

# L'administration d'hormone de croissance par voie sous-cutanée modifie l'expression des récepteurs NMDA dans le système nerveux central

La diminution de la sécrétion d'hormone de croissance (GH) avec l'âge est bien documentée chez l'homme comme chez l'animal de laboratoire. Les principales conséquences de cette baisse de production hormonale se situent probablement au niveau des organes périphériques tels que les muscles, les os ou le foie. En revanche ses effets sur le système nerveux central sont mal connus, bien qu'une diminution des fonctions cognitives en parallèle avec celle de la GH ait souvent été observée.

L'observation de patients atteints d'une déficience en hormone de croissance traités ou non par la GH est informative. Lorsqu'elles ne sont pas traitées, les personnes déficientes en GH présentent une asthénie, un trouble attentionnel, une altération du sommeil, des troubles de la mémoire, et en général une diminution de la sensation de bien-être. Inversement, l'administration d'hormone recombinante humaine chez ces patients améliore le fonctionnement cognitif en général, et la mémoire en particulier, tout en restaurant l'impression subjective de bien-être.

Ces effets de la GH sur les fonctions supérieures peuvent être directement liés à une action de l'hormone sur le système nerveux central, ou encore à un effet indirect par l'intermédiaire de l'IGF-1 (insulin-like growth factor). La possibilité d'un effet direct est confortée par les données récentes montrant une relation entre la concentration de GH dans le liquide céphalorachidien et la dose d'hormone administrée par voie sous-cutanée. Egalement en faveur de cette hypothèse, la présence d'un récepteur de l'hormone de croissance a été démontrée, chez l'homme comme chez les rongeurs, dans les cellules de l'hippocampe, structure impliquée dans les processus d'apprentissage et de mémorisation. La stimulation de ces circuits neuronaux pourrait aussi impliquer les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) qui jouent un rôle important dans la plasticité neuronale et les processus de mémorisation.

Afin de mieux cerner les mécanismes par lesquels l'hormone de croissance pourrait agir sur le système nerveux

central, une équipe universitaire suédoise a administré par voie sous-cutanée une dose de 1mg/kg par jour de GH humaine à des rats âgés de 11 semaines et de 57 à 67 semaines. A l'issue d'une période de traitement de 10 jours, les animaux ont été sacrifiés et leur hippocampe prélevé. L'expression du récepteur de la GH et des sous unités NR1, NR2A et NR2B du récepteur NMDA a été quantifiée à partir de leur taux d'ARN messager par Northern blot.

Chez l'animal de 11 semaines, l'administration chronique de GH augmentait significativement l'expression de son récepteur ainsi que des sous unités NR2B du récepteur NMDA alors que celle de la sous unité NR1 était diminuée et celle de la sous unité NR2A était inchangée. Chez les animaux âgés de 57 à 67 semaines, la GH augmente l'expression des sous unités NR1 et NR2A, mais ne modifie pas celle de la sous unité NR2B. Le rapport d'expression des ARNm NR2B/NR2A était ainsi doublé par l'administration de GH chez le jeune adulte, mais inchangé chez les rats les plus âgés. Ces modifications de niveaux d'expression de la sous unité NR2B étaient, de plus, corrélées à celles du récepteur de la GH dans les différents groupes expérimentaux.

Cette observation d'un changement dans l'expression des ARNm des récepteurs de l'hippocampe par d'administration sous-cutanée de GH montre que cette hormone a bien une action sur le système nerveux central qui pourrait expliquer ses effets positifs sur la mémoire. L'augmentation du rapport des sous unités NR2B/NR2A du récepteur NMDA, connue pour ses effets positifs sur la plasticité synaptique, est en accord avec l'hypothèse d'un effet central de la GH. En revanche, l'absence de modification des ces niveaux d'expression chez les animaux les plus âgés suggère qu'une résistance partielle à l'administration de GH peut apparaître avec l'âge. Ces résultats sont à comparer à l'absence d'effet de la GH sur les fonctions cognitives de l'animal très âgé, et pose la question des limitations de ce traitement hormonal chez l'homme.

B. Corman  
CEA/Saclay, Gif-sur-Yvette

	Age : 11 semaines	Age : 57-67 semaines
Récepteur GH	++	NS
Récepteur NMDA		
- Sous unité NR1	--	+
- Sous unité NR2A	NS	+++
- Sous unité NR2B	++	NS



Le Grevès M, Steensland P, Le Grevès P, Nyberg F. **Growth hormone induces age-dependent alteration in the expression of hippocampal growth hormone receptor and N-methyl-D-aspartate receptor subunits gene transcripts in male rats.** Proc. Natl. Acad. Sci, 2002, **99**: 7119-7123.