



MEMOIRE

Présenté

A LA FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE (SNV)

pour obtenir

Le Diplôme des Etudes Supérieures en Biologie (DES)

OPTION : **BIOCHIMIE**

par

AIT MIHOUB S., KHARAZ F & REZIG Y

THEME :

Etude des effets mélanotrope et corticotrope sur le métabolisme glucidique et la réponse immunitaire

BOUAOUICHE Abderrahmene

M.C. Classe B

Encadreur

GUESMIA Khuokha

M.A. Classe A

Examineur

Promotion : 2010 / 2011



MEMOIRE

Présenté

A LA FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE (SNV)

pour obtenir

Le Diplôme des Etudes Supérieures en Biologie (DES)

OPTION : **BIOCHIMIE**

par

AIT MIHOUB S., KHARAZ F & REZIG Y

THEME :

Etude des effets mélanotrope et corticotrope sur le métabolisme glucidique et la réponse immunitaire

BOUAOUICHE Abderrahmene

M.C. Classe B

Encadreur

GUESMIA Khuokha

M.A. Classe A

Examineur

Promotion : 2010 / 2011

Remerciements

Nous remercions le Bon Dieu et nous lui rendons grâce pour nous avoir donné force et volonté afin de mener à terme ce travail.

Nous adressons nos sincères remerciements à tous ceux qui ont contribué, que soit de près ou de loin, chacun à sa manière, à l'élaboration de ce mémoire.

Nous remercions notre encadreur Dr Bouaouiche A que nous devons respecte et gratitude pour nous avoir guidés afin de mener à bien élaboré cette mémoire.

Et enfin nous remercions tous ceux qui nous ont aidés à la réalisation de ce travail et que nous avons oublié de les citer la dessus.

Salima

Fatiha

Yasmin



Abréviations

AA: Acide aminé.

ACTH: Adrénocorticotropine hormone.

ADH: Antidiurétique hormone (Vasopressine).

ADR: Adrénaline.

AH: Antéhypophyse.

AGL: Acide gras libre.

AMP: Adénosine mono phosphate.

AMP_c: Adénosine mono phosphate cyclique.

Ca⁺²: Calcium.

CcK-Pz: colicystokinine izoumine.

GCL CS: Gonglion cervical supérieur.

EM: Eminence médiane.

FSH: Folliculostimulating hormone.

G6P: Glucose 6- phosphate.

GH: Growth hormone (hormone de croissance).

GHIH: Growth hormone inhibitor hormone (somatostatine).

GHRH: Growth hormone releasing hormone.

HIOMT: Hydro indole-o-méthyle transférase.

HLA I: Complexe majeur d'histocompatibilité humain I.

HLA II: Complexe majeur d'histocompatibilité humain II.

IGF: Factor growth insulino-like.

IL1: Interleukine 1.

IL 2: Interleukine 2.

K: Potassium.

L: Lumière.

LA: Lobe antérieur.

LC: Lobe cystiforme.

LH: Lobe lutéinsing.

LI: Lobe infundibulotubéral..

LP: Lobe postérieur.

LTH: Lutéotrope hormone.

MSH : Mélanostimulating hormone.

MT: Mélatonine.

NA: Noradrénaline.

NAT: N-acétyl transférase

NK: Natural killer.

NPV: Noyau paraventriculaire.

NSV: Noyau suprachiasmatique.

OCY: Ocytocine.

PKC: Phosphokinase c.

PRL: Prolactin ou lutéotrope hormone.

RER: Reticulum endoplasmique reseau.

RH: Releasing hormone.

RIH: Inhibitor hormone.

SIH: Stimulating inhibitor hormone.

SRH: Stimulating releasing hormone.

SRIH: Somatostatine.

T₃: Triiodothyronine.

T₄: Thyroxine.

TI: Tige infundibulaire.

TRH: Thyrotropine-releasing hormone.

TSH: Thyroostimulating hormone.

VIP: Peptide intestinal vasoactif.

VIT D3: Vitamin D3.

Sommaire

Sommaire

Introduction	01
CHAPITRE I	
I. Généralités sur le complexe hypothalamo-hypophysaire et épiphyse	04
I.1. Le système hypothalamo-Hypophysaire	04
I.2. Epiphyse	06
I.3. Effet de la mélatonine sur quelques hormones.....	09
CHAPITRE II	
II. Hormones et métabolisme	10
II.1. Insuline	11
II.2. Glucagon	12
II.3. Régulation de la sécrétion des hormones pancréatiques	13
II.3.1. Facteurs déclenchant l'insulino-sécrétion.....	13
II.3.2. Régulation de la sécrétion du glucagon	13
II.4. Corrélation avec les autres hormones	18
II.4.1. Hypophyse	18
II.4.2. La corticosurrénale	18
II.4.3. La Thyroïde	18
II.4.4. La médullosurrénale.....	21
CHAPITRE III	
III. Récepteurs hormonaux au niveau du système immunitaire.....	23
CHAPITRE IV	
IV. Interactions mélando-cortico-immunitaire et métabolisme glucidique	25
Conclusion	28
Bibliographie	

Introduction

Introduction

Dans un environnement qui varie sans cesse, les cellules et les tissus des êtres vivants supérieurs conservent leur équilibre dynamique durant toute la vie de l'organisme. Loin d'être figées, ces structures se renouvellent grâce aux éléments chimiques produits par le métabolisme (métabolites hormones, neuro-hormones, etc). Il doit donc exister des mécanismes neuronaux, neuroendocriniens, endocriniens, neuro-immunologiques qui contrôlent les constantes physiologiques (température interne, composition physicochimique dans milieux liquidiens de l'organisme) du milieu intérieur et veillent sur son équilibre homéostatique.

Ces réactions adaptatives de l'organisme, dans le cadre de situations physiologiques agressives qui suivent un changement imprévisible de facteur de l'environnement relèvent de la physiologie du stress. L'axe corticotrope fait partie, avec le système nerveux autonome, des systèmes primordiaux contrôlant les variations de l'homéostasie et participant probablement avec d'autres axes neuroendocriniens, à la restauration d'un équilibre relatif à des perturbations environnementale. L'axe corticotrope ou axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien suit l'organisation des grands systèmes neuroendocriniens. Le cortex surrénalien, chez l'espèce humaine, secrète de la corticostérone, stimulant métabolique majeur, responsable de la plupart des effets physiologiques de l'activation du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien (CONN & FAJANS, 1956). Elle est placée sous le contrôle d'une hormone hypophysaire, la corticotropine ou ACTH, elle-même sous la dépendance de l'hypothalamus et plus précisément d'une population de neurones synthétisant la corticolibérine ou CRH localisée dans la partie parvicellulaire du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. L'axe corticotrope fonctionne de façon cyclique. Le rythme principal est nycthémeral et se caractérise par un maximum d'activité sécrétoire qui précède la période d'activité comportementale. Ce rythme est synchronisé par le rythme circadien et le rythme annuelle (FOLLENIUS *et al.*, 1992).

Au cours de ces dernières années, les conceptions de la physiopathologie du stress ont été progressivement et profondément modifiées par de nombreuses découvertes mettant l'accent sur le rôle immuno-régulateur de l'axe corticotrope sollicité par un stress ou par une administration de corticoïdes ou d'ACTH (GISLER *et al.*, 1971). La physiologie du stress est conceptuellement simple : un déséquilibre relatif en réponse à des perturbations environnementales déclenche instantanément par la sécrétions adaptatives se traduisant principalement par les sécrétions des corticostéroïdes (AKANA *et al.*, 1992) suite à une décharge d'ACTH. Parallèlement, la médullosurrénale libère de l'adrénaline et les

terminaisons sympathiques de la noradrénaline (ASSENMACHER *et al.*, 1992). Ces deux hormones, désignées sous le nom des catécholamines permettent des ajustements métaboliques (fourniture des glucides au cerveau et aux muscles à partir du glycogène stocké dans le foie) et physiologiques nécessaires à l'action. Les glucocorticoïdes amplifient et prolongent l'action des catécholamines : ils permettent en particulier la mobilisation d'énergie à partir des réserves non glucidiques (lipides, protéines) de l'organisme, grâce aux mécanismes de la néoglucogenèse.

D'autre part, les glucocorticoïdes exercent leurs effets régulateurs sur le système immunitaire. Dans ce contexte, beaucoup de travaux récents ont démontré l'existence d'interrelations entre les systèmes immunitaire et neuroendocriniens (KRUG *et al.*, 1972; BHATENA *et al.*, 1983). Non seulement le système immunitaire peut, dans certaines conditions, sécréter des interleukines (interleukine1, interleukine2, interféron gamma....) qui ont pour effet de moduler son fonctionnement (HAREL & FRADILIZI , 1985). Mais il possède des récepteurs spécifiques de nombreuses hormones et neuropeptides (KRUG *et al.*, 1985; SMITH & BLALOCK , 1985). En plus les deux systèmes neuroendocrinien et immunitaire sont ontogénétiquement, anatomiquement et fonctionnellement interconnectés (DESHAUX *et al.*,1978). Les interactions entre l'axe corticotrope et le système immunitaire dans le cadre d'une adaptation à des agressions pathogènes déclenche le même type de réactions. A ce titre, il a été rapporté que la défense immunitaire représente une réponse homéostatique qui contribue au maintien de l'intégrité et au bon fonctionnement des cellules et des tissus (MAESTRONI *et al.*, 1981).

En outre, le stress est connu d'avoir influencer la fonction pinéale (LYNCH & DENG, 1986). La relation entre la glande pinéale et le système immunitaire a été abordée faite par FERNANDES *et al.* (1976; 1979) sur les variations circadiennes de la réactivité immunitaire (suggérant que la glande pinéale puisse avoir un rôle éventuel dans cette variation) et celles de JANKOVIC *et al.* (1970) qui ont montré que la pinélectomie chez le rat adulte provoque une immunodépression.

MAESTRONI *et al.* (1981) ont remarqué une altération du tissu lymphoïde suite à la dépression de la réactivité immunitaire chez les rats donc on a provoqué l'inhibition de la sécrétion de la mélatonine par exposition à une photopériode de 24L.

BEKER *et al.* (1988) travaillant sur des rats pinéalectomisés ont démontré que l'absence de sécrétion de la pinéale provoque des altérations histologiques profondes au niveau du tissu lymphatique et une diminution de l'immunité humorale (JANKOVIC *et al.*,1986 ; SAVOVSKI *et al.*, 1986). D'autres études menées *in vitro* nous avancent que la mélatonine

n'exerce pas son effet directement sur les cellules immunitaires. Ce qui suggère que la mélatonine exercerait son action sur le système immunitaire via des mécanismes neuroendocriniens, encore mal connus.

➤ **Mélatonine et diabète**

Dans le cadre de l'endocrinopathie auto-immune, la relation du système immunitaire, système neuro-endocrinien et glande pinéale commence à être élucidée, la régulation des cellules immunitaires fait suite à un déséquilibre au niveau de tel ou tel axe neuro-endocrinien engendré probablement par un défaut de transduction par la glande pinéale des messagers environnants vers le système neuro-endocrinien général.

Parmi les endocrinopathies les mieux connues (hypoparathyroïdie, hypothyroïdie, insuffisance surrénale chronique....etc), le diabète trouve une place prépondérante dans notre perspective. Dans le diabète juvénile (ou insulino-dépendant ou encore diabète de type I), la destruction du potentiel insulino-sécréteur est secondaire à une réaction auto-immune provoquée par un ou plusieurs agents de l'environnement (virus, facteurs toxiques, stress) sur un terrain génétiquement prédisposé. Certains autres suggèrent que la mélatonine pourrait provoquer un effet diabéto-gène.

A ce titre, la connaissance des impacts de la mélatonine, à savoir, dans notre cas sur l'axe corticotrope (aspect adaptatif), somatotrope (croissance) et sur le système immunitaire d'une part et son effet sur le métabolisme glucidique, nous apporterions, sans doute, beaucoup d'informations. Nous avons choisi comme facteur d'appui, l'axe corticotrope qui joue (comme nous l'avons signalé plus haut) le rôle d'une plaque tournante entre système neuro-endocrinien et système immunitaire, en plus pour son rôle clé dans le métabolisme glucidique (en fait, l'animal surrinaléctomisé et maintenu à jeun meurt en hypoglycémie).

Chapitre I

Généralité sur le Complexe

Hypothalamo-hypophysaire-épiphyse

I. Généralités sur le complexe hypothalamo-hypophysaire et épiphyse

I.1. Le système hypothalamo-Hypophysaire

Pour coordonner entre elles, les différentes parties du corps et communiquer avec le milieu environnant, un organisme supérieur (le complexe hypothalamo-hypophysaire) dispose de deux possibilités:

Il peut soit utiliser son système nerveux qui transmet des messages par voie orale; soit par son système endocrinien qui achemine des informations par voie lente. On a cru long temps que ces deux systèmes fonctionnent d'une façon tout à fait indépendante. Chez les mammifère, la plupart des neuro-hormones sont rassemblées à la base du cerveau dans une région appelée hypothalamus et reliée à une glande endocrine de la taille d'un pois chiche : hypophyse qui était considérées comme le chef d'orchestre du système endocrinien. Le tout constitue ce qu'on appelé le système hypothalamo-hypophysaire. Le complexe hypothalamo-hypophysaire sécrète toute une série d'hormones (figure (1.2)).

a. Les facteurs hypothalamiques hypophysiotrope

GHRH (growth hormone releasing hormone) et GHIH (growth hormone inhibiteur hormone), dont la fonction est de stimulée ou inhiber la production d'hormones hypophysaires.

b. Les hormones hypophysaires glandulotropes

La thyreostimilating hormone (TSH), lutéinising hormone (LH), la Folliculostimilating hormone (FSH), et adrenocorticotropin hormone (ACTH) hormones qui stimulent les glandes périphérique correspondantes (thyroïde, gonades, corticosurrénale).

c. Les hormones hypophysaires non glandulotropes

Hormone de croissance (GH), lutéotropique hormone (LTH ou PRL) et la melanostimulating hormone (MSH) hormones qui n'agissent pas sur des glandes correspondantes.

d. Les Hormones post-hypophysaires

La vasopressine ou hormone antidiurétique ((ADH) et ocytocine (OCY) qui agissent respectivement sur les reins et la glande mammaire.

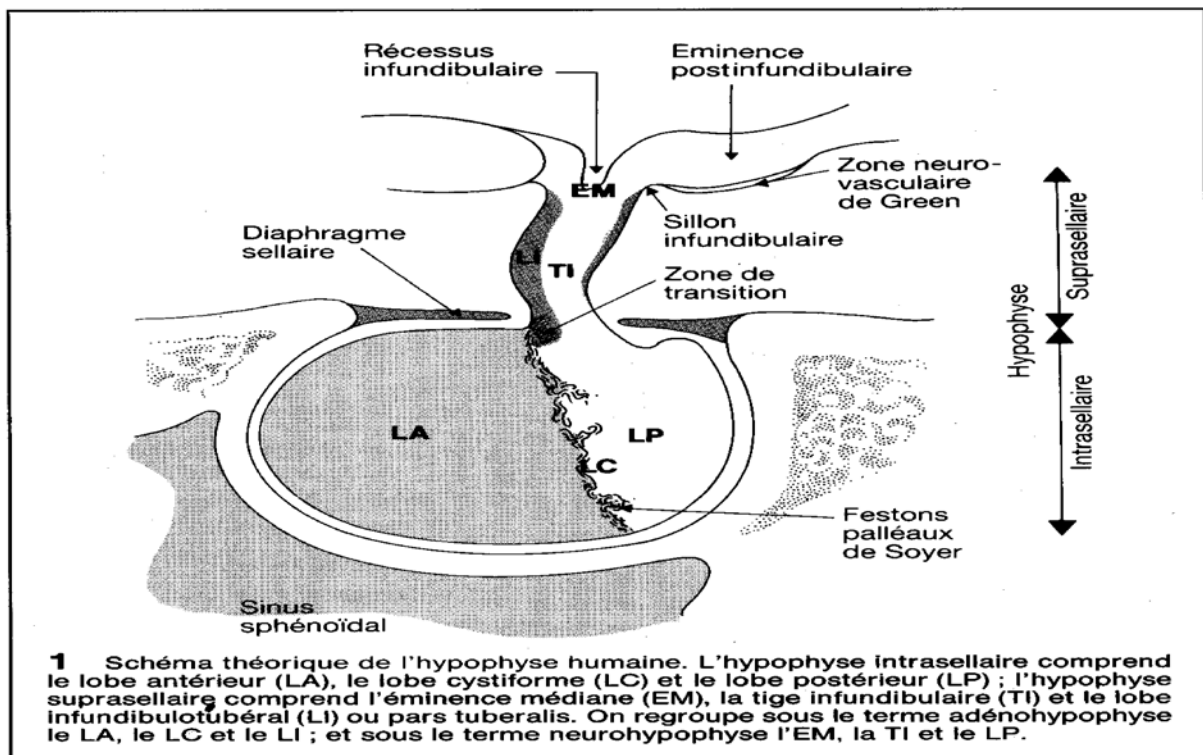


Figure (1) : l'hypophyse humaine, schéma théorique montrant l'hypophyse intrasellaire et suprasellaire (D'après GIROD & TROUILLAT, 1993).

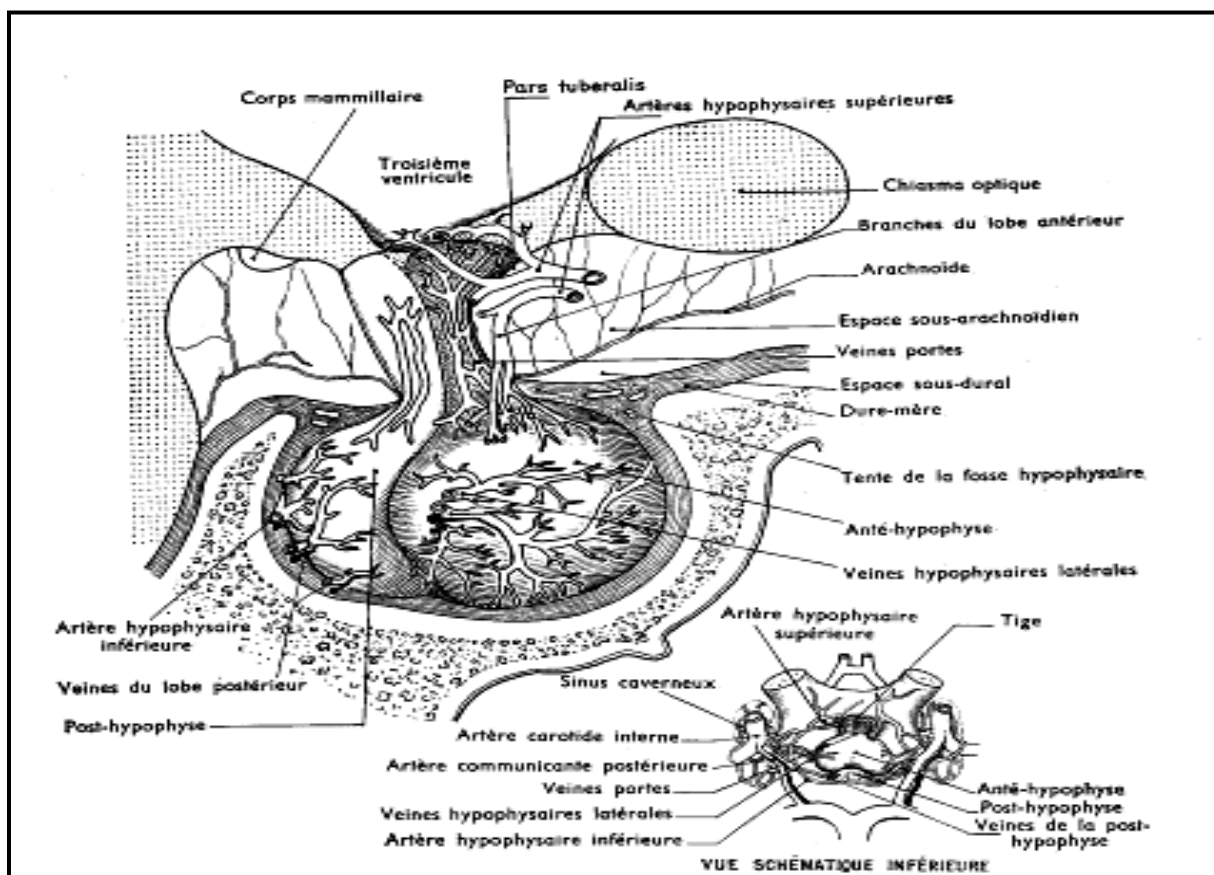


Figure (2) : Les rapports de l'hypophyse (D'après WOLHEIM & SHARP, 1981).

I.2. Epiphyse

La glande pinéale ou épiphyse est située au centre du cerveau sous le corps calleux et reposant sur les tubercules quadrijumeaux antérieurs, c'est un appendice nerveux de la partie du diencephale ou épithalamus (ASSENMACHER *et al.*, 1992). C'est une évagination du troisième ventricule. Elle est constituée de pinéalocytes et de cellules gliales. Les pinéalocytes sont les cellules assurant la fonction neuroendocrinienne caractérisée par la production essentielle de la mélatonine.

L'activité épiphysaire est photopériodique : pendant la nuit, les taux de noradrénaline (Libérée par les terminaisons apophysaires des fibres post ganglionnaires), des enzymes apophysaires (Y compris ceux de la HIOMT) et de la mélatonine (épiphysaires et plasmatique) sont les plus élevés et ceux de la sérotonine (apophysaire) les plus bas. La mélatonine, hormone apophysaire majoritaire dérive de l'acide aminé tryptophane et produit intermédiaire la sérotonine (5-hydroxytryptamine) (KLEIN *et al.*, 1970). L'équipement nécessaire à la transformation de la sérotonine en N-acétyl sérotonine n'est pas uniquement épiphysaire, mais l'action de la HIOMT nécessaire à la transformation de cette dernière en mélatonine est spécifique pour l'épiphyse (Figure (3.a.b)).

La mélatonine libérée dans le sang, circule dans le plasma liée à l'albumine. Elle est captée au moins par l'hypothalamus et les gonades, et catabolisée dans le foie et le cerveau.

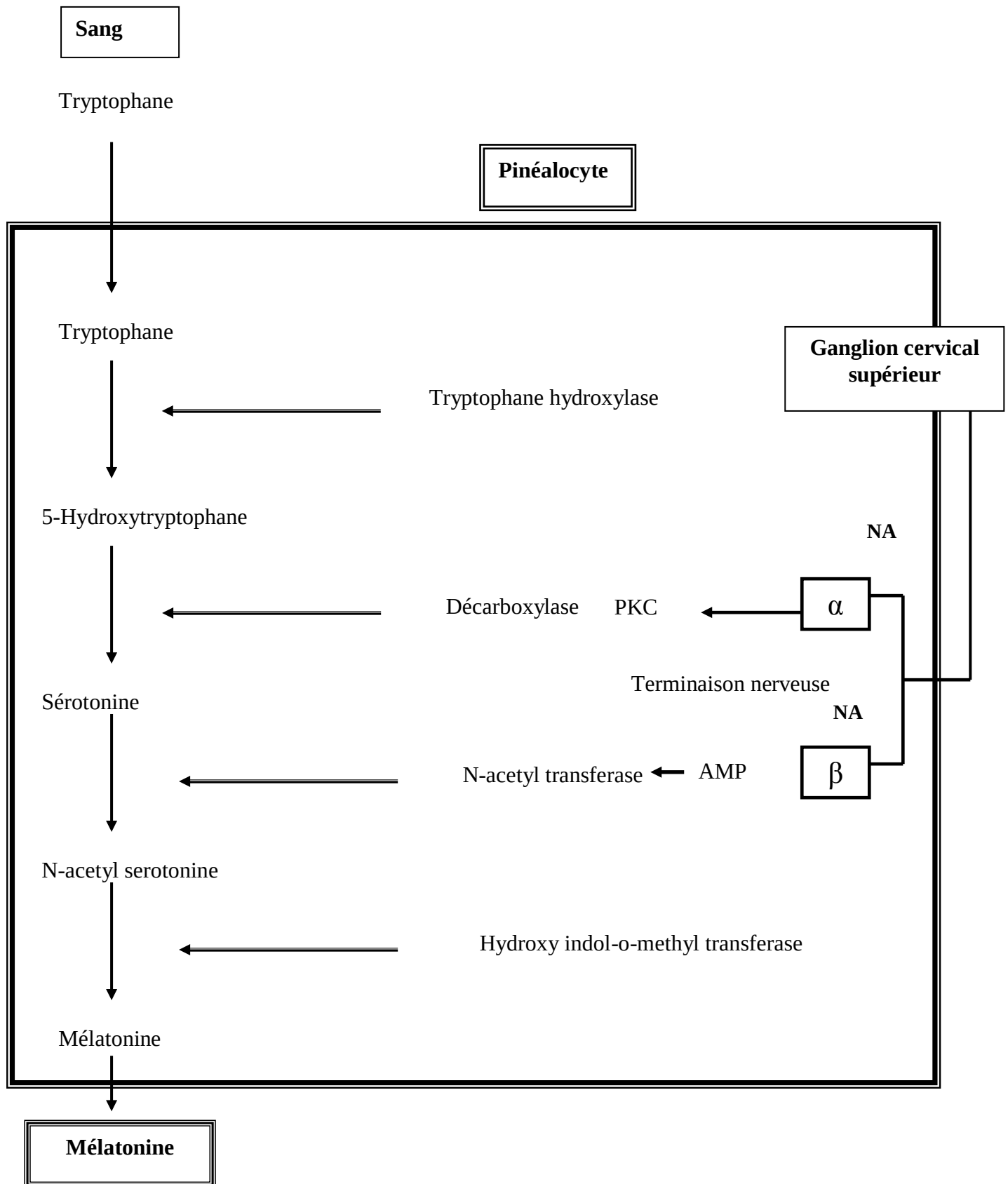
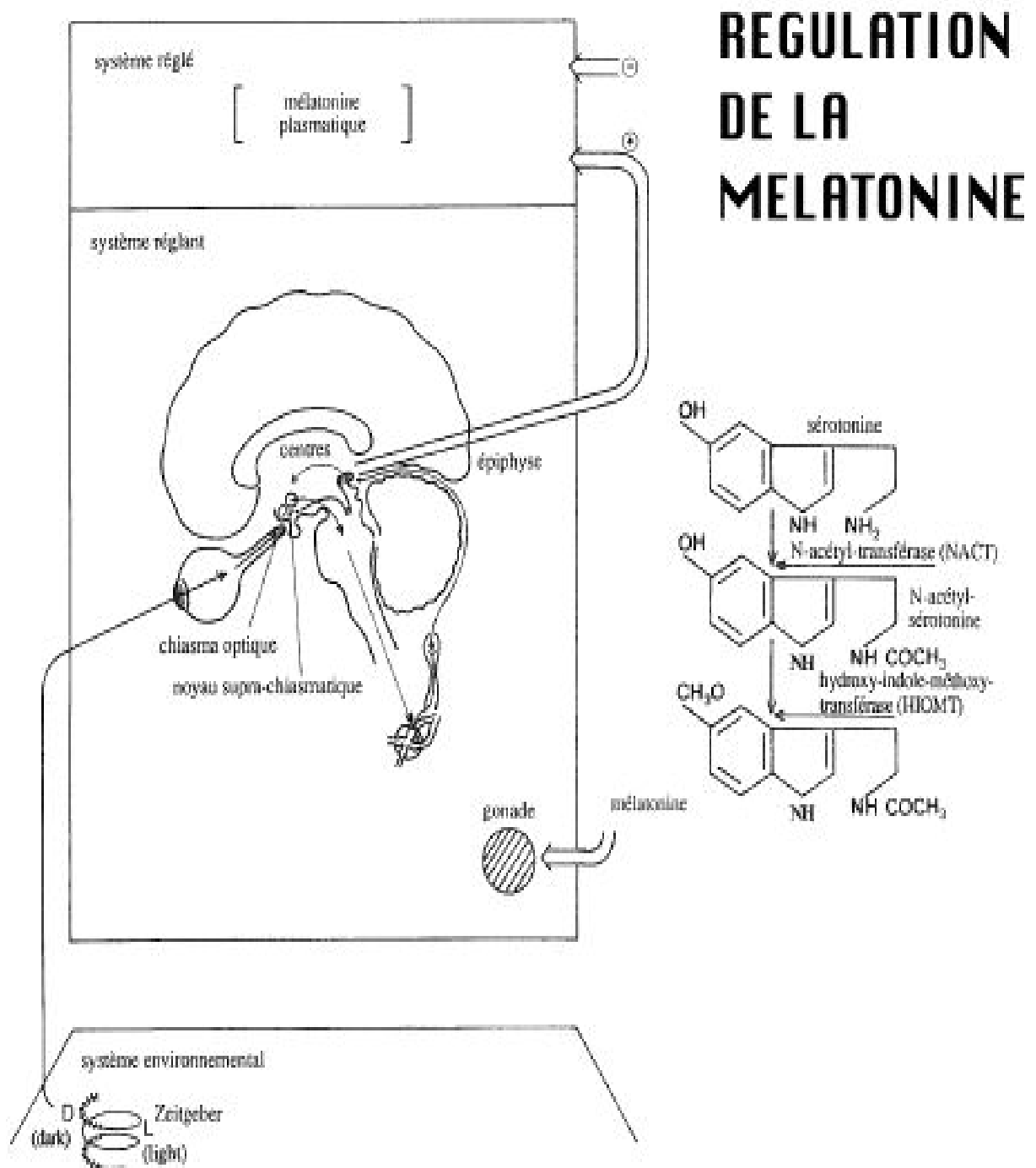


Figure (3.a) : Régulation nerveuse de la synthèse de la mélatonine dans la glande pinéale
(D'après EICHLER *et al.*, 1971).



(D'après EICHLER *et al.*, 1971).

I.3. Effet de la mélatonine sur quelques hormones

Les actions de la mélatonine sont multiples et encore mal connus .On peut admettre en générale :

- Une action antigonadique (EICHLER & MOORE, 1971; RODRIGUEZ & HESTER, 1966). La mélatonine diminue le poids des gonades, réduit la puberté (REITER, 1968; REITER, 1981; EICHLER & MOORE, 1971; REPERT & KLEIN, 1980).
- Une action négative sur la thyroïde, probablement par inhibition de la TSH. La mélatonine diminue la fixation intra thyroïdienne de l'iode I^{131} , tandis que l'épiphyséctomie diminue la captation de l'iode radioactif (JOHN *et al.*, 1989).
- Une action négative sur le cortex surrénaliens. La mélatonine diminue le poids des surrénaliens et la sécrétion d'aldostérone et de corticostérone (KENNAWAY *et al.*, 1981). Par ailleurs l'épiphyséctomie a des résultats opposés (KENNAWAY *et al.*, 1981).
- Une action sur le pancréas endocrine .La mélatonine pourrait exercer des effets indirects sur le pancréas.
- In vitro, la mélatonine bloque la sécrétion de l'insuline par le glucose (BAILEY *et al.*, 1974).
- La mélatonine, à des doses dépendant, stimulant la synthèse de l'hormone de croissance chez le rat (EICHLER & MOORE, 1971).

ChapitreII

Hormones et Métabolisme

II. Hormones et métabolisme

L'essentiel de la régulation glycémique (ou dans un sens plus large, de la distribution des carburants dans l'organisme) est assuré par l'insuline et le glucagon. De nombreuses influences neuroendocriniennes viennent interférer avec ces hormones pancréatique, soit qu'elles modulent la réactivité même des cellules langerhansiennes à leurs stimuli physiologiques (DAVIDSON, 1987). (Figure (4)).

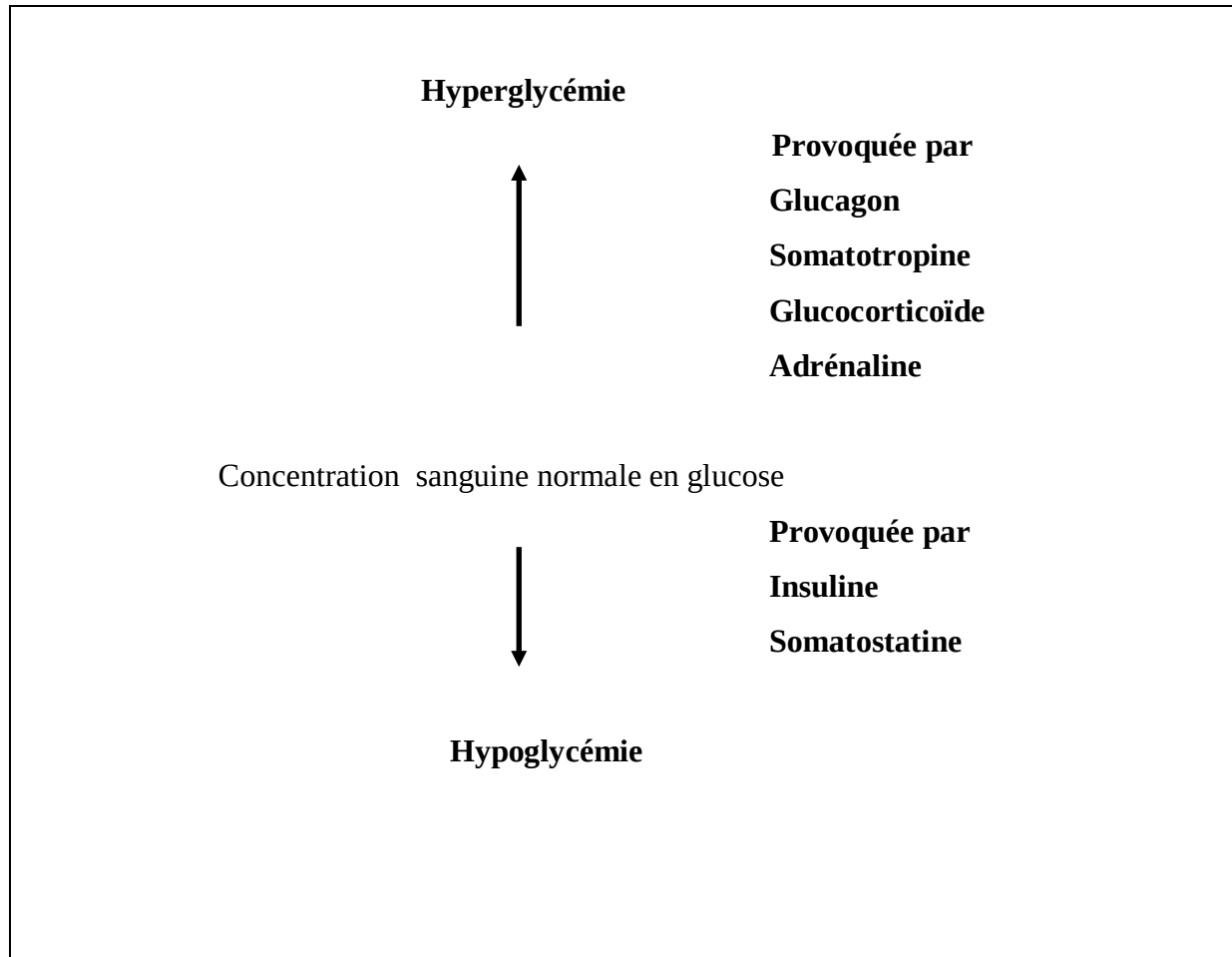


Figure (4) : Contrôle hormonale de la Glycémie (DAVIDSON, 1987).

II.1. Insuline

C'est une hormone hypoglycémiant synthétisée par les cellules β langerhansiennes. NICOL & SMITH (1960) attribua à cette hormone le nom d'insuline élucidèrent sa composition chimique, sur le plan chimique, l'insuline est un polypeptide de 51 acides aminés (AA) réparties en deux chaînes A et B (A=21AA, B=30AA). Reliés par 3 ponts disulfures. La synthèse débute au niveau des ribosomes du RER sous forme de préproinsuline qui sera scindée en proinsuline dans les citernes du RER, puis cette proinsuline sera sécrétée dans des vésicules qui vont passer au niveau de l'appareil de Golgi où débute la transformation de la proinsuline en insuline et cette transformation s'achève dans les granules sécrétoires. Au contact de la membrane plasmique, l'insuline est libérée par exocytose dans la circulation générale ou elle circule sous forme libre.

La vitesse de sécrétion de l'insuline est déterminée initialement par la concentration du glucose dans le sang. Quand celle-ci augmente, l'insuline est sécrétée à une vitesse accrue. Cette augmentation de l'insuline dans le sang stimule le processus anabolique et la mise en réserve de l'énergie. Elle agit sur le métabolisme glucidique et lipidique de divers tissus périphériques.

Son action métabolique générale s'exerce de deux façons:

- En favorisant l'entrée de certains substrats dans les cellules.
- En agissant sur le métabolisme cellulaire de ces substrats.

Essentiellement au niveau du foie

Le foie est le siège principal de la gluconéogenèse (fabrication du glucose à partir de précurseurs issus du catabolisme protéidique et lipidique). C'est le siège exclusif de la cétoènes. Le glucose y pénètre par simple diffusion. L'insuline stimule la synthèse de glucokinase (Hexokinase hépatique), favorisant le stockage du glucose sous forme de glycogène (ce qui accroît son effet hypoglycémiant). Elle stimule aussi la lipogenèse hépatique et inhibe l'effet cétoène du glucagon. Elle possède également sur les protéides une action à la fois anabolique et anticatabolique.

Sur le tissu adipeux

C'est le principal réservoir d'énergie de l'organisme et la source des acides gras libres (AGL). L'insuline stimule la lipogenèse (stockage des triglycérides), c'est aussi la seule hormone antilipolytique de l'organisme. Elle diminue la glycogénolyse et la protéolyse. Elle s'oppose à l'effet géogénique du glucagon et favorise l'utilisation périphérique des corps cétoniques.

Sur le muscle strié (squelettique et cardiaque)

L'insuline stimule la synthèse du glycogène (par stimulation de l'héxokinase), mais elle stimule surtout la glycolyse. Elle inhibe la protéolyse et la lipolyse musculaire et favorise le transport actif de certains AA à travers la membrane cellulaire. Dans le tissu adipeux comme dans le muscle strié, il n'y a pas de glucose-6-phosphatase. La glycogénolyse aboutit non au glucose, mais au lactate. Au niveau périphérique (tissu lipidique et musculaire compris). De façon générale, il y a augmentation de l'utilisation du glucose. L'insuline stimule d'abord le transport (pénétration) du glucose dans la cellule. A glycémie normale, l'insuline permet la perméabilité des membranes cellulaires aux oses. Le glucose est transformé en G6P dont les 4 voies métaboliques (glycolyse, voie des pentoses-phosphates, voie de l'acide glucuronique et la glycogénogenèse) sont stimulées par l'insuline. La lipogenèse est accrue, la cholestérolémie augmente. Sur les protéines, l'insuline exerce un double effet anabolique et anticatabolique. (DAVIDSON, 1987).

II.2. Glucagon

C'est une hormone sécrétée par les cellules α des îlots de Langerhans. C'est un polypeptide composé de 29 AA. Il serait élaboré sous forme d'un précurseur la préproglucagon à 37 AA. Le proglucagon est transformé en glucagon par élimination d'un octapeptide. Comme l'insuline, le glucagon circule sous forme libre dans le sang, non lié à une protéine.

Le glucagon agit sur la glycogénolyse hépatique, comme l'adrénaline, mais seulement au niveau du foie ; il accroît donc la production hépatique du glucose. Il stimule la gluconéogenèse (les glucocorticoïdes exercent un effet permissif sur cet effet). Il inhibe la glycolyse en inhibant l'isoenzyme L du pyruvate kinase et la phosphofructokinase. Le glucagon inhibe la lipogenèse hépatique mais stimule la cétogenèse. Il a sur les protéines un effet catabolique. Le glucagon exerce enfin un effet insulinosécréteur, qui est accru par l'hyperglycémie, réduit par l'hypoglycémie et inhibé par les catécholamines (DAVIDSON, 1987).

II.3. Régulation de la sécrétion des hormones pancréatiques

II.3.1. Facteurs déclenchant l'insulino-sécrétion (Figure (5) et (6))

La sécrétion d'insuline est essentiellement déterminée par un facteur humoral, la glycémie. Après un repas glucidique, l'insuline est déversée dans la circulation. Quand la glycémie redevient normale, le taux d'insuline diminue. L'insuline est déversée dans la circulation à la demande; il y a autorégulation. Mais elle est élaborée dans la glande d'une manière continue.

La plupart des acides aminés, et à un moindre degré, les acides gras et les corps cétoniques, stimulent la sécrétion d'insuline.

Les différentes hormones gastro-intestinales (gastrine, sécrétine, glucagon, enteroglucagon, CcK-P₂) stimulent la sécrétion d'insuline. Elles stimulent également l'effet insulino-sécréteur des stimuli primaires, tel que le glucose et les AA (WOLHEIM & SHARP, 1981).

La somatostatine inhibe la sécrétion d'insuline (DAVIDSON, 1987). Comme pour la médullo-surrénale, la sécrétion d'insuline peut être déclenchée par un mécanisme nerveux. L'importance de ce contrôle est secondaire: après énervation du pancréas, hyper et hypoglycémie sont corrigées, mais plus lentement. La sécrétion pancréatique est déclenchée par l'intermédiaire des pneumogastriques après excitation nerveuse centrale. Le centre glycosensible serait situé dans le tronc cérébral.

La région ventro-médiane de l'hypothalamus exerce un effet inhibiteur sur la sécrétion d'insuline, tandis que la région ventrale accroît le tonus vagal et stimule ainsi la sécrétion d'insuline est enfin modulée par le tonus adrénergique (stimulation au niveau des β -récepteurs):

- Les agents α -bloquants augmentent cette sécrétion tandis que :
- Les agents β -bloquants diminuent cette sécrétion.

II.3.2. Régulation de la sécrétion du glucagon

Les principaux facteurs qui interviennent dans cette régulation sont:

- Le glucose: contrairement à la régulation de l'insuline, l'hyperglycémie déprime et l'hypoglycémie augmente la sécrétion de glucagon.
- Les acides gras et les corps cétoniques: Leur élévation diminue la sécrétion du glucagon (qui est cétogène).
- Les acides aminés et les protéines: ils stimulent la sécrétion de glucagon.
- Le CcK-P₂ stimule la sécrétion de glucagon mais la sécrétine l'inhibe.
- Les médiateurs chimiques (seconde messenger).

- Les agonistes β -adrénergiques stimulent la sécrétion de glucagon (et les β -bloquant l'inhibent), de même que:
- La stimulation de l'hypothalamus ventro-médian.
- L'activation sympathique.

Au contraire les cholinergiques diminuent la sécrétion du glucagon. (Figure (7)).

NB: L'insuline et le glucagon sont également sécrétés dans le cerveau. S'ils fonctionnent la comme neurotransmetteurs, l'insuline serait le plus gros transmetteur connu (DAVIDSON, 1987).

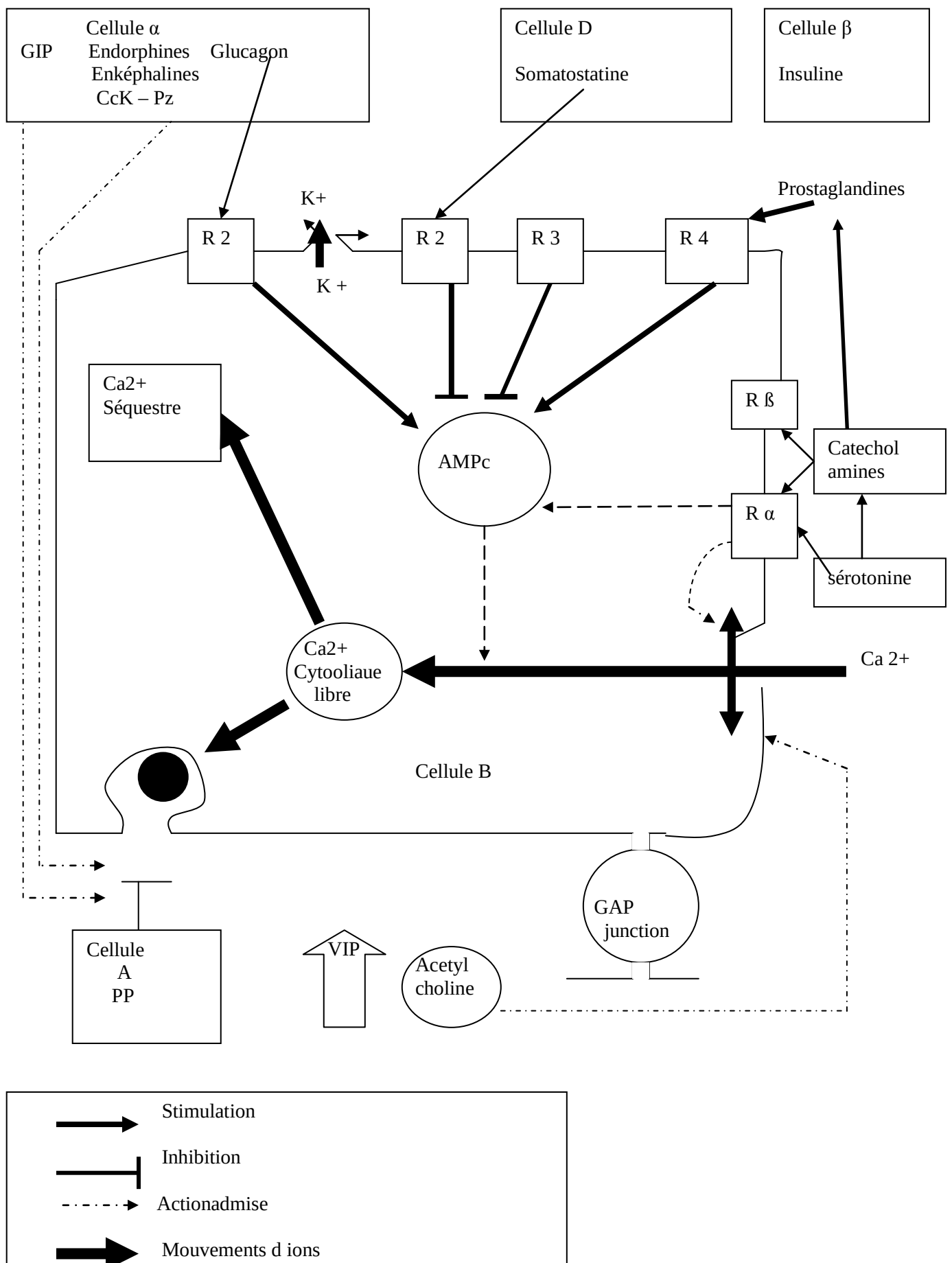


Figure (5) : Régulation de la sécrétion de l'insuline par voie hormonale (WOLHEIM & SHARP, 1981).

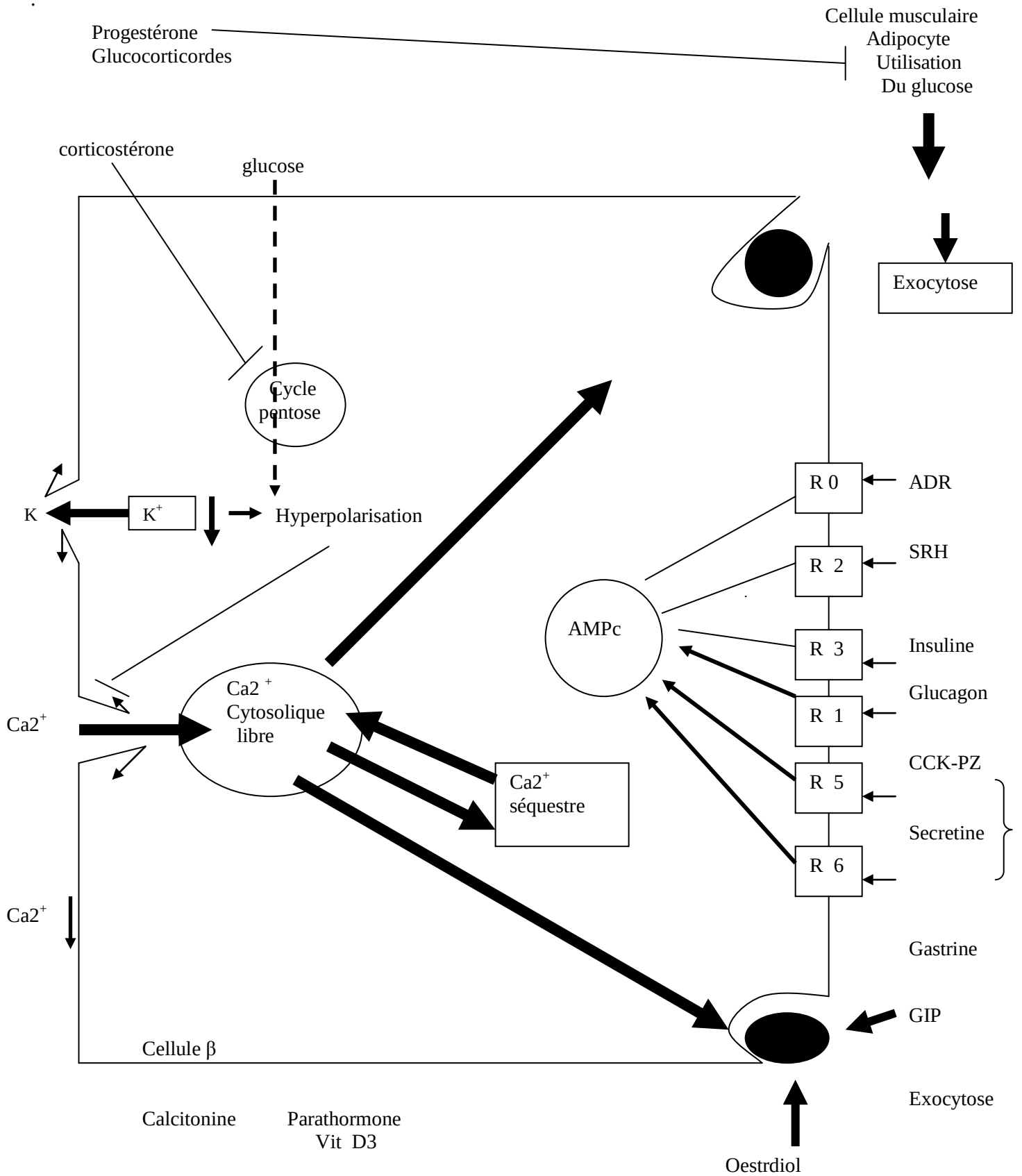


Figure (6) : Régulation paracrine locale de la sécrétion de l'insuline (WOLHEIM & SHARP, 1981).

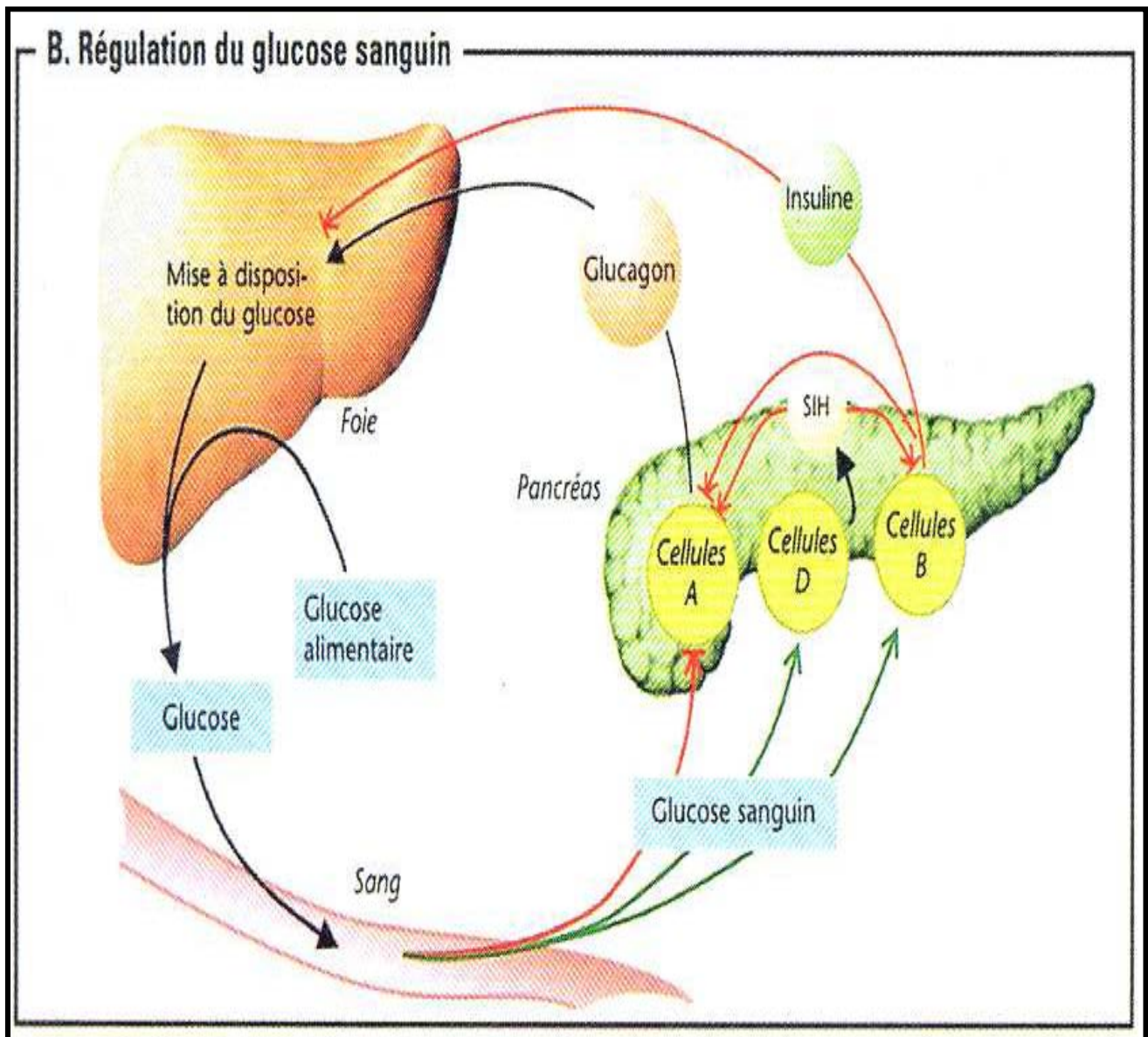


Figure (7) : Régulation de la sécrétion du glucagon (D'après DAVIDSON, 1987).

II.4. Corrélation avec les autres hormones

Toutes les hormones qui agissent sur le métabolisme des glucides, à l'exception de l'insuline, sont des facteurs hyperglycémisants.

II.4.1. Hypophyse

➤ L'hormone somatotrope ou GH provoque:

- Une hyperglycémie suivie de glycosurie.
- Une diminution de la sensibilité de l'animal à l'insuline.

Cet effet diabétique est l'action essentielle de la GH chez l'adulte.

La GH favorise la gluconéogenèse à partir des lipides et des protéines, elle s'oppose à ce niveau à l'action de l'insuline; elle agirait également sur la glucokinase, en antagonisme avec l'insuline. Une injection des doses importantes et répétées provoque un diabète.

➤ Simultanément l'hypophyse exerce une action indirecte sur la glycémie par l'intermédiaire de deux hormones TSH et ACTH.

II.4.2. La corticosurrénale

La sécrétion des hormones dites glucocorticoïdes (corticostérone, cortisol) active la gluconéogenèse à partir des protides et accessoirement des lipides.

L'injection prolongée de ces hormones provoque un diabète (DAVIDSON, 1987).

II.4.3. La Thyroïde

Activité hyperglycémique peu importante. Elle accélère le métabolisme (GUILLEMIN, 1973). (Figure 8(a-b)).

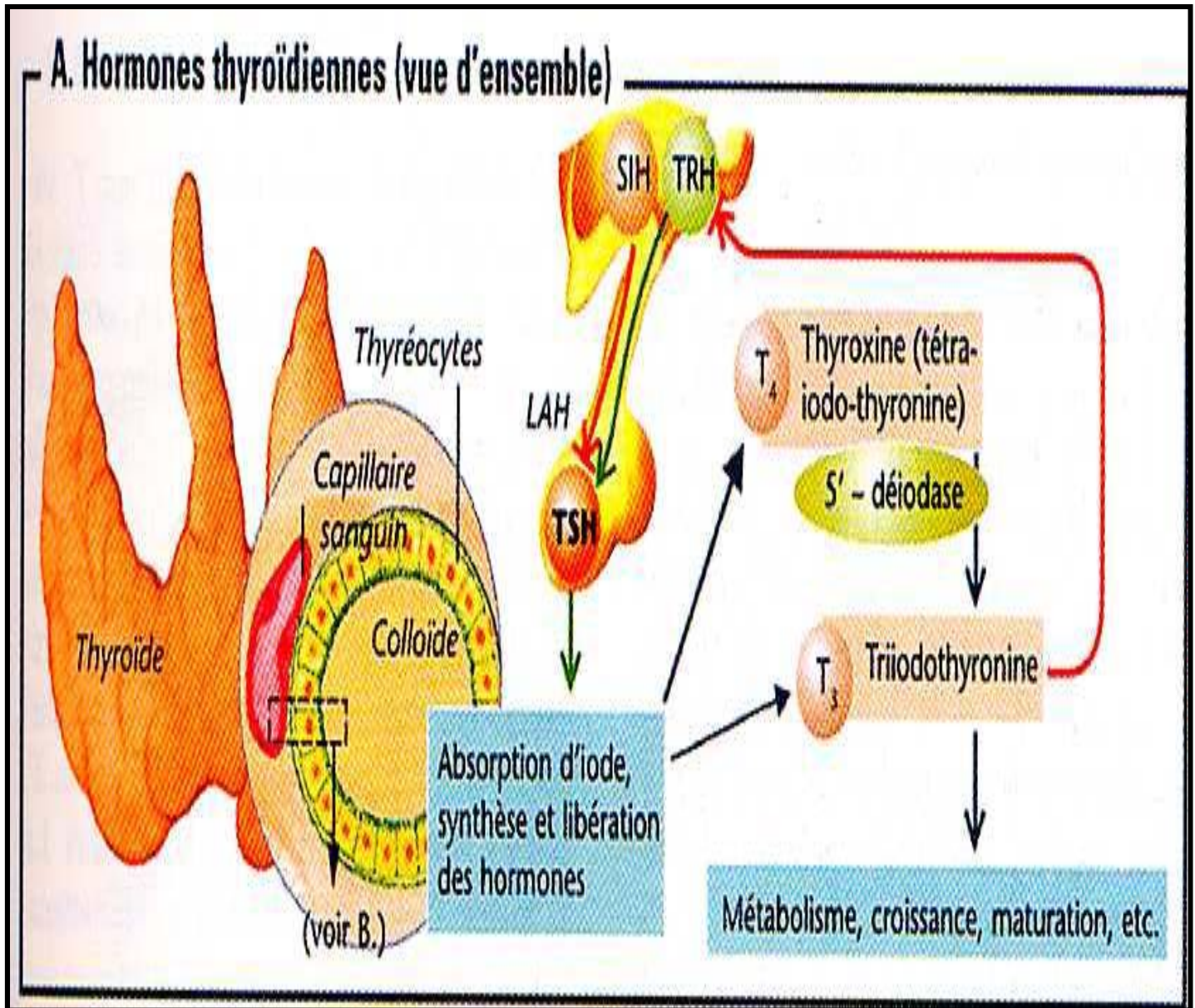


Figure (8.a) : Le Contrôle Hormonale de la sécrétion des Hormone Thyroïdienne (D'après GUILLEMIN ,1973).

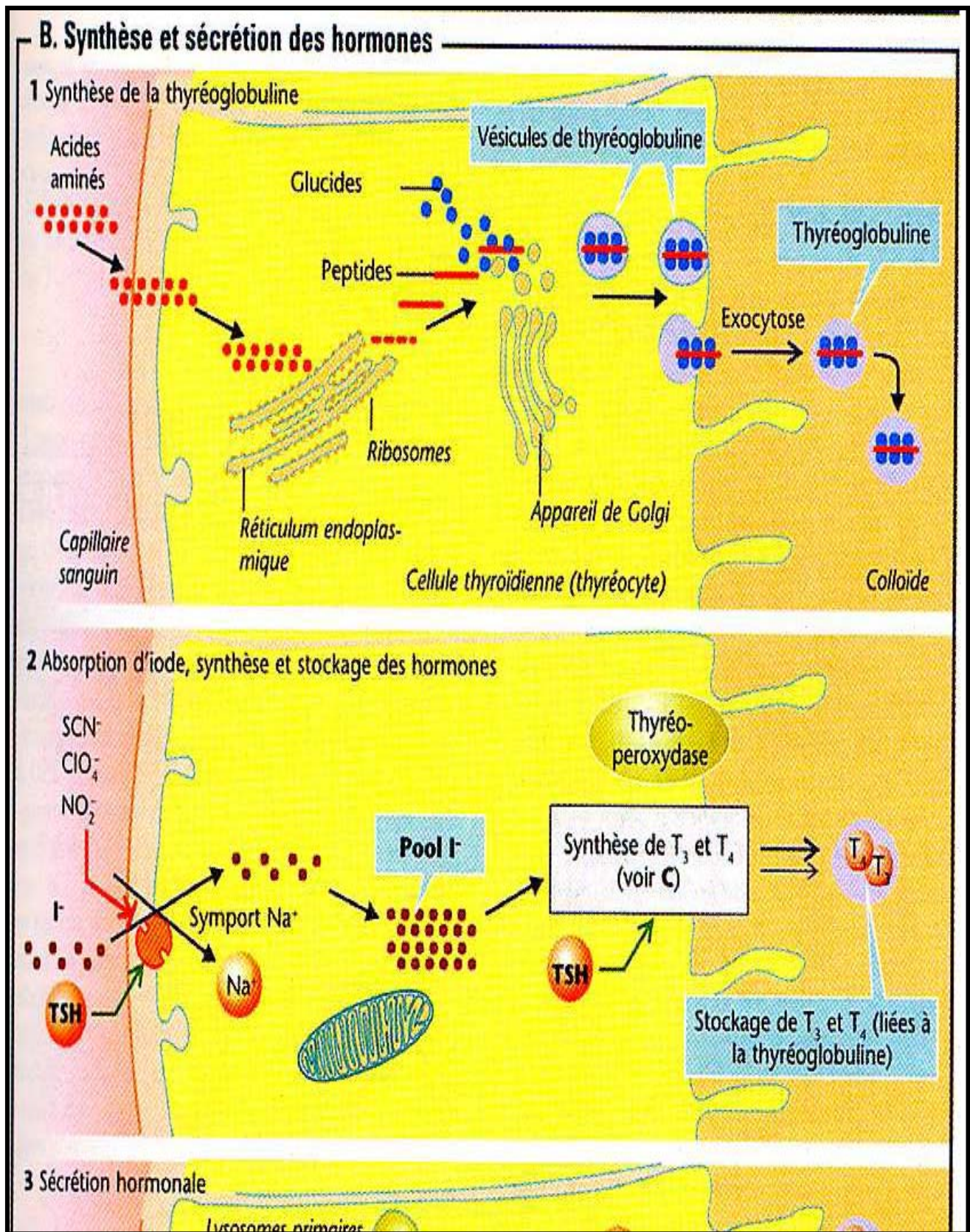


Figure (8.b) : Synthétise et sécrétion des hormones ou niveau de la cellule thyroïdienne
(D'après GUILLEMIN ,1973).

II.4.4.La médullosurrénale

L'adrénaline a une activité hyperglycémiant. Elle provoque la glycogénolyse dans le foie et les muscles par activation de la phosphorylase. Cette action entraîne la libération du glucose au niveau du foie mais pas dans le muscle.

L'adrénaline assure dans des limites larges la régulation de la glycémie ; son action est rapide, efficace mais transitoire. Elle peut être relayée par l'action des hormones glucocorticoïdes, dont l'action est lente mais durable (AUNIS & HENRY ,1984). (Figure (9)).

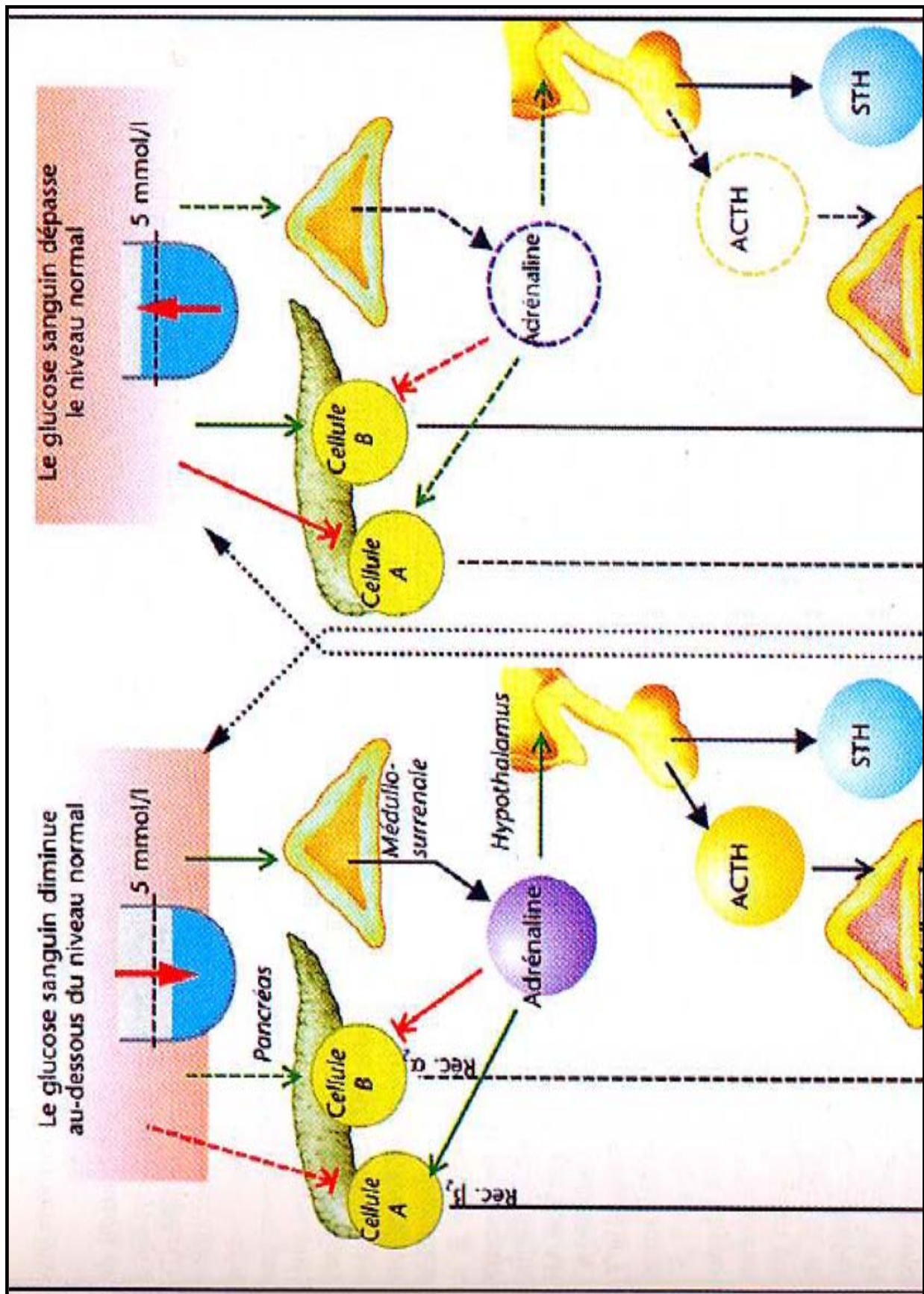


Figure (9) : Régulation de la sécrétion de glucose par le complexe Pancréas Médullosurrénale-Thyroïdienne (D'après AUNIS & HENRY ,1984).

Chapitre III

Récepteur Hormonaux ***au niveaux du*** ***Système Immunitaire***

III. Récepteurs hormonaux au niveau du système immunitaire

Les cellules lymphocytaires possèdent à leurs surfaces des récepteurs spécifiques de nombreuses hormones et neuropeptides (Insuline, Facteurs de croissance, Noradrénaline, Somatostatine, ACTH, Glucocorticoïdes, ...etc). Les premiers récepteurs individualisés ont été ceux de l'insuline (KRUG *et al.*, 1972), et l'hormone de croissance (SNOW, 1985). Or, ces deux hormones ont un rôle sur la croissance des lymphocytes (SNOW, 1985). Les effets de l'insuline ont été particulièrement étudiés. La présence de cette hormone provoque une augmentation de la sensibilité de lymphocytes T activés à l'action de la concanvaline A ou à celle de l'interleukine 2 (SNOW *et al.*, 1980). L'insuline est également douée de la capacité d'accentuer la croissance de lymphocytes T préalablement stimulés par un antigène. L'action de cette hormone s'exerce probablement par l'intermédiaire d'un effet sur le métabolisme des lymphocytes T activés. En effet en présence d'insuline, des lymphocytes T activés par des mitogènes, présentent une augmentation supplémentaire de leur métabolisme (HELDERMAN, 1981). De plus, une régulation négative existe *in vivo* entre la concentration d'insuline et la synthèse de son récepteur lymphocytaires (HELDERMAN, 1984). Très récemment, on a démontré l'existence de complexes multimoléculaires entre les récepteurs lymphocytaires B humains spécifiques de l'insuline et les glycoprotéines HLA I et II. Ces complexes pourraient avoir un rôle sur la transmission des signaux hormonaux. Outre l'existence de récepteurs insuliniques, certaines populations de cellules B et T, dans certaines conditions de différenciation, expriment des récepteurs spécifiques des facteurs de croissance ou somatomedines ou IGF. Ces facteurs de croissance insulin-like (IGF) constituent un groupe de peptides circulants caractérisé par d'étroites homologie de structure avec la pro-insuline et capable de stimuler la mitogenese et le métabolisme cellulaire de nombreux types de cellules (LEE *et al.*, 1986). L'un de ces facteurs de croissance, l'IGF I encore appelé somatomedines C, active la synthèse d'ADN de lymphocytes humains normaux préalablement stimulés. Des récepteurs spécifiques de l'IGF ont été mis en évidence sur des lignées de lymphocytes T et B humains en culture; certains lymphocytes T expriment préférentiellement les récepteurs de l'IGF I. Les lymphoblastes B expriment plutôt, quant à eux, les récepteurs de l'insuline. Ceci suggère que, comme les récepteurs de l'insuline, ceux de l'IGF I pourraient être des marqueurs de différenciation lymphocytaire. En ce qui concerne l'IGF II, sa liaison aux lymphoblastes est très faible (LEE *et al.*, 1986). Actuellement, l'existence d'autres récepteurs lymphocytaires a été démontrée, comme de l'ACTH (JOHNSON *et al.*, 1982), des endorphines (SMITH *et al.*, 1985), du VIP (peptide intestinal

vasoactif) (PAYAN & GOETZL, 1985), de la somatostatine (SRIF) (BHATENA *et al.*, 1983). Ces neuropeptides, par interaction stéréospécifique avec leurs récepteurs, agissent à des concentrations physiologiques sur le fonctionnement lymphocytaires, en activant ou en inhibant leurs transformations lymphoblastiques (PAYAN & GOETZL, 1985; BHATENA *et al.*, 1983). Ainsi, à extrêmement faibles concentrations (10^{-10} M, ce qui représente une concentration physiologique), la substance VIP stimule la transformation lymphoblastiques de lymphocytes T humain (PAYAN *et al.*, 1984). Tandis que la somatostatine a au contraire une action inhibitrice (O'DORISIO *et al.*, 1985).

Tableau (1) : Effet que quelques hormones ou neuropeptides sur la repense immunitaire (D'après DESCHAUX, 1987).

Hormones	Effets biologiques
GH	• Stimulation de l'immunité humorale. • Effet mètogénique sur les cellules lymphocytaires T et B. • Module l'activité Nk.
Prolactine	❖ Effet mètogénique sur les lymphocytes B.
FSH	o inhibe la prolifération des thymocytes.
LH	▪ module les effets de la thyméctomie. ▪ Effet mètogénique sur les lymphocytes humains.
ACTH	- inhibe l'immunité humorale. - inhibe l'immunité cellulaire. - Effet antagoniste de la GH et de la prolactine.
TSH	➤ Stimule la prolifération des cellules en présence ou non des mitogènes. ➤ Stimule la réponse anticorps et se comporte comme un facteur de croissance et /ou de différenciation propre aux lymphocytes B.
SIH	◆ Inhibe la prolifération lymphocytaire.
NA	o Le blocage de l'innervation sympathique entraîne l'augmentation de la repense immune.

Chapitre IV

Interactions

Mélano-Cortico-Immunitaire

et

Métabolisme Glucidique

IV. Interactions mélando-cortico-immunitaire et métabolisme glucidique

Dans le cadre de la physiologie normale d'un organisme, les fluctuations des différents paramètres contrôlant l'homéostasie sont souvent réactionnelles ou anticipatrices des modifications de l'environnement dans lequel il vit (LYNCH, 1987).

Ces variations de l'environnement peuvent être rythmiques et prévisibles (alternance jour / nuit, saison) ou aléatoires et imprévisibles (stress).

Face à cela l'organisme devra développer des stratégies adaptatives anticipatrices (hibernation, reproduction) ou réactionnelles à un stress, à travers l'implication de deux hormones:

- La mélatonine, sécrétée par la glande pinéale, médiateur endocrinien des effets de la lumière, synchronise l'horloge biologique de l'organisme sur l'alternance jour et nuit sur le rythme des saisons.
- Les stéroïdes surrénaliens glucocorticoïdes, cortisol (chez l'homme), corticostérone (chez le rat) permettent une activation énergétique anticipatrice ou réactionnelle par leur action néoglucogénique mais peuvent participer par leur activation post-stress à contenir les réponses aux systèmes spécifiques actives (MAESTRONI *et al.*, 1986), par les agressions environnementales dans les limites compatibles avec l'homéostasie.

Ces deux hormones semblent être impliquées dans les phénomènes d'ajustement des variations rythmiques environnementales. Ainsi les glucocorticoïdes font partie des composants majeurs des réponses adaptatives non spécifiques au stress (suite à l'altération des taux circadiens de sécrétion de cortisol et de mélatonine dans les dépressions saisonnières, le traitement par photothérapie inhibe la sécrétion de mélatonine, resynchronise et normalise le taux de cortisol chez ces patients).

Par ailleurs, ces variations de l'environnement via le système neuro-immuno-endocrinien influencent la régulation du métabolisme glucidique, ainsi des interactions entre les systèmes immuno-mélando-corticotrope et le système énergétique ont pu être décrites (SUTTER, 1982; ALTMAN, 1987).

- L'insuline ou le diabète possèdent des effets sur la production de mélatonine chez le rat. Chez le Hamster, le diabète diminue le pic nocturne de la mélatonine pinéale alors que l'insuline produit une légère augmentation de l'activité N-Acétyl-Transférase.
- D'un autre côté, la mélatonine n'a pas d'effet direct sur la libération d'insuline par les îlots. L'effet diabétogène de la pinéale peut produire via l'action suppressive de l'insuline, via la production d'un métabolite ou de l'hormone, une suppression de la libération de l'insuline.

L'effet du stress sur la glycorégulation en physiopathologie du diabète se définit par une hypoglycémie, la diminution de la sécrétion du GH chez le rat diabétique implique une augmentation de la libération de la SIH hypothalamique.

L'implication du système immunitaire dans ces interfaces a été également introduite par la révélation d'une cytotoxicité des cytokines vis à vis des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas; l'IL 1 est directement cytotoxique vis à vis des cellules β (BENDTZEN *et al.*, 1986). Cette activité est associée à une inhibition de la sécrétion d'insuline et de glucagon en présence de glucose. Cependant, il semble que de faibles concentrations d'IL 1 puissent au contraire augmenter la production d'insuline. (HUGUES *et al.*, 1990; RABINOVICH *et al.*, 1996).(Figure (10)).

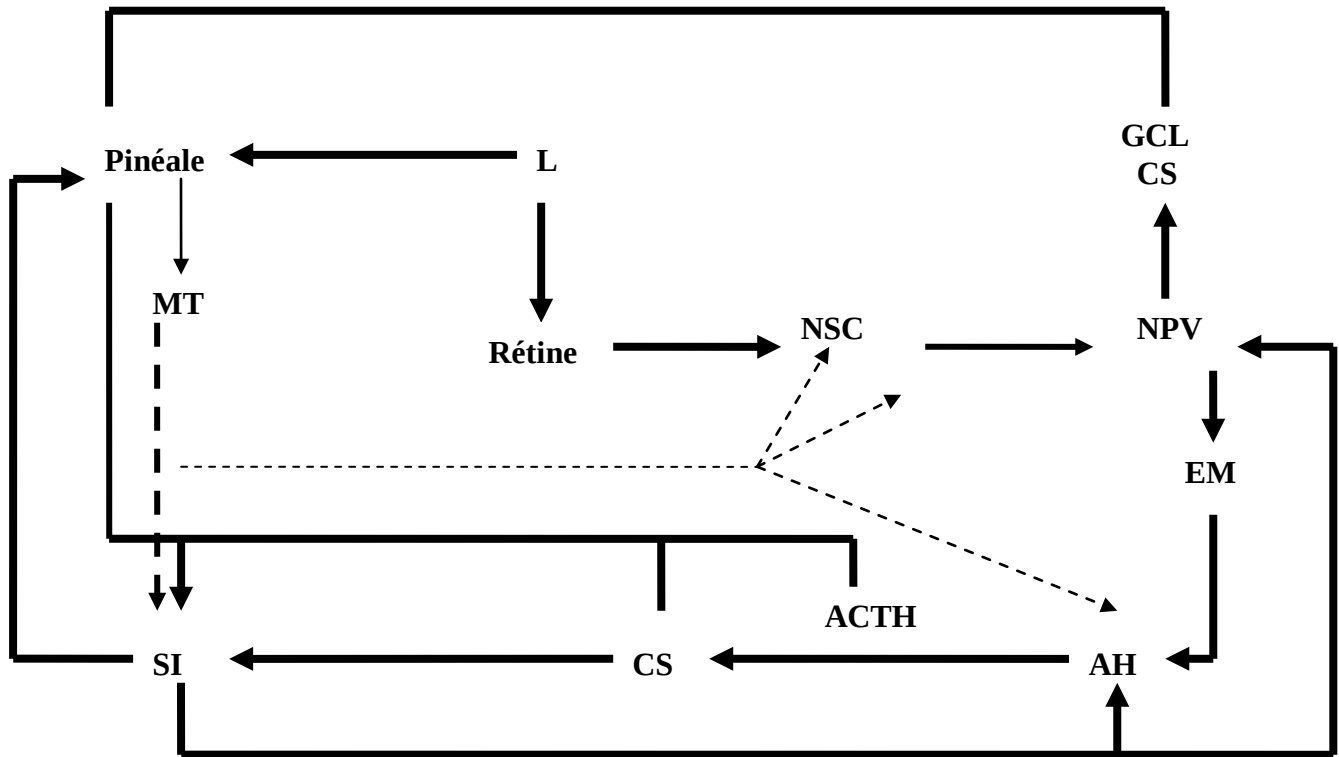


Figure (10) : Représentation schématique des interactions entre glande pinéale et axe neuro-immuno-corticotrope (Selon GUELLATI, 1990).

- . AH = Antehypophyse.
- . EM = Eminence médiane.
- . NSC = Noyau suprachiasmatique.
- . NPV = Noyau paraventriculaire.
- . GCL CS = Ganglion cervicale supérieur.
- . MT = Mélatonine.
- . L = Lumière.

Conclusion

Conclusion

Dans notre étude préliminaire qui consiste à étayer un schéma multidirectionnel mettant en évidence les interactions entre glande pinéale (mélatonine) et système neuro-immuno-corticotrope et impact de ces systèmes régulateurs de l'homéostasie sur le métabolisme glucidique, nous avons constaté que :

- La sollicitation directe de l'axe corticotrope par administration d'ACTH synthétique, en absence de sécrétion de mélatonine a pour effet :
 - Une augmentation du poids des organes lymphoïdes (rate et thymus).
 - Une augmentation de la réponse proliférative lymphocytaire.
 - Et une augmentation considérable de la glycémie.

En s'appuyant sur les données bibliographiques, nous avons suggéré que l'axe somatotrope aurait un large champ d'action dans ces variations.

- L'association du second type de traitement qui est le régime photopériodique D24 ; autrement dit, la sollicitation de la glande pinéale a un effet réparateur limitant ainsi l'action de l'axe corticotrope et /ou somatotrope.

Nous pouvons avancer que la mélatonine, en plus de ses actions glandulotrope (surrénale, thyroïde,...) pourrait exercer des effets directs sur les organes périphériques (thymus, pancréas, tissu adipeux,...) limitant ainsi l'action hyperglycémisante de telle ou telle hormone.

On peut aussi admettre que la régulation insulinoïque (glycémique) par la mélatonine, pourrait se faire par contrôle ou modulation de la somatostatine, qui rappelle l'exercer une action négative sur l'insuline, le glucagon et l'hormone de croissance en fonction de la glycémie.

Les niveaux d'actions probables de la mélatonine sur le métabolisme glucidique :
La régulation du métabolisme glucidique est soumise à une action directe ou indirecte par la mélatonine.

Considérant les interactions neuro-immuno-corticotrope (l'aspect adaptatif) et somatotrope, l'action de leurs hormones sur le système immunitaire et sur le métabolisme glucidique.

La mélatonine agit en modulant de près la sécrétion de la somatostatine et de la corticotropine (CRH).

Bibliographie

Bibliographie

1. **AKANA, S.F; DALLEMA, M.F; BARBURY, M.J; SCRINBINER, K.A; STRA, C.K, A.M; WALKER, C.D. 1992.** Feed back and facilitation by in the adrenalcortical system facilitation by partial inhibition of glucocorticoid responses to prior stress endocrinology: 131.
2. **ALTMAN, J.J; SLAMA, G; TCHOBROUTSKY, G. 1987.** Biotechnologie et diabete insulino-dépendant. Biofutur. 3 : 20-26.
3. **ASSENMACHER, I; SZAFAREYZYK, A; BERBANEL, G; ISCARD,G; SIAUD, P; MALAVAL, F. 1992.** Role of cathecholaminergic and selated peptidergic in the control of hypothalamic pituitary-adrenocorticol responses to stress. Neuroendocrin and molecular approches: 383-394.
4. **AUNIS, D & HENRY, J.P. 1984.** La décharge d'adrénaline et les granules chromaffines, pour la science. 83, 55-65.
5. **BAILEY, C.J; ATKINS, T.W; MATTY, A.J. 1974.** Melatonin inhibition of insulin secretion in the rat and mouse. Horm. Res. 5: 21-28.
6. **BECKER, J; VEIT, G; HANDGRETINGER, R; ATNASIO, A; BRUCHETT, G; TREUNER, J; NIETMMER, D; CJUPTA, D. 1988.** Circadien variations in the immunomodulatory role of the pineal gland. Neuroendocrinol Lett. 10: 65-80.
7. **BENTZEN, K; MANDRUP, T; NERUP, J; NIELSEN, J.H; DINARELLD, C.A; SUENSON, M. 1986.** Cytotoxicity of human IL 1 for pancreatic islets of langerhans .Science 232 : 1545-1547.
8. **BHATHENA, S.J; LOUIE, J; SCHECHTER, G.P; REDMAN, R.S; WAHL, L & RECAN, L. 1981.** Identification of human mononuclear leukocytes bearing receptors for somatostatin and glucagon. Diabetes, 30, 127.
9. **CONN, J.W & FAJANS, S.S. 1956.** Influence of adrenal cortical steroids on carbohydrate metabolism in man. Metab. Clin .Exp. 5:114-121.

- 10. DAVIDSON, M.B. 1987.** Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Endocr. Rev.* 8:115-131.
- 11. DESCHAUX, P & FONTANGES, R. 1978.** Etudes des interrelations thymus-glandes endocrines. *Ann. Endocrinol.* 39: 25-40.
- 12. DESCHAUX, P & ROUABHIA, M. 1987.** The Thymus: Key Organ between Endocrinologic and Immunologic Systems. *Annals of the New York Academy. Sci.*496: 49-55.
- 13. EICHLER, V.B & MOORE, R.Y. 1971.** Pineal hydroxyindole-0-methyltransferase and gonadal responses to blinding or continuous darkness blocked by pineal denervation in the male hamster. *Neuroendocrinol.* 8, 81-85.
- 14. FERNANDES, G; HALBERG, E; YUNISS, E.J; GOOD, R.A. 1976.** Circadian Rhythmic Plaque-Forming Cell Response of Spleens from Mice Immunized with SRBC. *J. Immunol.*, 117:962-966.
- 15. FERNANDES, G; CARANDENTE F; HALBER, G, E; HALBERG, F; GOOD, R.A. 1979.** Circadian rhythm in activity of lympholytic natural killer cell activity from spleens of Fischer rats. *J. Immunol.* 123: 622-635.
- 16. FOLLENIUS, M; BRANDENBERGER, G; BRANDESAPT, J.J; LIBERT, J.P; EHRHRT, J. 1992.** Nocturnal cortisol release in relation to sleep structure. *Sleep.* 15:21-27.
- 17. GIROD, C & TROUILLAT, J. 1993.** Hypophyse embryologie, anatomie ethistologie. Editions techniques. *Encycl. Med. Chir. (Paris France), Endocrinologie Nutrition*, 10-017.
- 18. GISLER, R.H; SCHENKEL-HULLINGER, L. 1971.** Hormonal regulation of the immune response II. Influence of pituitary and adrenal activity on immune responsiveness in vitro. *Cell. Immunol*, 2: 646-657.
- 19. GUILLEMIN, R. 1973.** Thyroid stimulating hormone releasing factor (TRF) , regulation of secretion, *Methods Invest. Diagn. Endocrinol*, 217,493-498.

- 20. GUELLATI, M.A. 1990.** Les relations immuno-corticotropes : effets de la bursectomie embryonnaire et du traitement substitutif par la bursine. Thèse doctorat d'état. Uni Montpellier. 55-79.
- 21. HAREL-BELLAN, A; FRADELIZI, D; CHATENOU, L. 1914.** Le rôle des interleukines dans l'auto-immunité (Editorial). La Presse MMicale, 13,713.
- 22. HELDERMAN, J.H. 1981.** Role of insulin in the intermediary metabolism of the activated thymic-derived lymphocyte. J. Clin. Invest. 67(6): 1636–1642.
- 23. HELDERMAN, J.H. 1984.** Acute regulation of human lymphocyte insulin receptors. Analysis by the glucose clamp. J Clin Invest, 74(4): 1428-35?
- 24. HUGUES, J.H; COLCH, J.R; EASOM, R.A; TURK, J; McDA-NIEL, M.L. 1990.** Interleukin 1 inhibits insulin secretion from isolates rat pancreatic islets by a processus that requires gene transcription and RNA translation. J. Clin Invest, 86: 856-863.
- 25. JANKOVIC, B.D; ISAKOVIC, K; PETROVIC, S. 1970.** Effect of pinealectomy on immune reactions in the rat. Immunology, 18, 1-16.
- 26. JANKOVIC, B.D; SAVOVSKI, L; NIKILIC, V. 1986.** Embryological pinealectomy: effect on the haemolysinforming cells in the spleen .Per Biol. 88: 144-115.
- 27. JOHN, T.M; VISWANATHAN, M.V; GEORGE, J.V; SCANES. 1989.** Influence of chronic melatonin implantation on circulating levels of catecholamine, Growth hormone, thyroid hormones glucose and free fatty acid in the pigeon; P.226.
- 28. JOHNSON, K.M; ELLIOTT, L.H & HEYMANN, D.L. 1981.** Preparation of polyvalent viral immunofluorescent intracellular antigens and use in human sero surveys. Journal of Clinical, Microbiology, 14,527-529.
- 29. KENNAWAY, D.J; OBST, DUN-STAN, E.A; FRIESEN, H.G. 1981.** Ultradian and seasonal rhythms in plasma gonadotropins, prolactin, cortisol and testosterone in pinealectomized rams. Endocrinology. 108-639.
- 30. KLEIN, G; GERGELY, L & GOLDSTEIN, G. 1970.** Two-colour immunofluorescence studies on ebvdetermined antigens Clin. Exp.Immunol.8, 593-602.

- 31. KRUG, V; KRUG, F; CUATRECASAS, P. 1972.** Emergency of insulin receptors on human lymphocytes during in vitro transformation. *Proc Natl Acad Sci USA*; 69: 2604-10.
- 32. LEE, P.P.D.K; ROSENFELD, R.G; HINTZ, R.L, SMITH, S.D. 1986.** Characterization of insulin, insulin- like growth factors I and II and growth hormone receptors of human leukemic lymphoblaste. *J Clin Endocrinol Metab* 62: 28-35.
- 33. LYNCH, H.J; BRZEZINSKI, A; DENG, M.H; LIBERMAN, H.R. 1987.** Effect of behavioural and physiological variable on melatonin secretion in humans. *Adv. Pineal.Res*, 2: 181-190.
- 34. LYNCH, H.J & DENG, M.H. 1986.** Pineal response to stress. *J .Neural. Transm*, 21:461-473.
- 35. MAESTRONI, G.J.M; CONTI, A; PIERPAOLI, W. 1986.** Role of the pineal gland in immunity. Circadian synthesis and release of melatonin modulates the antibody response and antagonizes the immunosuppressive effect of corticosterone .*J, Neuroimmunol* 13: 19-30.
- 36. MAESTRONI, G.J.M; PIERPAOLI, W. 1981.** Pharmacologic control of the hormonally mediated immune response. In: *Psychoneuroimmuno- logy* (ed. R. Ader), p. 405. 425.
- 37. NICOL & SMITH, 1960.** Although sequence similarity between human Ley I-L *and* human insulin is present in only 17 out of 49.
- 38. O'DORISIO, M.S; WOOD, C.L & O'DORISIO, T.M. 1985.** Vasoactive intestinal peptide and neuropeptide modulation of the immune response. *J. Immunol.* 135, 792s.
- 39. PAYAN, D.G; BREWSTER, D.R; MISSIRIAN-BASTIAN, A & GOETZL, E.J. 1984b.** Substance P recognition by a subset of human T lymphocytes.*J. Clin. Invest.* 74, 1532.
- 40. PAYEN, D.G; GOETZL, E.J. 1985.** Modulation of lymphocyte functions by sensori neuropeptides .*J. immunol.* 135: 782-784.

- 41. RABINOVITCH, A; SUAREZ-PINZON, W.L; STRYNADKA, K; LAKEY, J.R.T& RAJOTTE, R.V. 1996.** Human pancreatic islet β -cell destruction by cytokines involves oxygen free radicals and aldehyde production. J Clin Endocrinol Metab, 81:3197–3202.
- 42. REITER, R.J & HESTER, R.J. 1966.** Interrelationships of the pineal gland the superior cervical ganglion and the photoperiod in the regulation of endocrine system of hamsters. Endocrinology, 79:1168-1169.
- 43. REITER, R.J. 1968.** Morphologic studies on the reproduction organ of blinded male hamster and the effects of pinealectomy or superior cervical ganglionectomy. Anal. Rec. 160: 13-24.
- 44. REITER, R.J. 1981.** The mammalian pineal gland structure and function. The American journal of anatomy 167, 287-313.
- 45. REPERT, M & KLEIN, D .C. 1980.** Mammalian pineal gland: Basic and clinical aspect in motta: The endocrine function of the brain. New york : Raven press pp.327-371.
- 46. RODRIGUEZ, V; CONSUELO, M; ELUIRA, A; JUANA, G; DEDIOG; BLAZQUEZ. 1989.** Effect of pinealectomy on liver insulin and glucagons on receptor concentration in the rat. Journal. Pineal. Res, 6, 295–306.
- 47. SAVOVSKI, L; JANKOVIC, B.D; NICOLIC, V; UGRESIC, N. 1986.** Embryological pinealectomy: Changes in the lymphoid tissue and catecholamine level. Per. Biol. 88: 117-125.
- 48. SMITH, E.M & BLALOK, J.E. 1985.** Human lymphocyte production of corticotropin ACTH and endorphin-like substances: association with leukocyte interferon. Proc Natl Acad. Sci U S A 1981; 78:7530–7534.
- 49. SMITH, E.M; MENAMIN, D.H; BLALOK, J.E. 1985.** Lymphocyte production of endorphins and endorphin-mediated immunoregulatory activity. J Immunol; 135:779-881.

- 50. SMITH, E.M; MENAMIN, D.H; BLALOK, J.E. 1985.** Lymphocyte production of endorphins and endorphinmediated immunoregulatory activity. J. immunolo; 135: 779-815.
- 51. SNOW, E.C; FELDBISH, T.L & OAKS, A. 1980.** The role of insulin in the respense of murine Lymphocytes T mitogenic stimulation in vitro .J, Immunol. 124: 739-45.
- 52. SUTTER, B. 1982.** Régulation hormonale de la sécrétion de l'insuline.J. Physiol.78 : 119-130.
- 53. VAUGHEN, M.K;POWANDA, M.C; BRAINARD, G.C; JOHNSON, L.Y; REITER, R.J. 1982.** Effect of blinding or afternoon melatonin injection on plasma cholesterol. Triglycerides. Glucose.TSH and thyroid hormone levels in male and female Syrian hamsters. In The pineal and its hormones Prog Clin Biol Res. 92:177-186.
- 54. WOLHEIM, C.B & SHARP, G.W.G. 1981.** The regulation of insulin release by calcium. Physiol. Rev. 61: 914-973.

Résumé

Le fonctionnement de la glande pinéale, organe transducteur d'informations environnementales vers le système neuro-endocrinien, est soumis à un rythme circadien.

La mélatonine est la principale neuro-hormone qui exprime ce fonctionnement. Elle est synthétisée, dans les pinéaloctes après conversion de la sérotonine par l'intermédiaire de l'enzyme N-acétyl-transférase, elle-même soumise à une modulation photopériodique (activation en obscurité inhibition par la lumière). Certains auteurs ont suggéré que la mélatonine est impliquée dans la maladie diabétique et ont constaté qu'elle pourrait avoir un effet diabétoène. A ce titre l'étude de l'effet de cette hormone sur le métabolisme glucidique a été long temps sujette à des controverses. S'accordant en effet à un effet hypoglycémiant et hyperinsulinique.

Dans le but d'illustrer les niveaux d'interactions de la mélatonine avec l'axe neuro-immuno-corticotrope et son impact sur le métabolisme glucidique, nous avons étudié les répercussions homéostasiques (glycémie) à travers la sollicitation de deux systèmes régulateur (glande pinéale et axe corticotrope).

Nous avons alors trouvé que la mélatonine pourrait avoir une influence indirecte sur la régulation insulinaire (métabolisme glucidique) au niveau de l'axe somatotrope (somatostatine) et corticotrope (corticotropine).

En plus, nous avons suggéré que la mélatonine pourrait limiter l'action hyperglycémiant des corticoïdes par action directe au niveau périphérique.

Mots clés : glande pinéale ; mélatonine ; l'axe neuro-immuno-corticotrope.