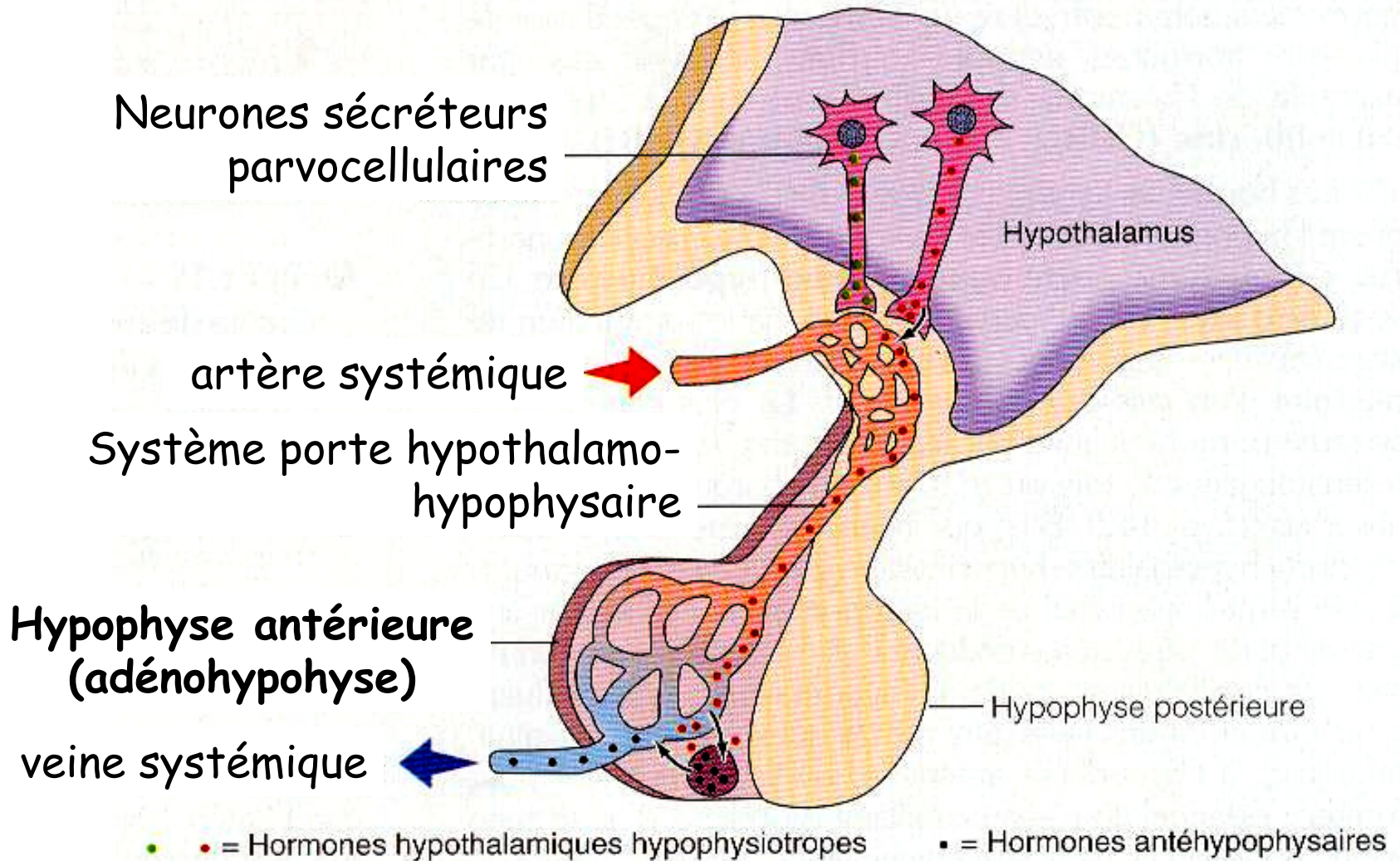


Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin

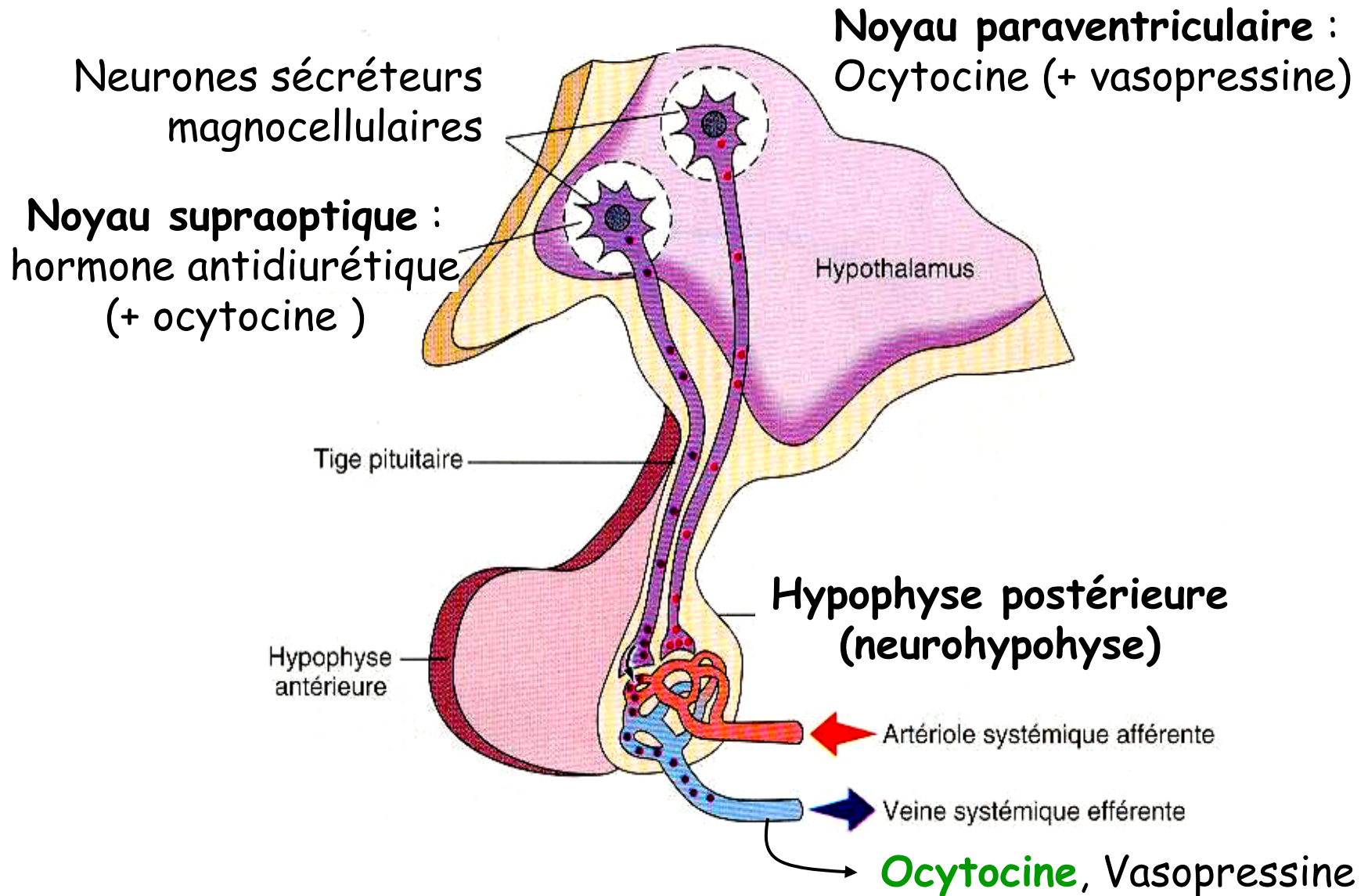


Ces diapositives sont reprises du cours donné à l'Université catholique de Louvain par le Prof. J.C. Jonas (avec modifications).

Axe hypothalamo-hypophysaire

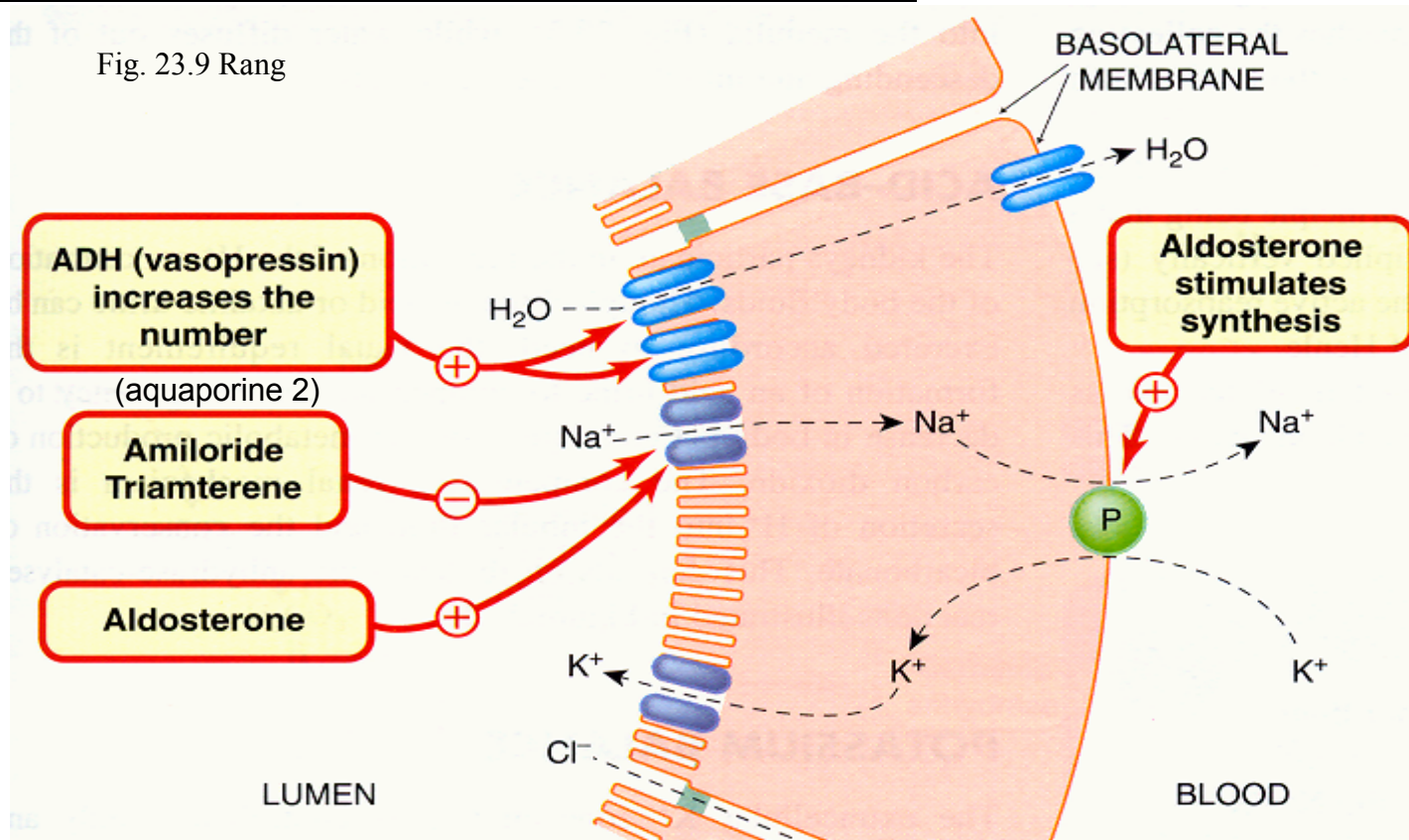


Axe hypothalamo-hypophysaire



Hormone antidiurétique (Vasopressine)

Tubule rénal distal et tube collecteur



Pathologies

Insuffisance de sécrétion = diabète insipide hypophysaire
d'action = diabète insipide néphrogénique

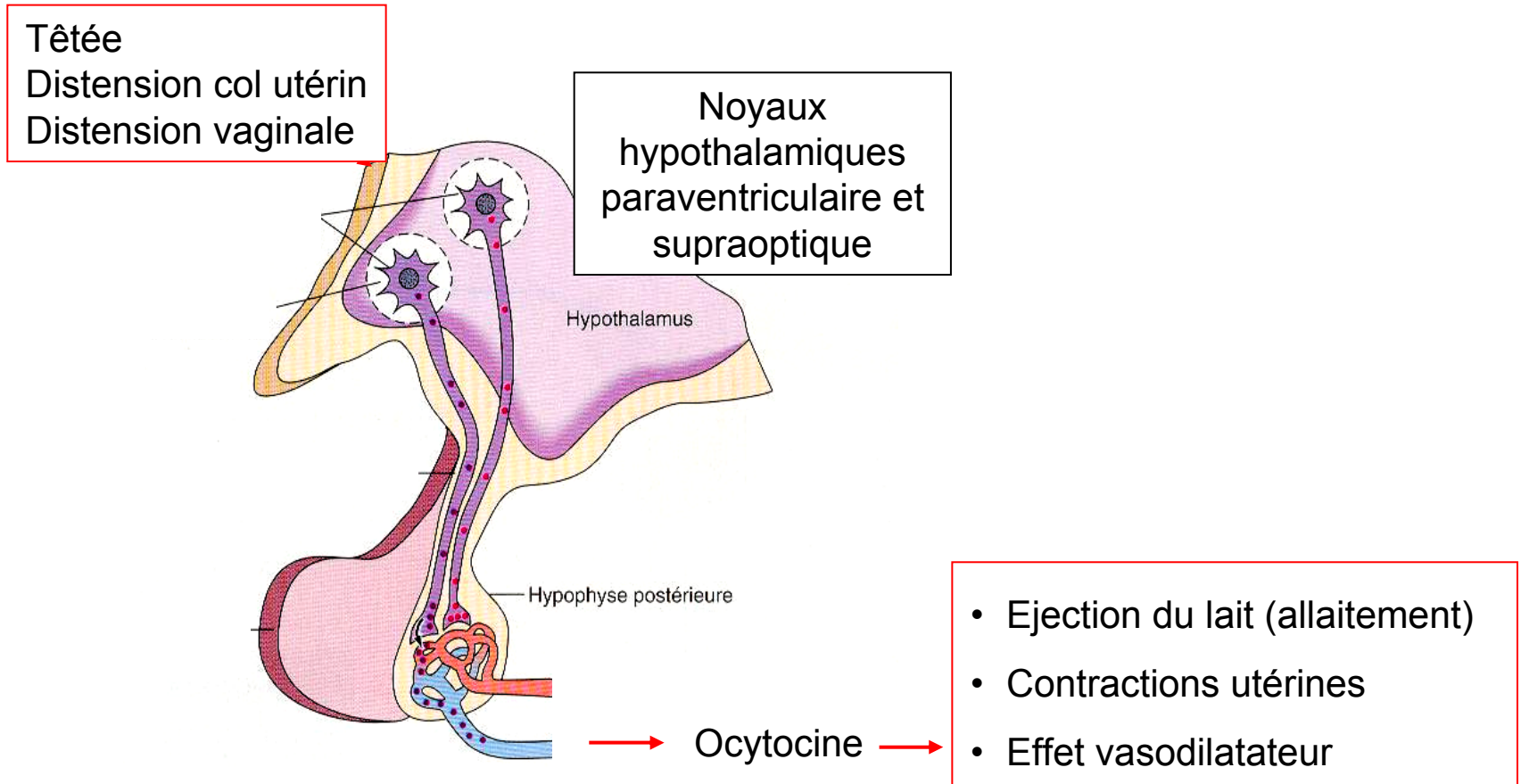
Excès (production ectopique) = sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH)

Ocytocine

Structure chimique (cfr ADH)

Pharmacocinétique : $T_{1/2} = 5 \text{ min}$; administration IM, perfusion IV

Pharmacodynamie : récepteurs (IP_3) proches des récepteurs à l'ADH ($V1$)



Pathologie: inconnue

Ocytocine



Indication thérapeutique

induction ou maintien de l'accouchement (perfusion IV 1-20 mU/min) :

! uniquement à l'hôpital avec monitoring continu des bruits du cœur du fœtus et des contractions utérines

hémorragie du postpartum (cfr méthylergométrine) : utilisation de la carbétocine, un analogue de l'ocytocine à action prolongée

Effets secondaires

souffrance fœtale (oxygénation compromise), rupture utérine

hypotension dose-dépendante

à doses élevées, l'ocytocine agit sur les récepteurs V_2 $\Rightarrow$ rétention d'eau

Contre-indications

prééclampsie, maladie rénale ou cardiaque de la mère

dystocie, antécédents de césarienne

Autres médicaments ocytotiques

méthylergométrine / ergométrine : un des alcaloïdes de l'ergot de seigle



administration : p.o., IM ou IV, action prolongée

indications : traitement de l'hémorragie et de l'hypotonie utérine
pospartum si l'ocytocine est inefficace

effets secondaires : hypertension, douleur angineuse

dinoprostone : prostaglandine E2

administration comp. vag., gel endocervical

effets : contraction utérine et relaxation cervicale

indications : induction du travail à tout moment de la grossesse

(mort in utero, mole hydatiforme)

effets secondaires : collapsus cardiovasculaire si IV

douleurs utérines, nausées, vomissements

carboprost : 15-méthyl prostaglandine F2a (administration IM)

effets : cfr dinoprostone

indications : cfr méthylergométrine et dinoprostone

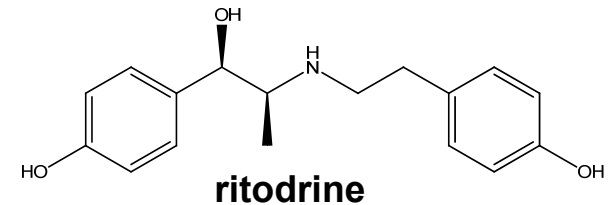
Médicaments tocolytiques

Indication thérapeutique

Suppression des contractions utérines en cas de menace d'accouchement prématuré entre les 22^{ème} et 34^{ème} semaines de grossesse.

atosiban : antagoniste de l'ocytocine; administration perf. IV
utilisation pendant max 48 h; efficacité ?

β_2 -mimétiques (ritodrine, fénotérol, **salbutamol**)



antagonistes calciques (**nifedipine**)

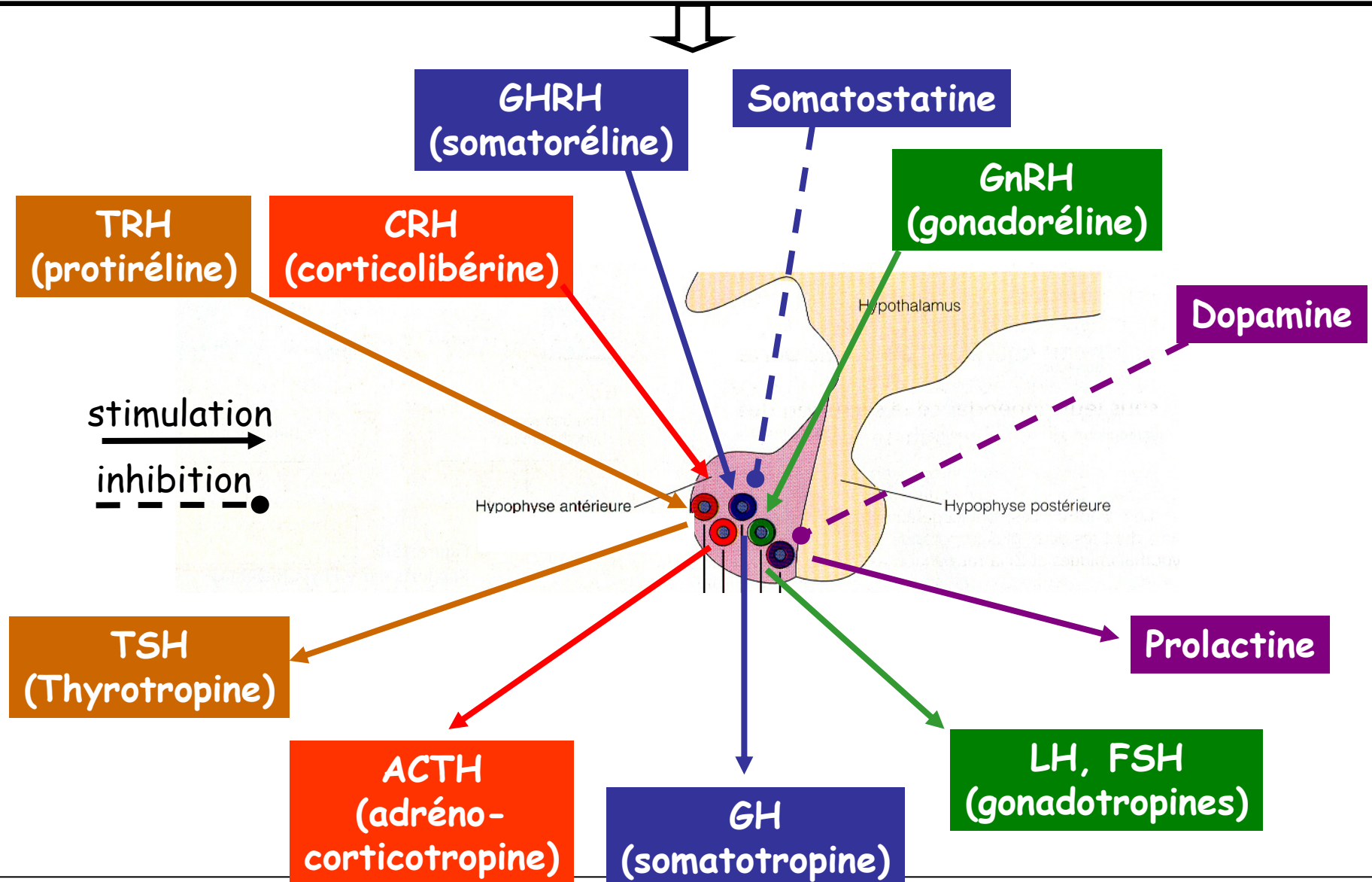
AINS : action tocolytique suite à la diminution de synthèse des prostaglandines

MAIS attention à la fermeture prématurée du canal artériel !

Jamais d'AINS chez la femme enceinte !!!

Hormones de l'hypophyse antérieure

Contrôle dopaminergique, adrénergique, sérotoninergique, peptidergique (opioïdes)



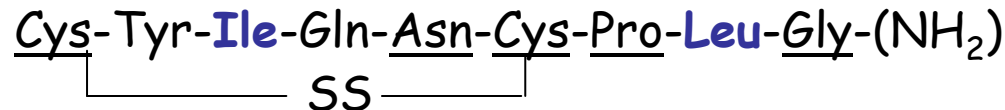
Back-up

Hormone antidiurétique (Vasopressine)

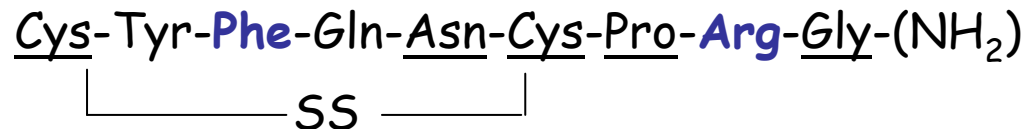
Structure chimique de l'ADH et peptides apparentés (AA conservés)

Nonapeptides cycliques; pont disulfure Cys(1)-Cys(6) indispensable à leur action agoniste; amidés en position carboxyterminale.

Oxytocine

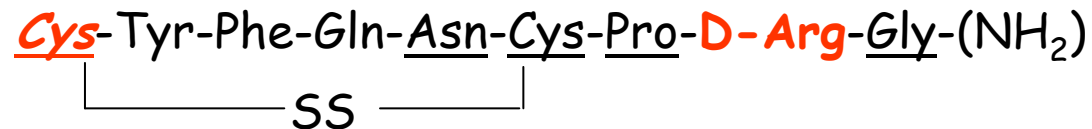


Arg-vasopressine



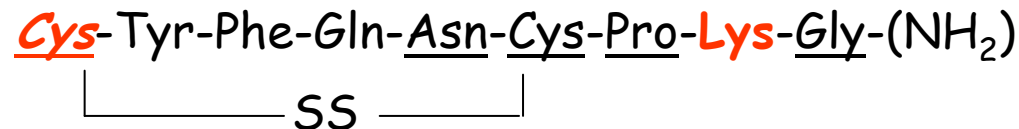
desmopressine

Cys(1) déaminé



terlipressine

Cys(1) N-a-triglycyl



NB: Des antagonistes des récepteurs V1 et V2 sont en développement pour le traitement du SIADH

Hormone antidiurétique (Vasopressine)

Pharmacocinétique / indications thérapeutiques

AVP (ADH) : $T_{1/2}$ 20 min; action $V_2 > V_1$, non disponible en Belgique

desmopressine: rapport d'efficacité V_2 / V_1 3000 fois supérieur à celui de l'ADH
(acétate) $T_{1/2}$ prolongée (75 min au lieu de 20 min), efficace pdt 6-20 h.
administration nasale (10-40 μg jour en 2x), SC (1-2 μg jour)
per os (0.2-0.4 mg/jour)

=> traitement diabète insipide central (d'origine hypothalamo-hypophysaire)
énurésie nocturne du grand enfant (>8 ans) : uniquement forme orale
hémophilie légère (von Willebrand type 1)

terlipressine action V_2 minimale, action V_1 (artérioles - contraction) faible
mais prolongée (~8h)

(acétate) administration IV (perfusion).

=> traitement des varices oesophagiennes saignantes, en attendant la
sclérothérapie (diminue la pression veineuse porto-cave par
vasoconstriction splanchnique)

Hormone antidiurétique (Vasopressine)

Interactions médicamenteuses

Action V_2 de l'ADH amplifiée par carbamazépine (antiépileptique)
chlorpropamide (sulfamidé hypoglycémiant)
AINS (indométhacine)

Action V_2 de l'ADH inhibée par **Lithium** (ttt de fond de la mania-co-dépression)
(demeclocycline (antibiotique) => utilisé pour le SIADH)

Effets secondaires / Contre-indications

V_2 : hyponatrémie sévère => convulsions... (intoxication à l'eau)
3-4x + fréquent avec spray nasal que forme orale dans le traitement de
l'énurésie nocturne chez l'enfant (Folia juillet 2009)

V_1 : spasme coronarien => crise d'angor; crampes abdominales
attention en cas d'hypertension grave, de grossesse, de troubles
coronariens

Hormone antidiurétique (Vasopressine)

Antagonistes des récepteurs V1 et V2

Tolvaptan : antagoniste V_2 spécifique à structure non peptidique

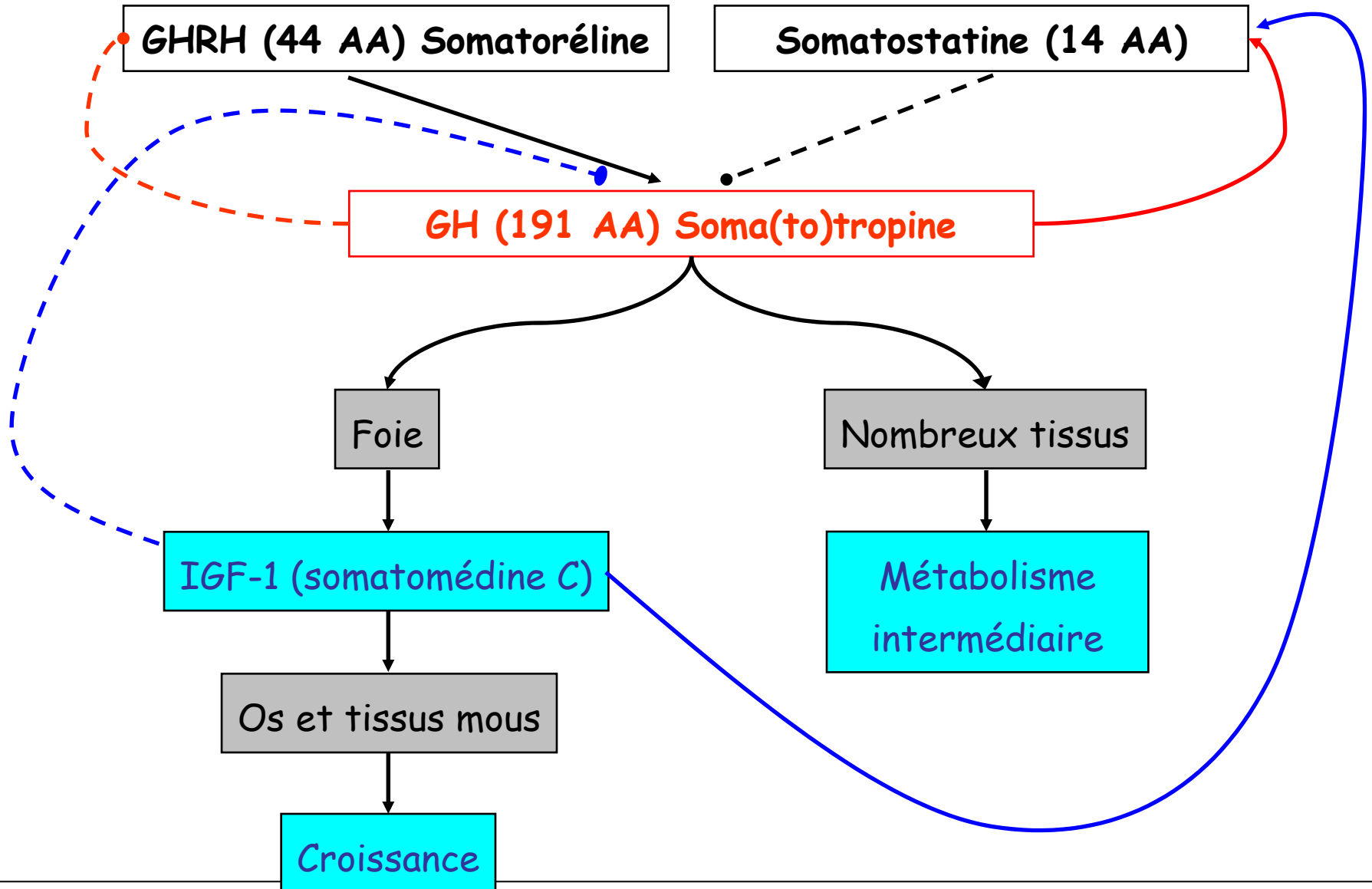
Conivaptan: antagoniste V1 et V2 (IV)

Indications

Hyponatrémie (<125 mmol/l) euvolémique ou hypervolémique
en cas de SIADH, insuffisance cardiaque, cirrhose du foie

Hormone de croissance

Facteurs hypothalamiques



Hormone de croissance (GH)

Effets métaboliques directs de la GH

Stimule la lipolyse => libération d'acides gras libres

Stimule la β -oxydation des acides gras => production d'énergie

Diminue la consommation de glucose par les muscles et stimule la production de glucose par le foie => effet diabétogène si excès de GH

Inhibe la dégradation protéique

Effets indirects de la GH médiés par l'IGF-1

Stimule la croissance des os (longs et plats) et celle des tissus mous en augmentant la synthèse protéique (transport des acides aminés, transcription, traduction) et d'ADN => prolifération et hypertrophie cellulaire

Régulation de la sécrétion de GH

Activation par le sommeil profond (stades 3-4), l'exercice, le stress, l'hypoglycémie, le glucagon, les acides aminés, les oestrogènes et la testostérone, la dopamine, les agonistes des α_2 -AR, la sérotonine

Inhibition par le sommeil paradoxal (REM), l'hyperglycémie, les acides gras libres, l'hypothyroïdie, les glucocorticoïdes, l'obésité

Hormone de croissance

Structure chimique : Protéine de 191 acides aminés

somatropine biosynthétique recombinante (séquence GH humaine)

Pharmacocinétique :

sécrétion pulsatile avec pic nocturne; diminue chez les personnes âgées

$T_{1/2}$ ~20 min; demi-vie biologique = 9-17 h (effet perdure 36 h)

administration IM, SC quotidienne

Pharmacodynamie (voir dia précédente; récepteur du type « cytokine »)

sécrétion stimulée lors d'un test à l'insuline (hypoglycémie), à l'arginine

sécrétion stimulée par le GHRH (somatoréline synthétique)

sécrétion inhibée lors d'une charge orale en glucose

Pathologies

Excès de production (tumeur antéhypophysaire) => gigantisme ou acromégalie

Défaut de production ou résistance à la GH => nanisme avec proportions harmonieuses (un défaut de production ou une résistance à l'IGF-1 a les mêmes conséquences qu'un déficit en GH)

Hormone de croissance

Indication thérapeutique

Uniquement pour **thérapie substitutive** dans les cas suivants :

1. Insuffisance de sécrétion de GH « confirmée »

pic GH < 5-10 $\mu\text{g/L}$ lors du test à l'insuline

avec maladie antéhypophysaire documentée

chez l'enfant : injection SC (20-50 $\mu\text{g/kg/jour}$) => cfr page suivante

chez l'adulte : si nécessaire, mais doses plus faibles

2. Insuffisance rénale avec retard de croissance chez l'enfant

3. Syndrome de Turner (XO) associé à une petite taille (moyenne 148 cm)

dose plus élevée (60 $\mu\text{g/kg/jour}$) => gain de ~10 cm pour taille finale

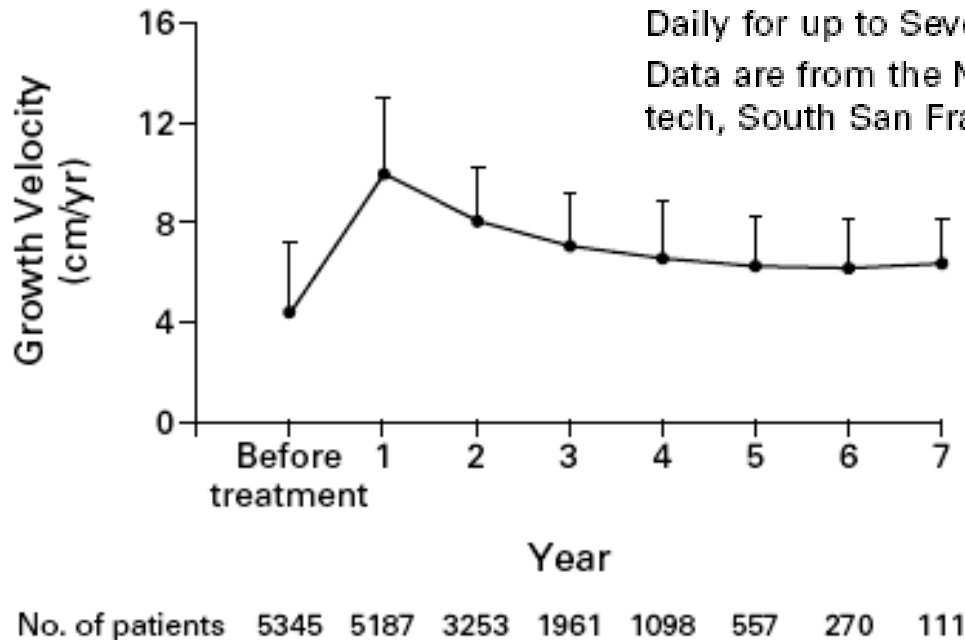
4. Syndrome de Prader-Willy (obésité, hypotonie, troubles de l'apprentissage, petite taille)

Hormone de croissance

M.L. Vance & N. Mauras N.E.J.M. 341 : 1206-1216 (1999)

Figure 1. Mean (+SD) Growth Velocity and Standard-Deviation Score for Height in Children with Growth Hormone Deficiency Who Were Treated with Recombinant Human Growth Hormone Daily for up to Seven Years.

Data are from the National Cooperative Growth Study (Genentech, South San Francisco, Calif.).



Effets secondaires / Contre-indications

Oedèmes périphériques, arthralgies, myalgies, rarement œdème cérébral

Insulino-résistance et diabète, augmentation du risque de cancer ?

Hormone de croissance

Traitement pharmacologique d'un excès de production de GH

(confirmée par l'absence de suppression de la GH après charge orale en glucose)

1. Suppression de la sécrétion de GH (mais 1^{er} choix = ablation de la tumeur)
 - agonistes dopaminergiques à forte dose (bromocriptine)
 - => désensibilisation des récepteurs
 - analogues de la somatostatine à durée d'action prolongée :
 - réduction importante du volume tumoral
2. Inhibition des effets de la GH
 - antagoniste de la GH (pegvisomant) :
 - pas de réduction significative du volume tumoral