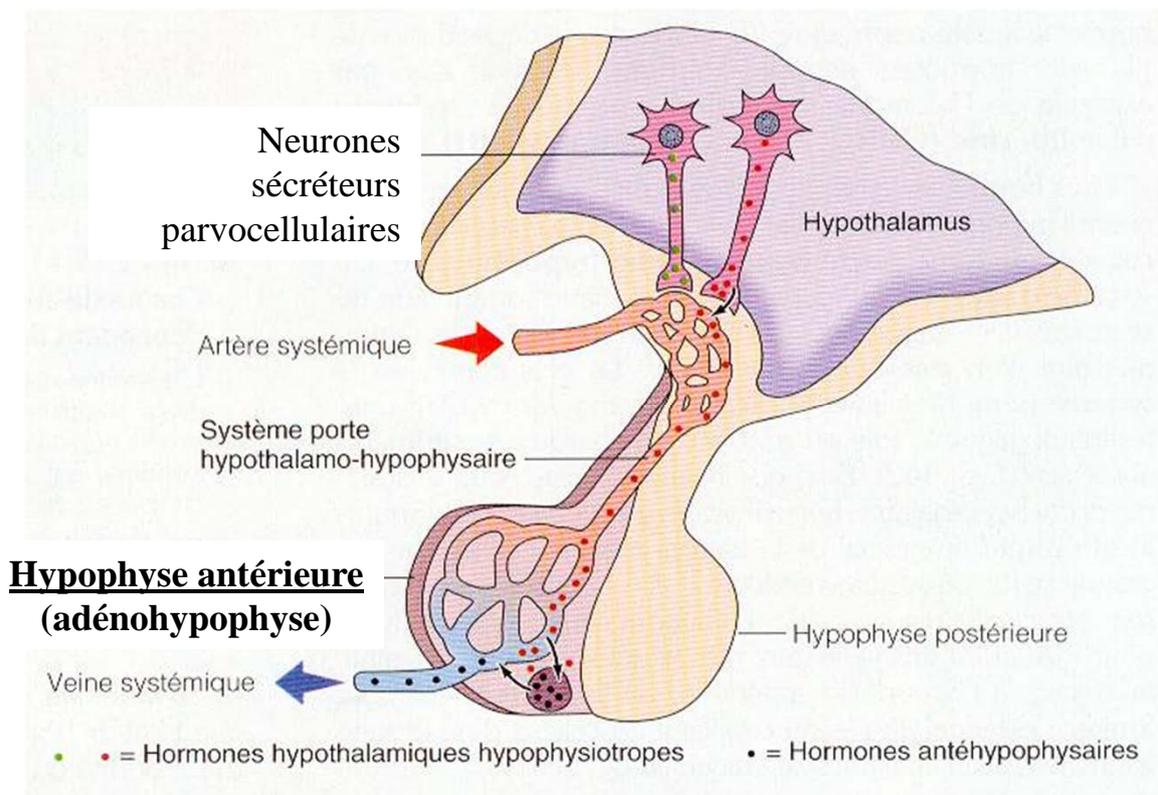
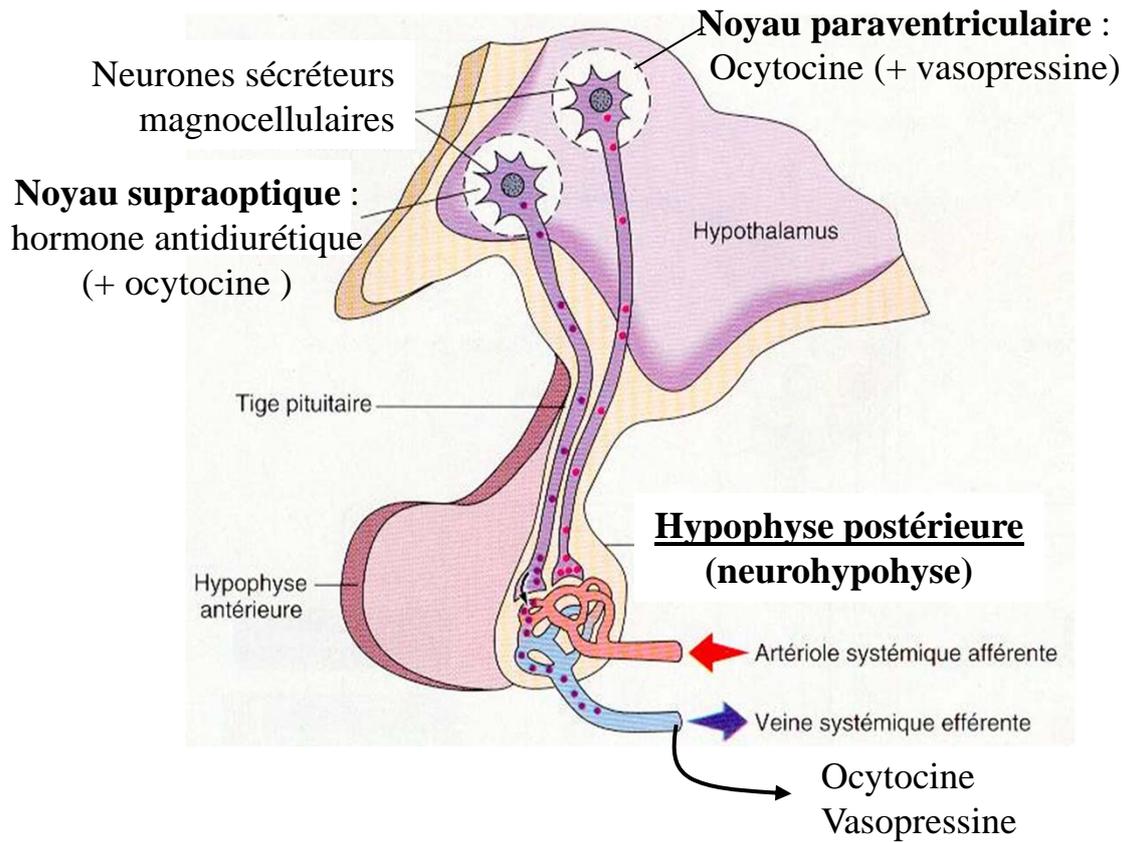
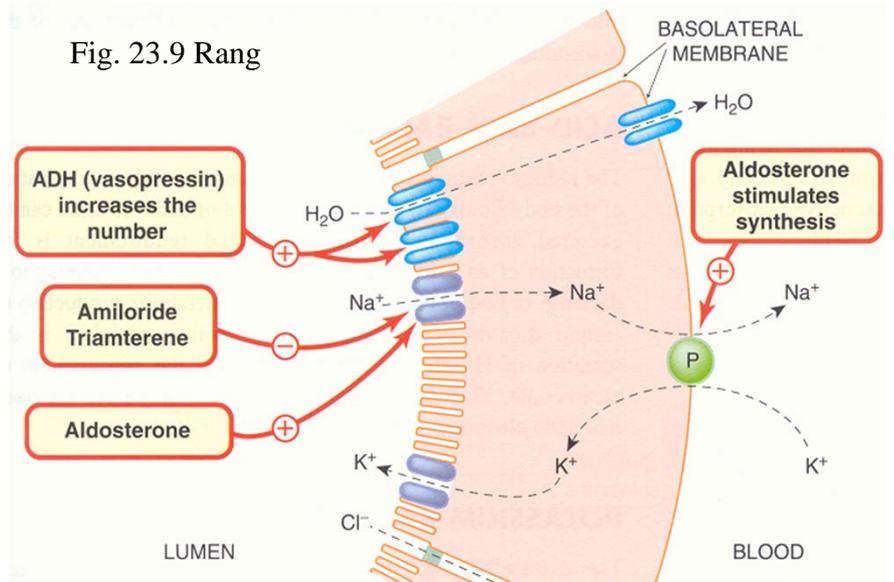
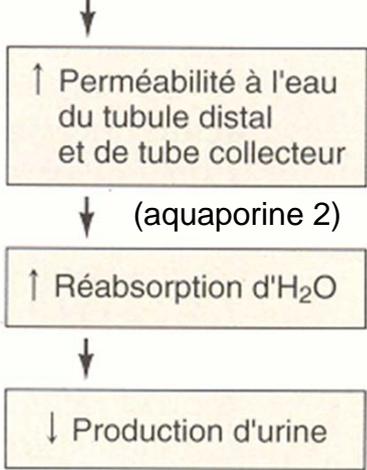
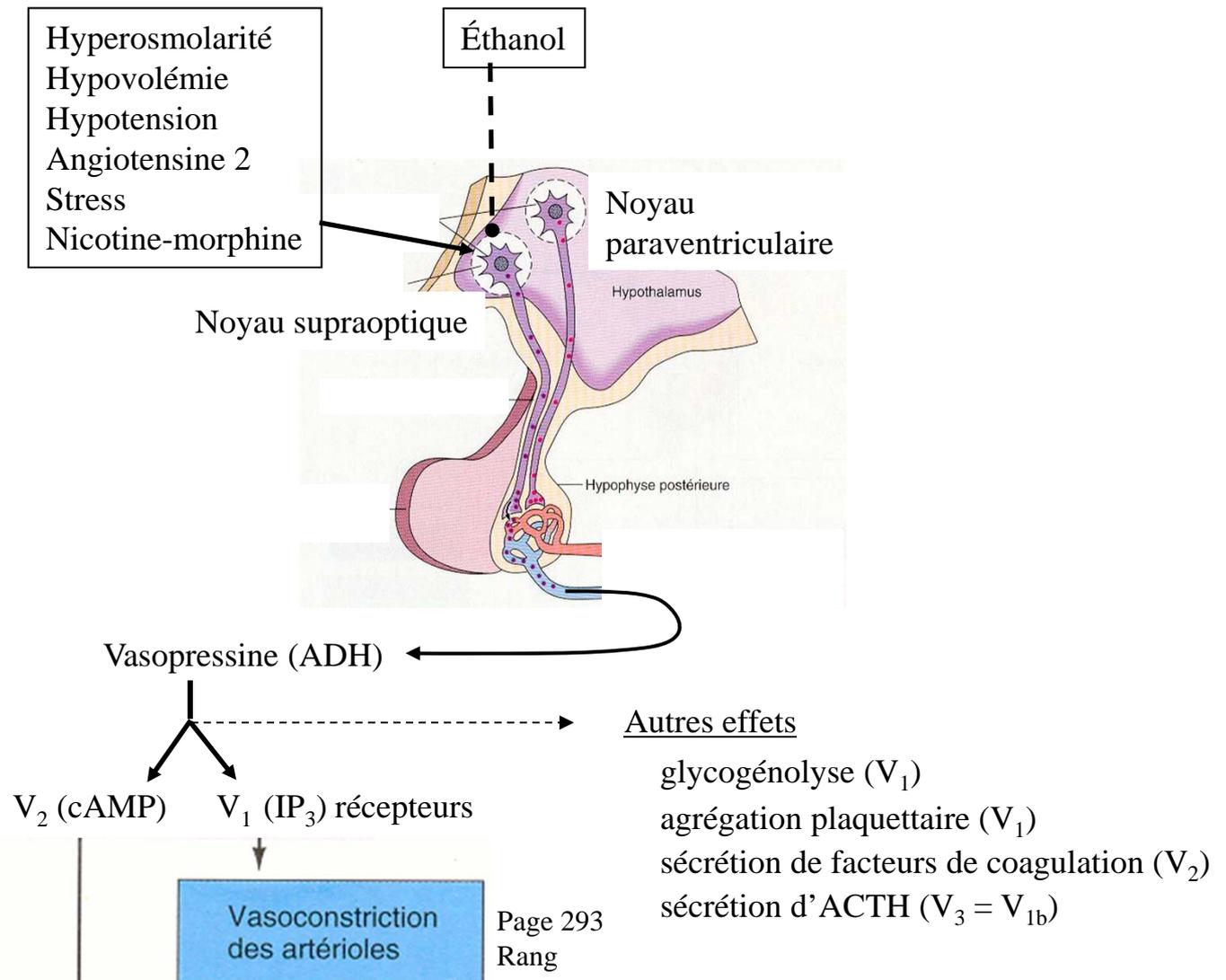


L'axe hypothalamo-hypophysaire



Voir aussi figure 27.1 (Rang)

Vasopressine (ADH)



Pathologies

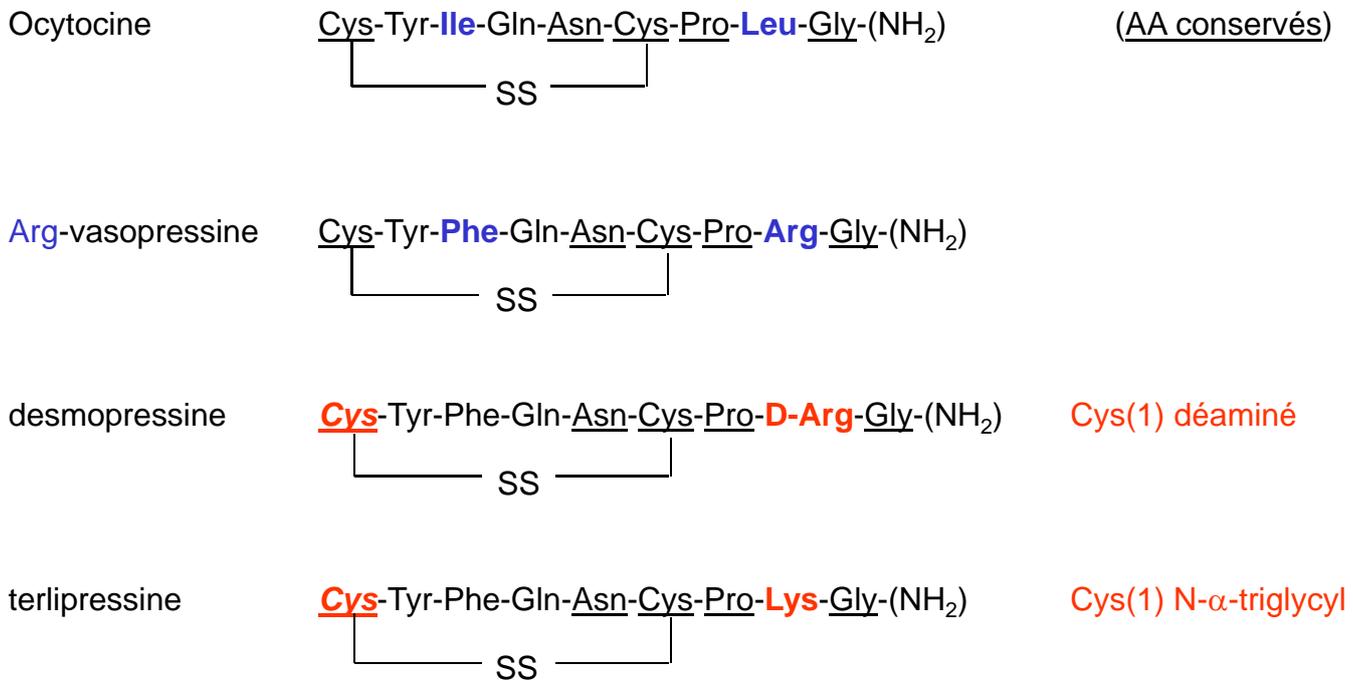
Insuffisance de sécrétion = diabète insipide hypophysaire
 d'action = diabète insipide néphrogénique

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

Vasopressine (ADH)

Structure chimique

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



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 faible mais prolongée (~8h)

(acétate) administration IV (perfusion).

=> traitement varices oesophagiennes saignantes, en attendant la sclérothérapie

(diminue la pression veineuse porto-cave par vasoconstriction splanchnique)

Vasopressine (ADH)

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 maniaco-dépression)

(demeclocycline (antibiotique) => utilisé pour ttt du 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

NB: Antagonistes ADH (récepteurs V_1 et V_2) en développement pour le traitement du SIADH

V_2 -spécifiques: tolvaptan (non peptidique) indiqué dans l'hyponatrémie eu- ou hypervolémique)

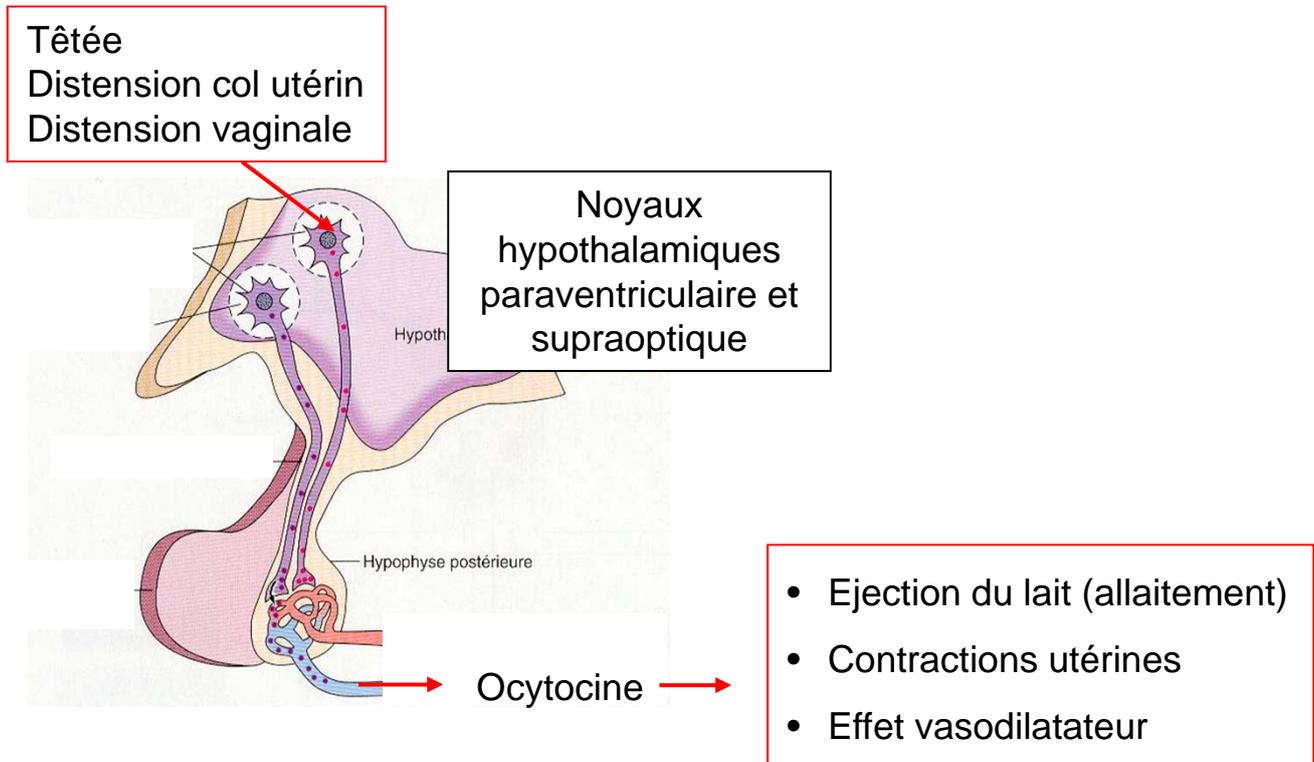
V_1 et V_2 spécifiques: conivaptan (IV)

Ocytocine

Structure chimique (cfr ADH)

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

Pharmacodynamie : récepteurs (IP_3) proches des récepteurs à l'ADH (V_1)



Pathologie: inconnue

Indication thérapeutique

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

! uniquement à l'hôpital avec monitoring continu des -bruits du coeur du fœtus

-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 => rétention d'eau

Contre-indications : dystocie, antécédents de césarienne; Attention au risque de rétention d'eau en cas de prééclampsie, maladie rénale ou cardiaque de la mère

Autres médicaments agissant sur la musculature utérine

Cfr Rang chap 29, pages 441-443

Ocytociques (autres que l'ocytocine)

méthylergométrine : un des alcaloïdes de l'ergot de seigle

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

ttt de l'hémorragie et de l'hypotonie utérine pospartum si ocytocine inefficace

effets secondaires : hypertension, douleur angineuse

dinoprostone : prostaglandine E2

administration comp. vag., gel endocervical

effets : contraction utérine et relaxation cervicale

induction du travail à tout moment de la grossesse : mort in utero, mole hydatiforme

induction du travail

effets secondaires : collapsus cardiovasculaire si IV

douleurs utérines, nausées, vomissements

carboprost : 15-méthyl prostaglandine F2 α (administration IM)

effets : cfr dinoprostone

indications : cfr méthylergométrine et dinoprostone

Tocolytiques

Indication thérapeutique : suppression des contraction 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 ?

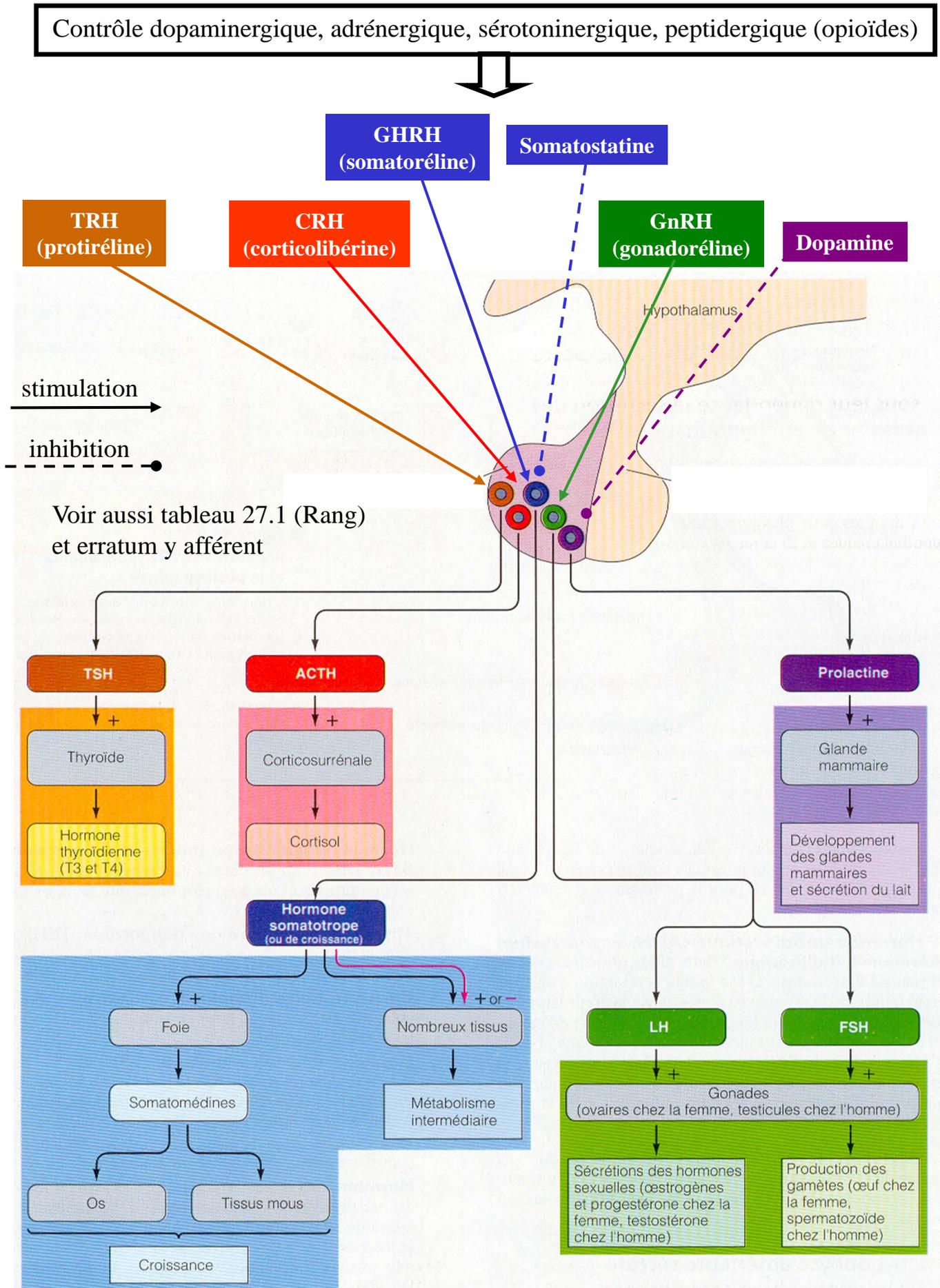
- β_2 -mimétiques (ritodrine, fénotérol, salbutamol) : cfr FARM21

- antagonistes calciques (nifedipine) : cfr cours Prof. O. Feron

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

MAIS attention à la fermeture prématurée du canal artériel ! (erreur p443, Rang)

Hormones de l'hypophyse antérieure



NB: les rétrocontrôles ne sont pas indiqués sur ce schéma !

Hormone de croissance

Structure chimique

1 chaîne de 191 acides aminés

naturelle extraite d'hypophyses humaines (abandonnée – Maladie de Creutzfeld-Jakob)

recombinante (séquence GH humaine) = somatropine biosynthétique

Pharmacocinétique

$T_{1/2}$ 20 min; sécrétion pulsatile avec pic nocturne; diminue chez les personnes âgées

Mais demi-vie biologique = 9-17 h (effet perdure 36 h)

administration IM, SC quotidienne

Pharmacodynamie (cfr figure page suivante; récepteur du type « cytokine »)

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

sécrétion inhibée lors d'une charge orale en glucose

sécrétion stimulée par le GHRH (somatoréline synthétique)

Pathologies

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

Défaut de production ou résistance à la GH => nanisme avec proportions harmonieuses

(défaut de production ou résistance à l'IGF-1 a les mêmes conséquences)

Hormone de croissance

Activation de la sécrétion de GH

Sommeil profond (stades 3-4)
 Exercice, stress
 Hypoglycémie
 Acides aminés
 Glucagon
 Oestrogènes-Testostérone
 dopamine, α_2 AR agonistes
 sérotonine

Inhibition de la sécrétion de GH

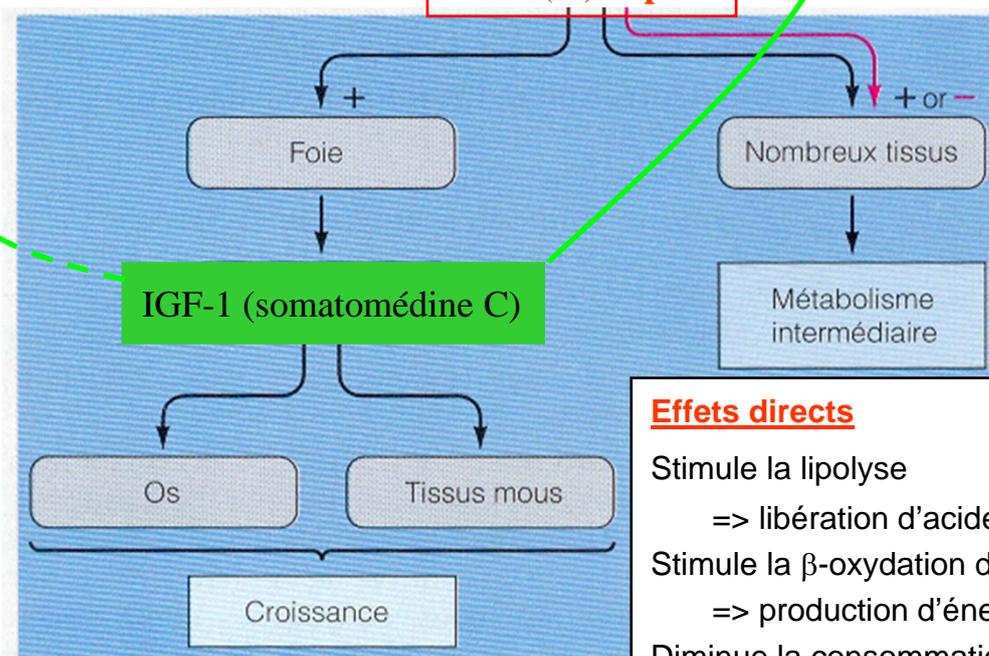
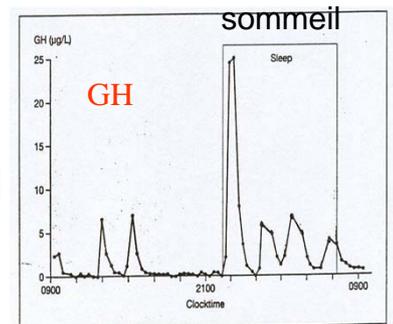
Sommeil paradoxal (REM)
 Hyperglycémie
 Acides gras libres
 Hypothyroïdie
 Glucocorticoïdes
 Obésité

Facteurs hypothalamiques

GHRH
(44 AA)

Somatostatine
(14 AA)

GH (191 AA)
Soma(to)tropine



Effets directs

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
 Stimule la production de glucose par le foie
 => effet diabéto-gène si excès de GH
 Inhibe la dégradation protéique

Effets indirects de la GH (IGF-1)

Stimule la croissance osseuse (os longs, os plats)
 la croissance des tissus mous
 (muscles, organes viscéraux)
 la synthèse des protéines (transport des acides aminés, transcription, traduction)
 d'ADN
 => prolifération (hyperplasie) et hypertrophie cellulaire

Hormone de croissance

Indications thérapeutiques = Thérapie substitutive (cfr Folia Pharm. Juin 2003)

1. Insuffisance de sécrétion de GH : pic GH < 5-10 µg/L lors du test à l'insuline
avec maladie antéhypophysaire documentée
chez l'enfant : injection SC (20-50 µg/kg/jour) => cfr page suivante
chez l'adulte : si nécessaire (confirmer l'insuffisance), mais doses plus faibles
effets : cfr page suivante
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 µg/kg/jour) => gain de ~10 cm pour taille finale.
4. Syndrome de Prader-Willy (obésité, hypotonie, troubles de l'apprentissage, petite taille)

Effets secondaires / Contre-indications

oedèmes périphériques, arthralgies, myalgies, rarement œdème cérébral

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

Traitement d'un excès de production de GH

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

suppression de la sécrétion de GH (mais 1^{er} choix = ablation de la tumeur)

agonistes dopaminergiques à forte dose => désensibilisation des récepteurs

(bromocriptine)

analogues de la somatostatine (cfr plus loin) : réduction importante du volume tumoral

antagoniste de la GH (pegvisomant) : pas de réduction significative du volume tumoral

Traitement à l'hormone de croissance (illustrations)

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

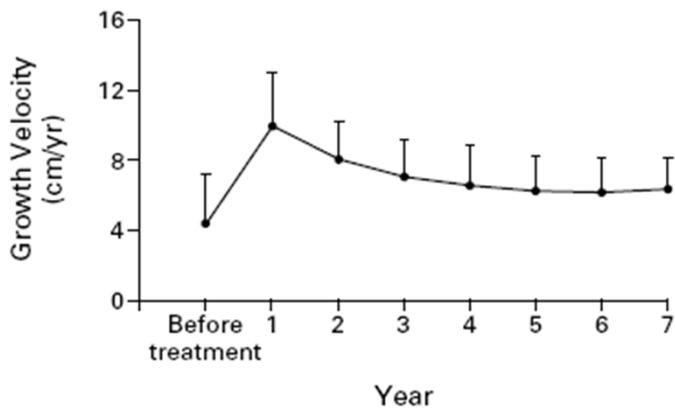


Figure 1. Mean (+SD) Growth Velocity and Standard-Deviation Score for Height in Children with Growth Hormone Deficiency Who Were Treated with Recombinant Human Growth Hormone Daily for up to Seven Years.

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

No. of patients 5345 5187 3253 1961 1098 557 270 111

TABLE 2. EFFECTS OF GROWTH HORMONE-REPLACEMENT THERAPY ON BODY COMPOSITION AND SERUM LIPID CONCENTRATIONS IN ADULTS WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY.*

STUDY	NO. OF PATIENTS	DURATION OF THERAPY	LEAN BODY OR FAT-FREE MASS	ADIPOSE MASS	BONE MINERAL DENSITY	SERUM TOTAL CHOLESTEROL	SERUM HDL CHOLESTEROL	SERUM LDL CHOLESTEROL	TRIGLYCERIDES
Salomon et al. ²³	11	6 mo	5.5-kg increase	5.7-kg decrease	NA	12% decrease	NA	NA	No change
Jorgensen et al. ²⁴	22	4 mo	5% increase in thigh muscle volume	7% decrease in thigh adipose volume	NA	NA	NA	NA	NA
Whitehead et al. ²⁵	14	6 mo	7% increase	10% decrease	No change in spine	No change	No change	No change	No change
Bengtsson et al. ²⁶	9	6.5 mo	3.9-kg increase	6-kg decrease	NA	No change	NA	NA	No change
Cuneo et al. ¹³	24	6 mo	NA	NA	NA	12% decrease	No change	24% decrease	24% decrease
O'Halloran et al. ²⁷	12	1 yr	6% increase	11% decrease	Spine, 6% increase; forearm, 4% increase	NA	NA	NA	NA
Mardh et al. ²⁸	115	6 mo	2.6-kg increase	3.2-kg decrease	NA	NA	NA	NA	NA
Rosen et al. ¹⁹	25	1 yr	4% increase	8% decrease	Total body, 1% decrease; femoral neck, 5% increase; trochanter, 5% increase†	No change	12% increase	NA	No change
Hansen et al. ²⁹	13	1 yr	3.3-kg increase	4.9-kg decrease	NA	NA	NA	NA	NA
Beshyah et al. ³⁰	25	1 yr	NA	NA	NA	26% decrease	5% increase	26% decrease	8% increase
Baum et al. ³¹	16	1.5 yr	4% increase	11% decrease	Lumbar spine, 5% increase; femoral neck, 2.4% increase; no change in proximal radius	NA	NA	NA	NA
Al-Shoumer et al. ³²	10	4 yr	9% increase	14% decrease	NA	NA	NA	NA	NA
Attanasio et al. ¹	AO, 52; CO, 32	6 mo	AO, 3.5-kg increase; CO, 3.7-kg increase	AO, 4.9% decrease; CO, 5.5% decrease	NA	AO, 8% decrease; CO, 5% decrease	AO, 23% increase; CO, 12% increase	AO, 11% decrease; CO, 5% decrease	NA
Cuneo et al. ³³	70	6 mo	6% increase	14% decrease in skin-fold thickness	NA	3% decrease‡	8% increase‡	13% decrease‡	No change‡

*HDL denotes high-density lipoprotein, LDL low-density lipoprotein, NA not assessed, AO adult-onset growth hormone deficiency, and CO childhood-onset growth hormone deficiency.

†Results are for 12 to 18 months of treatment.

‡Results are for 51 patients after one year of treatment.

Somatostatine et analogues

Structure chimique

précurseur 95 AA, peptide final 14 ou 28 AA

somatostatine 14 (IV) Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys
└────────────────── SS ───────────────────┘

Analogues à action prolongée et effets surtout SSTR2 et SSTR5

Octréotide (SC; IM) *D-Phe*-Cys-Phe-*D-Trp*-Lys-Thr-Cys-Thr-ol
└────────── SS ─────────┘

Lanréotide (IM) 3-(2-naphtyl)-*D-Ala*-Cys-Tyr-*D-Trp*-Lys-Val-Cys-Thr-ol
└────────── SS ─────────┘

Pharmacocinétique

$T_{1/2}$ = courte (min); perf. IV

Octréotide (SC) durée d'action ~8h

Octréotide à longue durée d'action (~4 semaines) : 20-30 mg/mois, IM

Lanréotide (SC) durée d'action ~10-14 jours

Pharmacodynamie

liaison aux récepteurs SSTR1-5 (G-protein coupled)

=> diminution cAMP, ouverture canal K^+ , activation PY-Pase

inhibe 1) les sécrétions -endocrines antéhypophysaires : GH, TSH, ACTH

pancréatiques : insuline, glucagon

gastro-intestinales : VIP, 5-HT

-exocrines digestives : gastrique (HCl), pancréatiques

2) la motilité et la perfusion gastro-intestinales

Somatostatine et analogues

Pathologie inconnue

Indications thérapeutiques

1. Hémorragies aiguës (varices oesophagiennes), fistules du pancréas et de l'intestin,
dumping syndrome sévère (post chirurgie gastrique)
2. Tumeurs hormonosécrétantes dont l'ablation chirurgicale est impossible
Acromégalie, glucagonome, insulinome, VIPome, tumeur carcinoïde...

Effets secondaires / Contre-indications

Diarrhées, nausées, douleurs abdominales

troubles de l'équilibre glycémique (somatostatine surtout)

calculs biliaires

Prolactine

Structure chimique

199 AA, proche de l'hormone de croissance (gène ancestral commun)

Pharmacodynamie

Sécrétion essentiellement sous contrôle tonique inhibiteur de l'hypothalamus

« prolactine-inhibiting factor » = dopamine (récepteurs D₂)

Rétrocontrôle : la PRL augmente la production de dopamine par l'hypothalamus

Effets dus à la liaison au récepteur spécifique type « cytokine »

Chez l'homme : Pas de rôle physiologique connu

Chez la femme :

Au cours de la grossesse, les oestrogènes stimulent la prolifération des cellules lactotrophes

prolactine	}	=>	stimulent le développement de la glande mammaire
oestrogènes			
progestérone			
			mais pas de sécrétion de lait (inhibition par oestrogènes),

Après l'accouchement (effondrement des oestrogènes et progestérone plasmatiques),

la têtée stimule la sécrétion de PRL en inhibant la production de dopamine

=> stimule la production et **sécrétion** de lait par les cellules des alvéoles mammaires

(NB: l'éjection du lait est due à l'action de l'ocytocine)

Influences médicamenteuses

Les médicaments à action anti-dopaminergique peuvent provoquer une hyperprolactinémie

métoclopramide, phénothiazines neuroleptiques

Pathologie : Excès de sécrétion de prolactine (prolactinome)

=> inhibition de la production de GnRH et des hormones gonadotropes LH et FSH

=> galactorrhée, stérilité anovulatoire chez la femme

(la contraception par l'allaitement résulte du même mécanisme)

=> gynécomastie et impuissance chez l'homme

Prolactine

Indications thérapeutiques

Pas d'utilisation thérapeutique de la PRL

Suppression de la sécrétion de prolactine par les agonistes des récepteurs dopaminergiques D₂ (antiparkinsoniens dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle)

Indiqués pour

prévenir ou supprimer la lactation physiologique ou pathologique (enfant mort-né)

traiter l'hyperprolactinémie (prolactinome)

- *bromocriptine: aussi pour le ttt de l'acromégalie
- cabergoline : longue durée d'action ($T_{1/2} \sim 65h$) et meilleure sélectivité D₂
 - prévention de la lactation : 1 mg au 1er jour postpartum si pas d'allaitement
 - suppression de la lactation : 1 mg en 2 jours (4 prises de 0.25 mg)
 - ttt de l'hyperprolactinémie : 0.5 mg/semaine (1 ou 2 prises)
- *pergolide : plus longue durée d'action => 25-250 µg/jour en une prise

NB: *les doses utilisées sont beaucoup plus faibles que pour traiter la maladie de Parkinson
(cfr chapitre 3 du cours du Prof. E. Hermans)

Effets secondaires

nausées, vomissements, constipation

hypotension

troubles psychiques (hallucinations, délire...)

fibroses si ttt prolongé (péricardite...)

risque de valvulopathie avec le pergolide (idem methysergide et ergotamine)

(cfr Folia Pharm. Juin 2003)

Prolactine

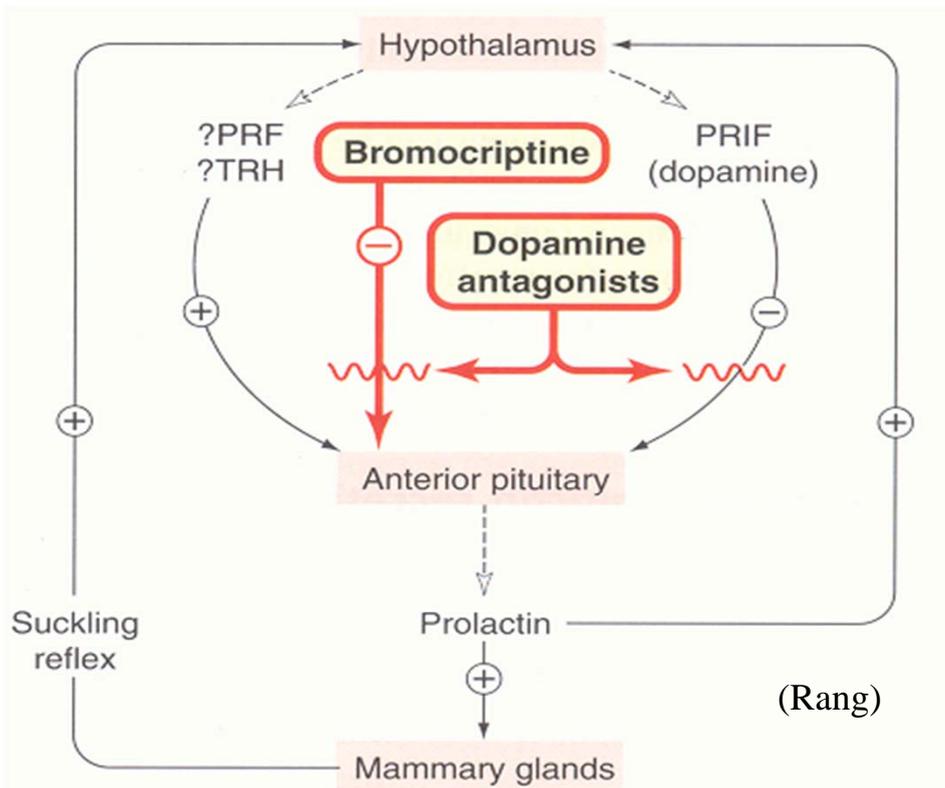


Fig. 27.3 Control of prolactin secretion and the drugs that modify it. (TRH, thyrotrophin-releasing hormone; PRF, prolactin-releasing factor; PRIF, prolactin release-inhibiting factor)

