

Systemes endocriniens et reproducteurs

1. Introduction

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 et compléments)

Le système endocrine : définitions

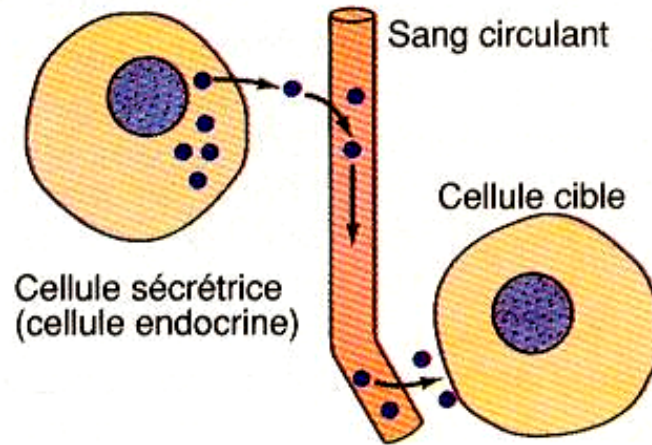
Endocrinologie: Etude de la régulation à distance des fonctions cellulaires par voie humorale.

Glande endocrine: Organe ayant pour fonction d'élaborer certaines substances et de les déverser à l'intérieur de l'organisme dans le sang ou la lymphe.

Hormone (du grec *hormao*, stimuler) : Substance chimiquement définie sécrétée dans le sang par une glande endocrine et agissant de façon spécifique (liaison hormone-récepteur) sur des cellules cibles situées à distance de cette glande (tissus cibles).

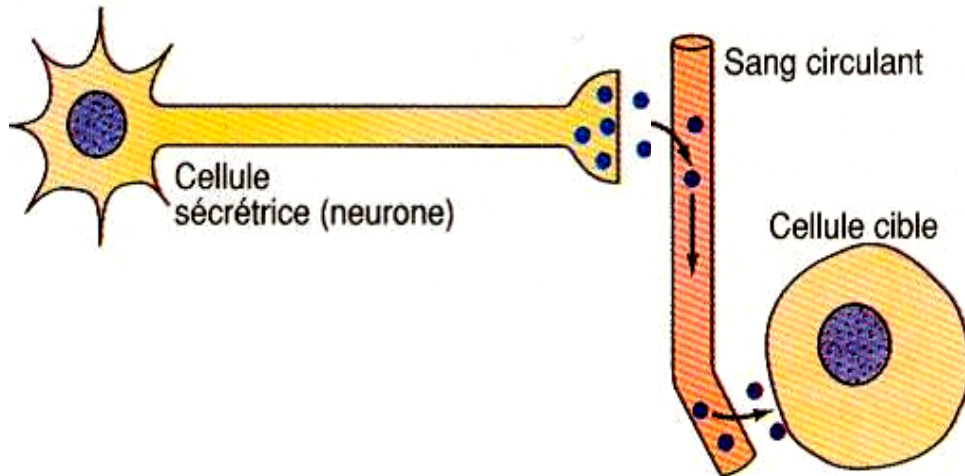
Sécrétion endocrine : généralités

Sécrétion endocrine (hormone)

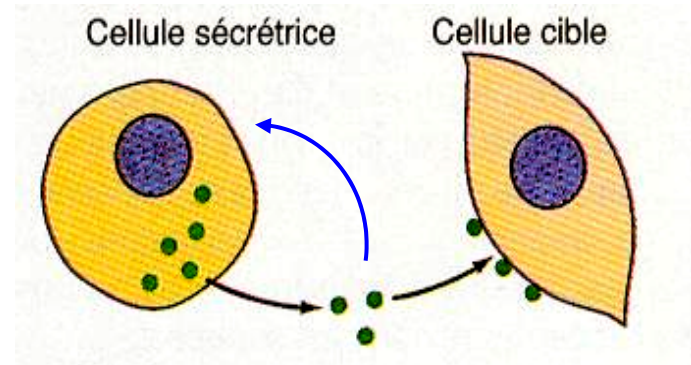


Variantes

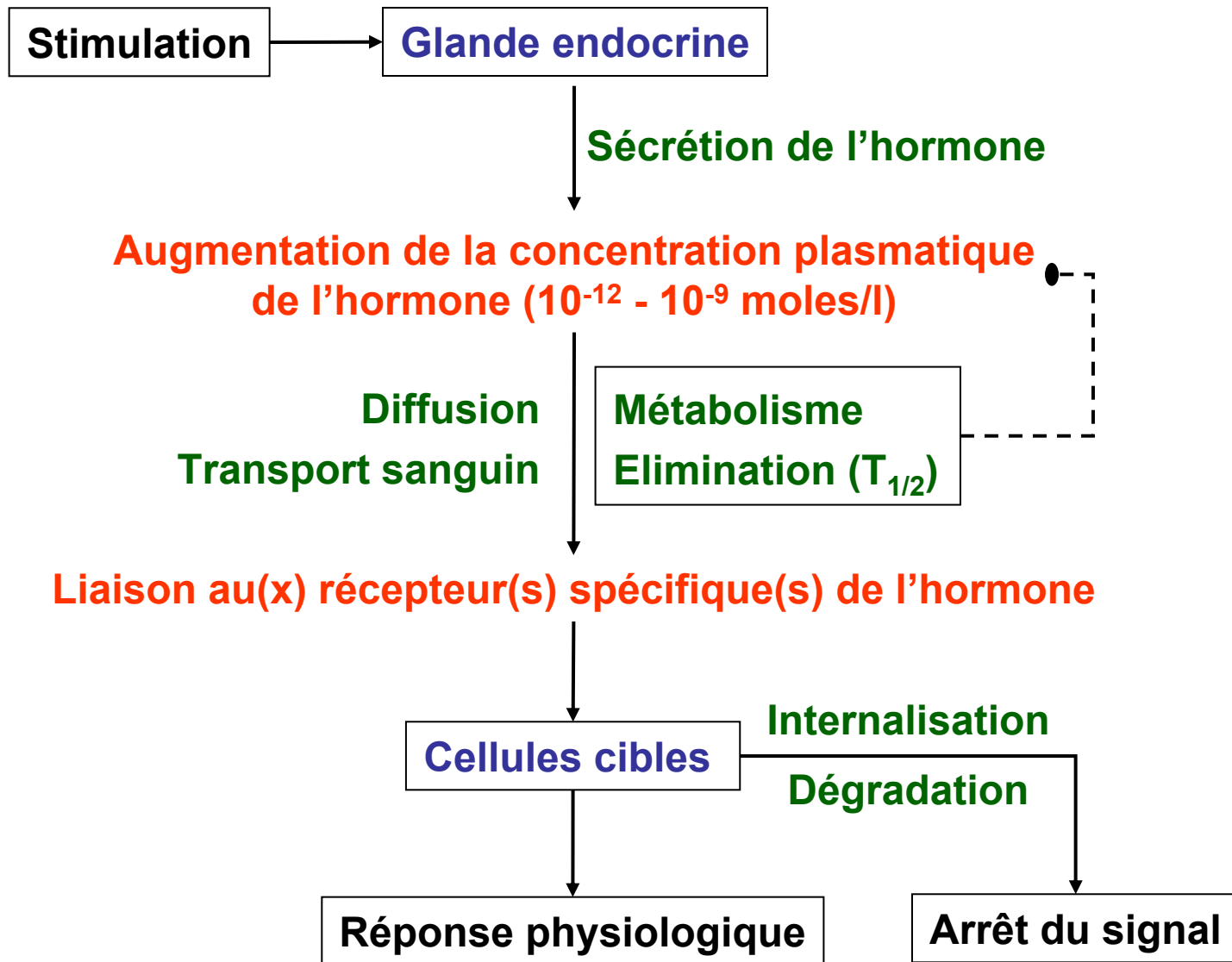
1. Sécrétion neuro-endocrine (neuro-hormone)



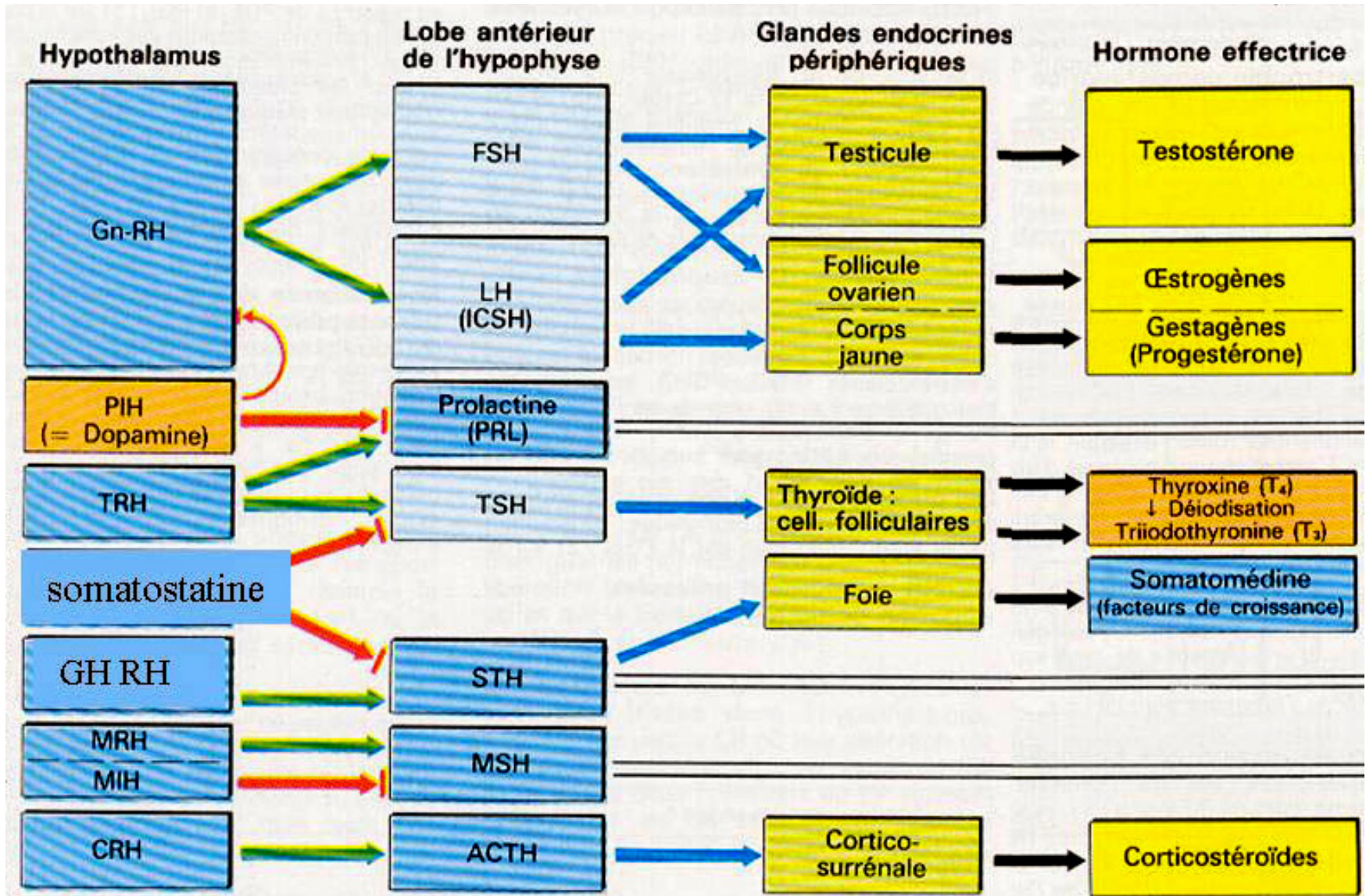
2. Sécrétion paracrine - autocrine



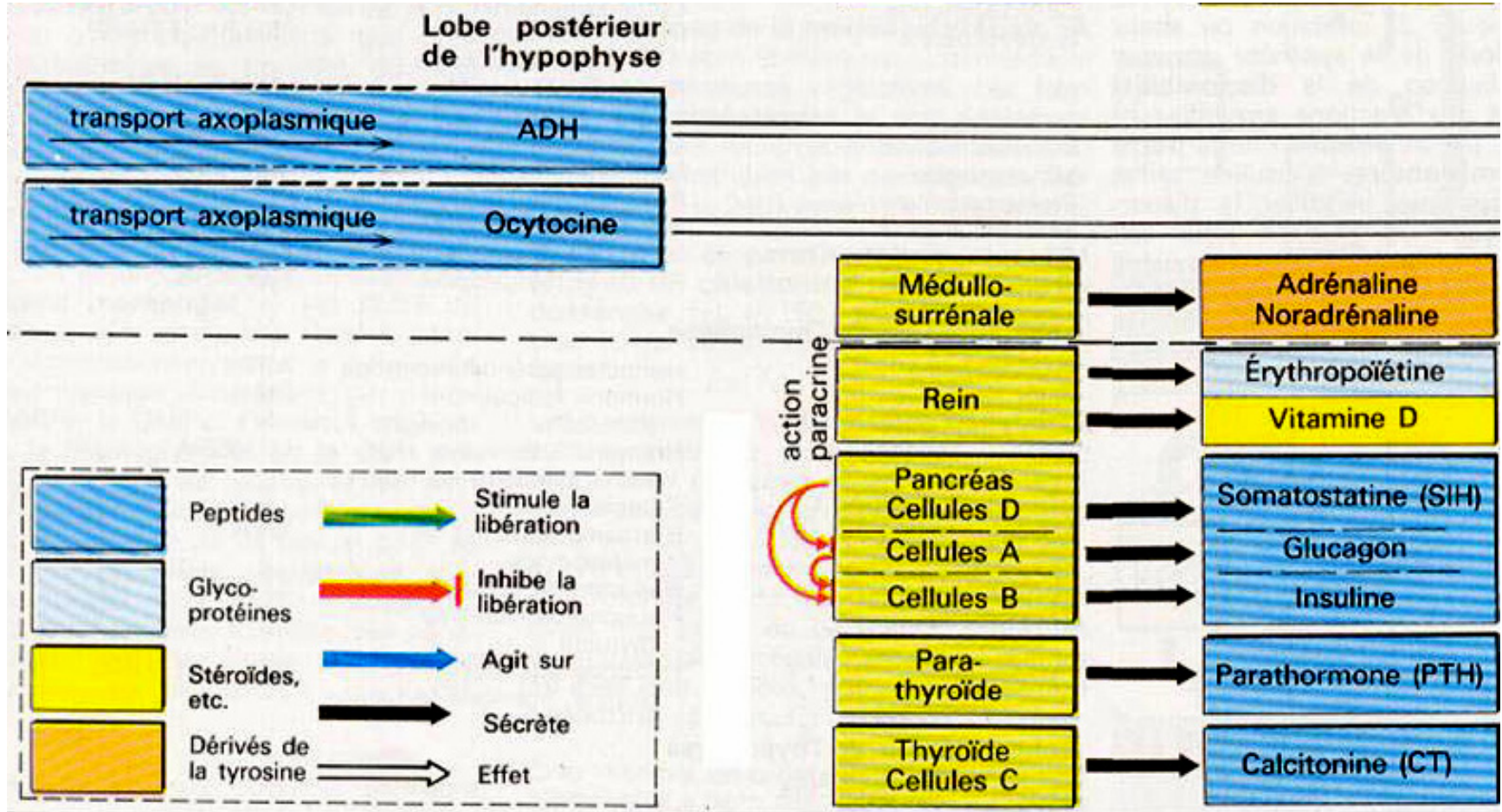
Sécrétion endocrine : paramètres clefs



Le système endocrin : aperçu global



Le système endocriné : aperçu global



Régulation des sécrétions hormonales

A. Contrôle par le système nerveux

B. Contrôle hormonal : rétrocontrôle négatif, simple ou multiple => Stabilisation de la sécrétion hormonale
Rares cas de rétrocontrôle positif avec auto-amplification du signal

C. Contrôle humoral : boucles homéostatiques
=> Stabilisation de la variable humorale contrôlée

D. Rythmes biologiques

A. Contrôle par le système nerveux

1. SN périphérique autonome

a. rôle prépondérant :

sécrétion des catécholamines (médullaire surrénale)

b. rôle modulateur :

sécrétion d'insuline, glucagon, ACTH...

sécrétion des neurohormones hypothalamiques hypophysiotropes

2. SN central

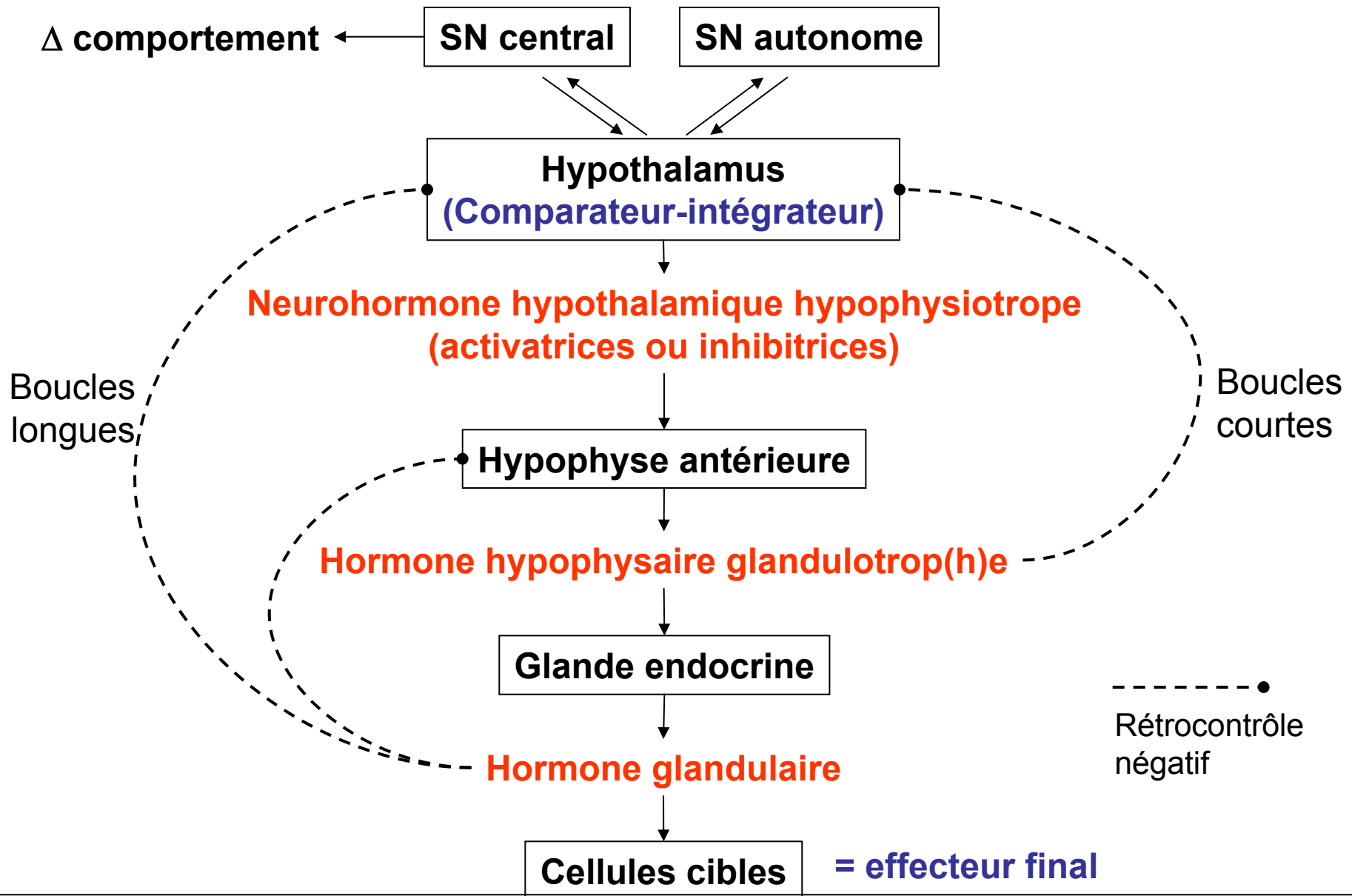
a. sécrétion des neurohormones hypothalamiques hypophysiotropes :

rythme endogène (horloge interne)

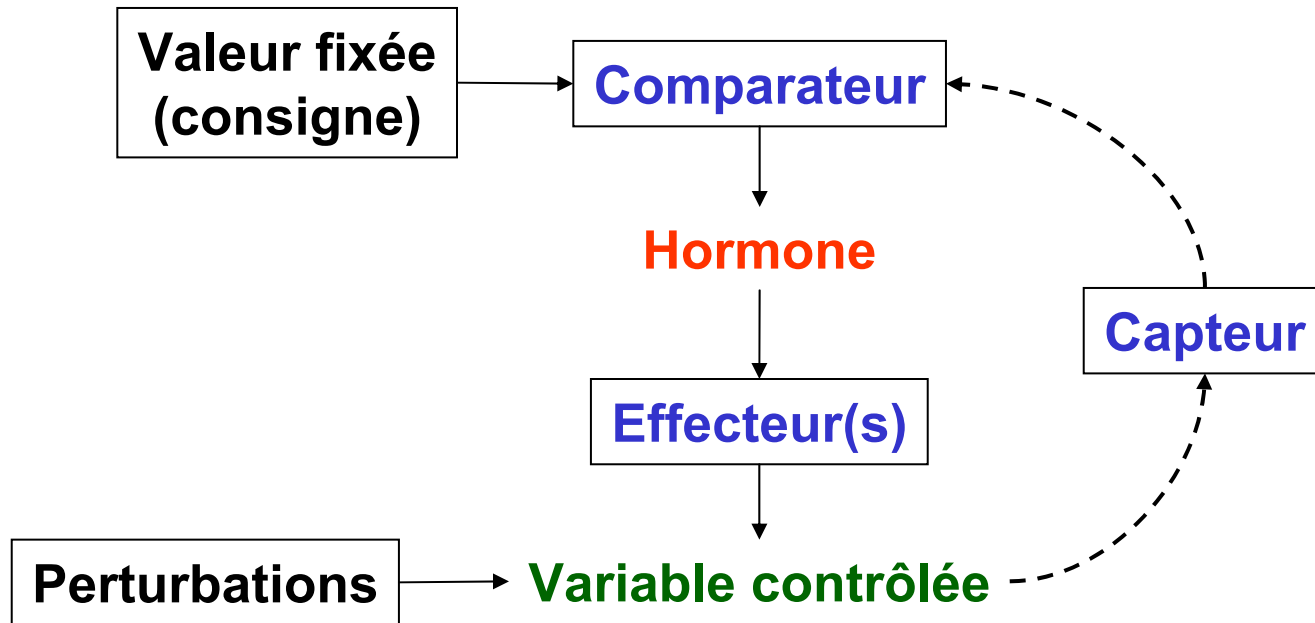
stress (anxiété, froid...)

b. sécrétion des neurohormones post-hypophysaires (ADH, ocytocine)

B. Contrôle hormonal - rétrocontrôles



C. Contrôle humoral - boucles homéostatiques



C. Contrôle humoral - boucles homéostatiques

Variable contrôlée

Hormone(s) impliquée(s)

osmolalité plasmatique



hormone antidiurétique

pression artérielle-volume de liquide extracellulaire



aldostérone, (vasopressine), peptide natriurétique auriculaire

concentration plasmatique de glucose (glycémie)



insuline, glucagon, cortisol, catécholamines, hormone de croissance

concentration plasmatique de K^+ (kaliémie)



aldostérone

concentration plasmatique de Ca^{2+} ionisé (calcémie)



parathormone, calcitonine, Vitamine D

D. Rythmes biologiques

1. Rythmes circadiens (périodicité ~ 24h)

influence du cycle lumière-obscurité : mélatonine...

influence du rythme social (éveil-sommeil)

CRH-ACTH-cortisol, hormone de croissance

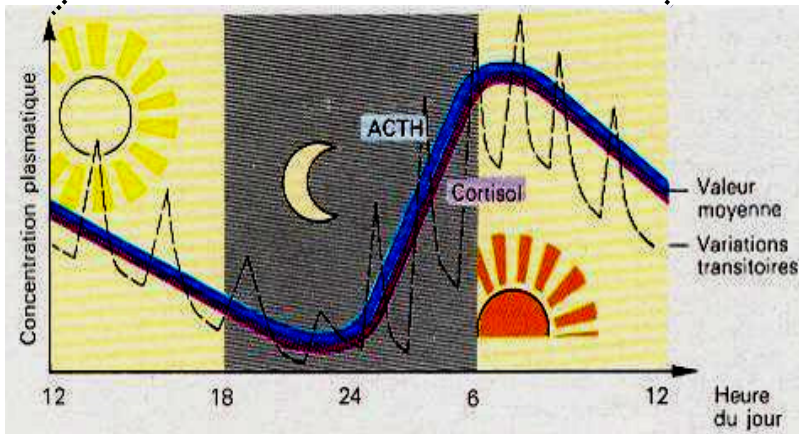
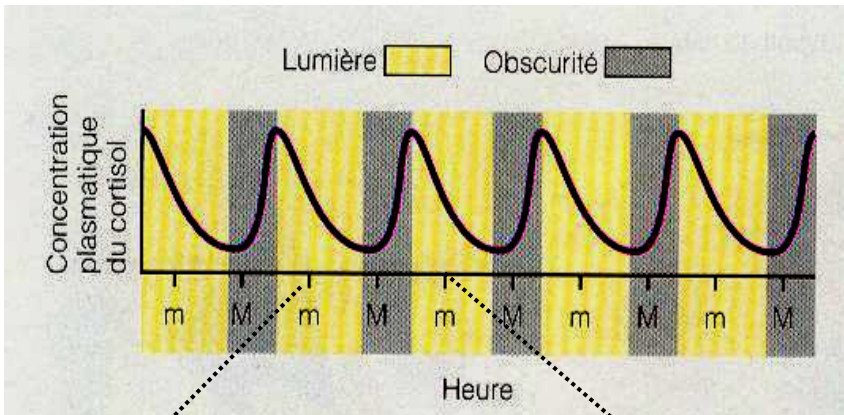
2. Rythmes ultradiens (périodicité < 24h)

CRH-ACTH-cortisol, hormone de croissance,
gonadolibérines, insuline...

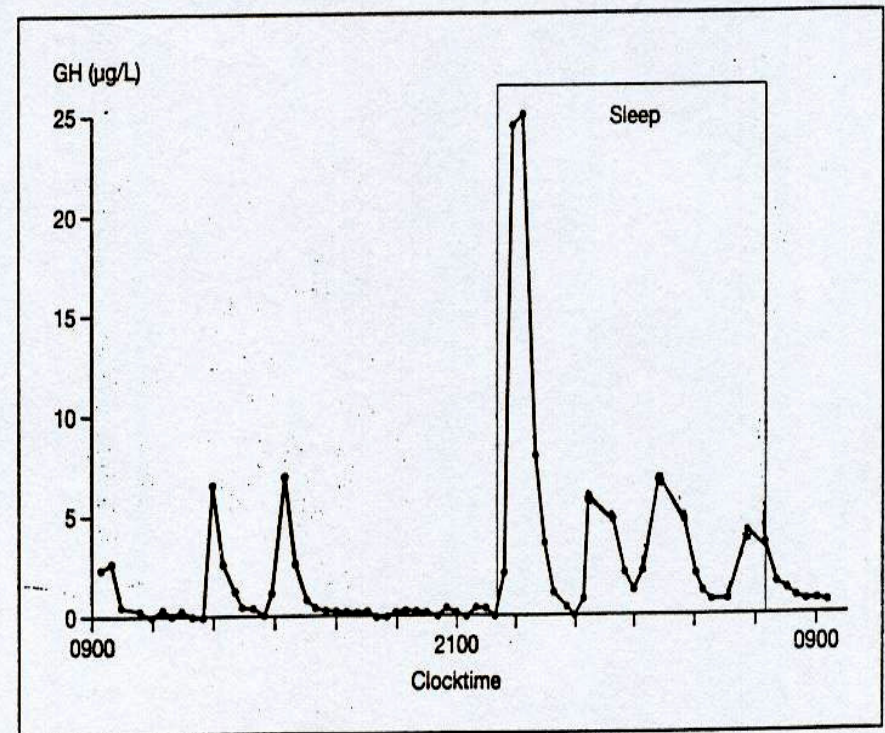
(Les deux types de rythmes peuvent coexister)

D. Rythmes biologiques

ACTH et cortisol



hormone de croissance (GH)



Classification chimique des hormones

Hormones peptidiques

oligopeptides (TRH = 3 AA)

polypeptides (insuline 51 AA (21 + 30), glucagon, prolactine...)

glycoprotéines (TSH, FSH, LH, HCG)

Hormones dérivées des acides aminés

catécholamines (adrénaline, noradrénaline)

hydroxyindoles (mélatonine)

hormones thyroïdiennes (tri-iodothyronine)

Hormones lipidiques

stéroïdes (glucocorticoïdes, minéralocortocoides, androgènes, oestrogènes, progestagènes, Vitamine D3)

rétinoïdes (acide rétinoïque, acide 9-cis rétinoïque)

éicosanoïdes (prostaglandines, prostacyclines, thromboxane, leucotriènes, hydroxyacides)

=> Influences sur la pharmacocinétique

Caractéristique

Structure

Solubilité

Synthèse

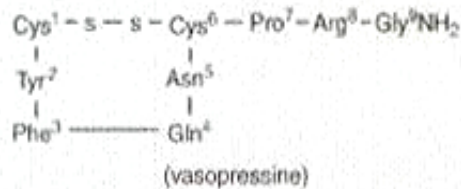
Stockage

Sécrétion

Transport dans le sang

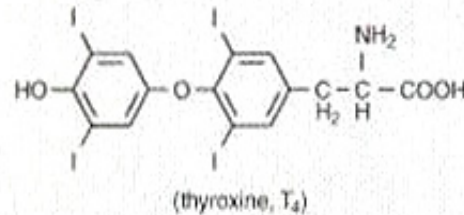
Peptides

Chaînes particulière d'acides aminés, par exemple :



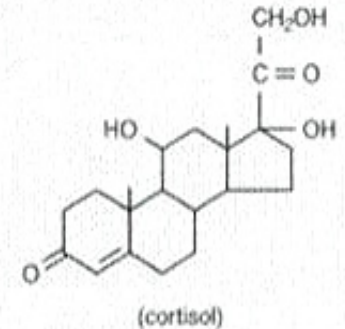
Hormone Thyroïde

Dérivés iodés de la tyrosine, par exemple :



Stéroïdes

Dérivés du cholestérol par exemple :



Solubilité	Hydrophile	Lipophile	Lipophile
Synthèse	Dans le réticulum endoplasmique granuleux; emballage dans l'appareil de Golgi	Dans la substance colloïde extracellulaire des follicules	Modification par étapes du cholestérol dans divers compartiments cellulaires
Stockage	Abondant, dans des granules de sécrétion	Dans la colloïde	Pas de stockage; le cholestérol précurseur est stocké avec les lipides
Sécrétion	Exocytose des granules	Endocytose de la colloïde	Diffusion simple
Transport dans le sang	Sous forme d'hormone libre	Essentiellement liées à des protéines plasmatiques	Essentiellement liées à des protéines plasmatiques

Pharmacocinétique des hormones

Administration

parentérale, nasale... pour les hormones peptidiques

orale (métabolisme 1^{er} passage hépatique), transcutanée ou parentérale pour les hormones lipophiles

difficultés particulières : certaines hormones ont des effets différents si leur administration est continue ou pulsatile (GnRH...)

Transport sanguin et fraction libre

albumine : haute capacité, faible affinité

transporteurs spécifiques (CBG, TBG, TeBG...): à haute affinité et faible capacité

influence sur la demi-vie

Pharmacocinétique des hormones

Métabolisme

activation (cortisone => cortisol, testostérone => oestradiol)

dégradation (peptidases plasmatiques ou tissulaires)

inactivation (hydroxylation...)

solubilisation (sulfo/glucurono-conjugaison hépatique)

excrétion biliaire, rénale

Demi-vie

très variable:

minutes (peptides)

heures (stéroïdes)

jours (Thyroxine)

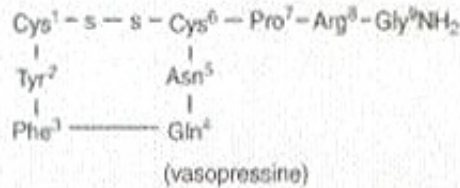
=> Influences sur la pharmacodynamie

Caractéristique

Structure

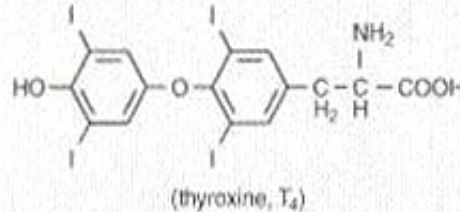
Peptides

Chaînes particulière d'acides aminés, par exemple :



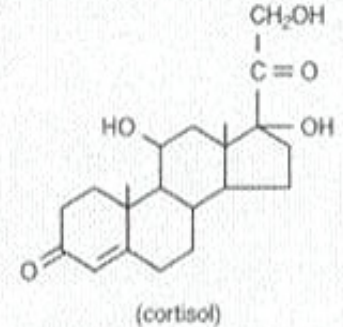
Hormone Thyroïde

Dérivés iodés de la tyrosine, par exemple :



Stéroïdes

Dérivés du cholestérol par exemple :



Site récepteur

À la surface des cellules cibles

Intracellulaire

À l'intérieur des cellules cibles

Mécanisme d'action

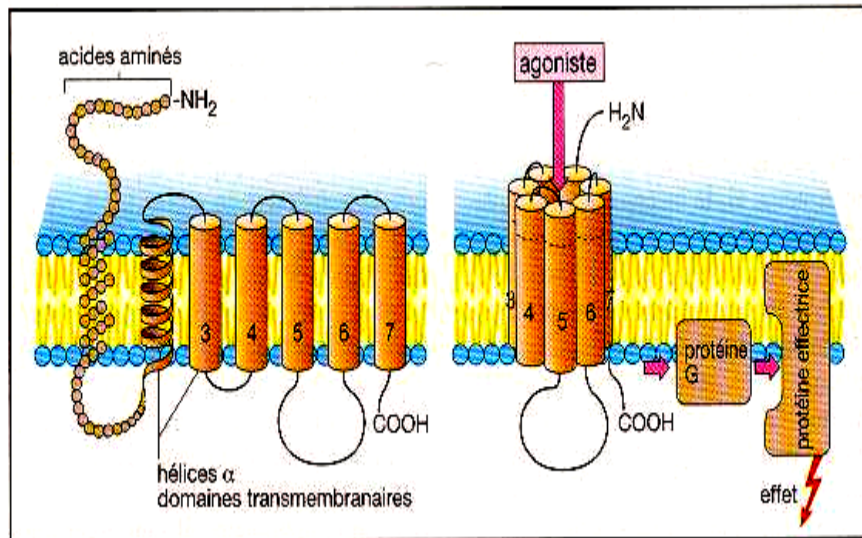
Modification de canaux ou activation d'un système de second messenger qui modifie l'activité de protéines préexistantes responsables des effets biologiques

Activation de gènes codant la synthèse de protéines responsables des effets biologiques

Activation de gènes codant la synthèse de protéines responsables des effets biologiques

Récepteurs et messagers intracellulaires

1. Récepteurs membranaires couplés à un effecteur par l'intermédiaire d'une protéine G

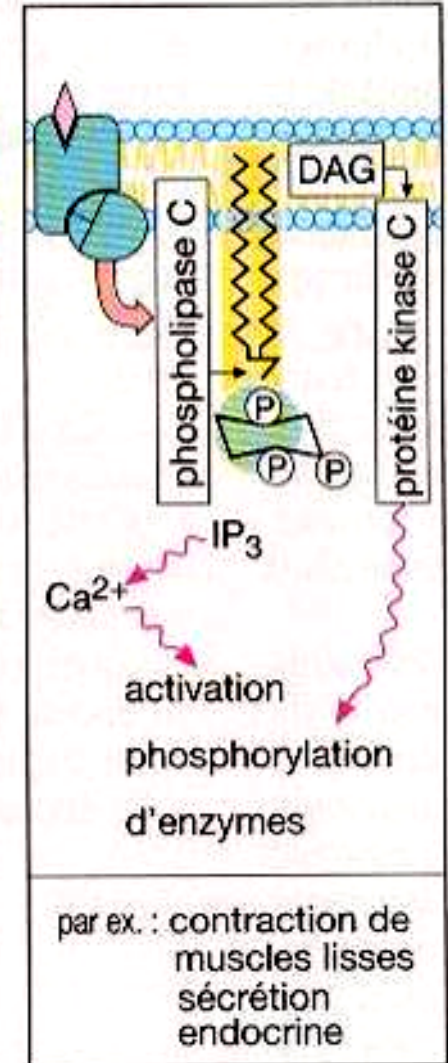
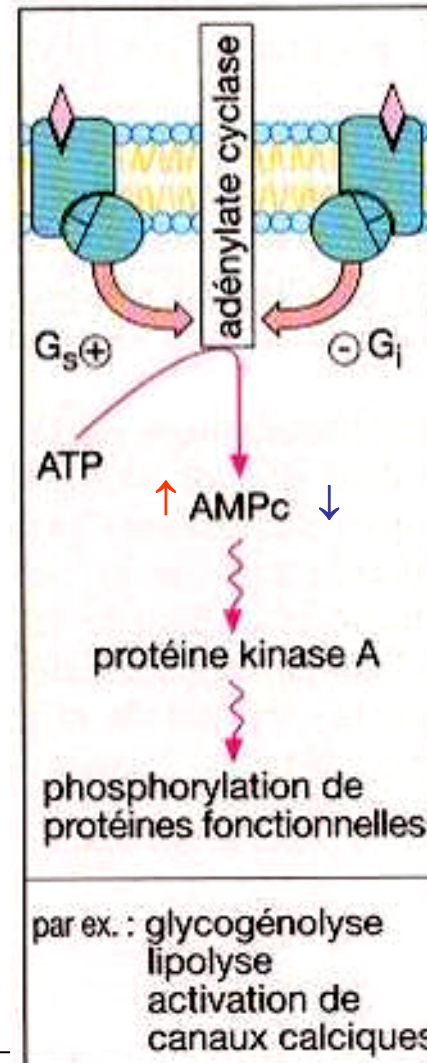


Adénylate cyclase

- Glucagon (↑)
- ACTH-TSH-FSH-LH (↑)
- Vasopressin V2 (↑)
- Calcitonine-PTH (↑)
- β-adrénergique (↑)
- α2-adrénergique (↓)
- Somatostatine (↓)

Phospholipase C

- α1-adrénergique
- Ocytocine
- Vasopressin V1
- Angiotensine 2
- TRH-GnRH



Récepteurs et messagers intracellulaires

2. Récepteurs membranaires à activité enzymatique régulée par le ligand

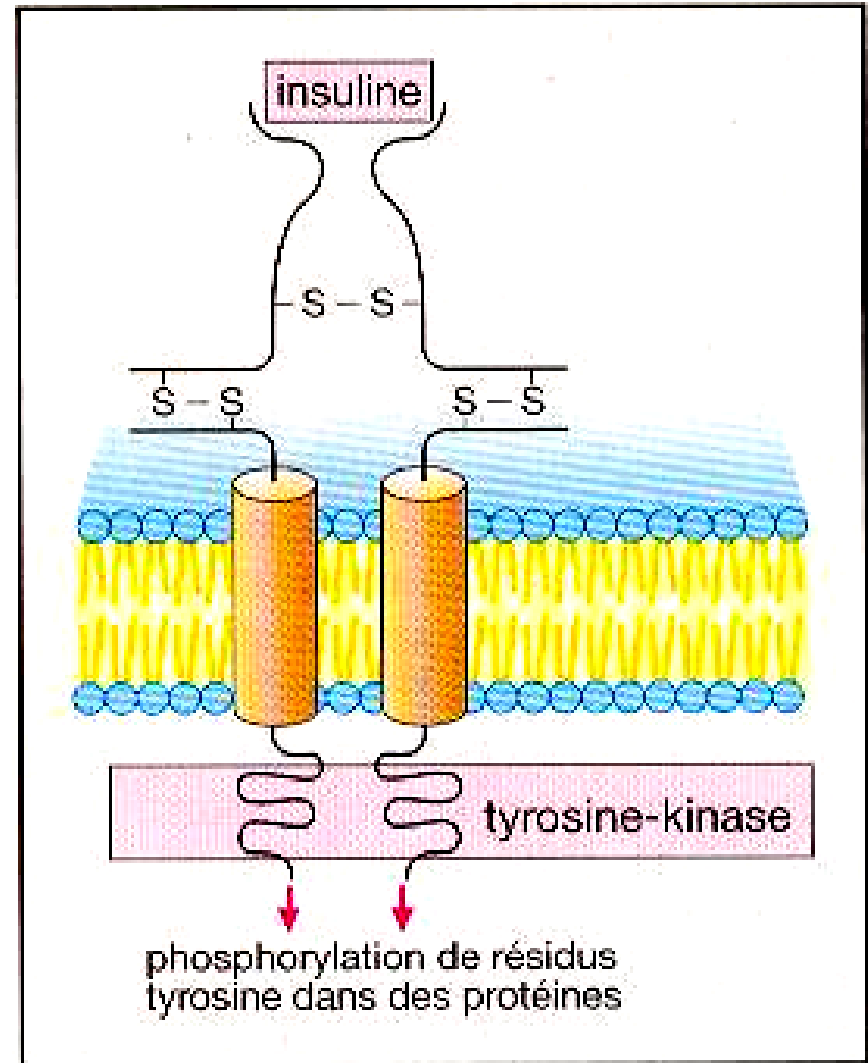
Tyrosine kinase intrinsèque

Insuline
Insulin-like Growth Factor 1

Tyrosine kinase cytosolique

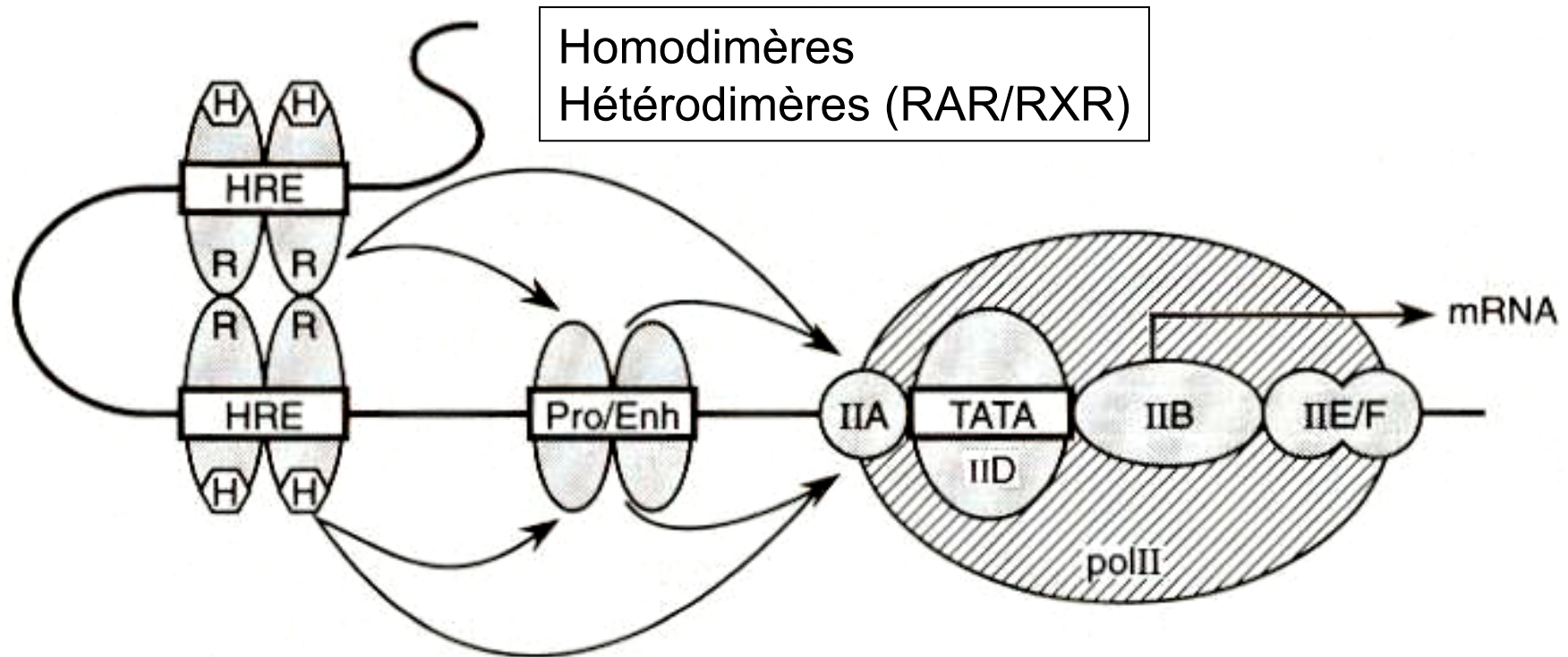
Cytokines
Hormone de croissance
Prolactine
Leptine

Guanylate cyclase (↑ GMP cycl.)
Peptide natriurétique auriculaire



Récepteurs et messagers intracellulaires

3. Récepteurs intracellulaires facteurs de transcription (hormones lipophiles)



La liaison de dimères de complexes hormone-récepteur sur la séquence spécifique «hormone response element» (HRE) de l'ADN du promoteur (Pro/Enh) d'un gène cible induit une modification de sa transcription par la RNA polymérase II (Pol II).

Récepteurs et messagers intracellulaires

3. Récepteurs intracellulaires facteurs de transcription (hormones lipophiles)

Certains médicaments agissent en se liant à des récepteurs intracellulaires qui modifient l'expression de gènes par un mécanisme semblable :

- fibrates => récepteurs PPAR α (hypolipémifiants)
- thiazolidinediones (= glitazones) => récepteurs PPAR γ (antidiabétiques oraux)

Il existe aussi des agonistes partiels et des antagonistes des récepteurs intracellulaires.

Médicaments du système hormonal

- 1. Thérapie hormonale substitutive (hormones naturelles ou analogues...) pour défaut de production / sécrétion**
 - congénital (GH dans nanisme...)
 - médical (insulinothérapie dans diabète, ADH dans diabète insipide)
 - chirurgical (Thyroxine après thyroïdectomie pour cancer...)
 - physiologique (traitement hormonal substitutif de la ménopause...)
- 2. Stimulation de la libération ou de l'action d'une hormone endogène pour défaut partiel de production / sécrétion ou d'efficacité**
 - insulino-sécrétagogues et insulino-sensibilisateurs, diabète de type 2
- 3. Suppression hormonale pour excès de production**
 - inhibition de la synthèse : antithyroïdiens (hyperthyroïdie)
 - inhibition de la sécrétion de GH, de PRL (tumeurs anté-hypophysaires)
 - inhibition de l'action : antagonistes, superagonistes

Médicaments du système hormonal

4. Tests diagnostiques des troubles des axes hypothalamo-hypophyso-glandulaires

=> déficit/excès de production primaire/secondaire

Tests de stimulation et d'inhibition de la sécrétion de cortisol avec le tétracosactide et la dexaméthasone

5. Modulation de phénomènes physiologiques à visée « thérapeutique »

activation du rétrocontrôle négatif pour inhiber l'ovulation
(contraception)

inhibition du rétrocontrôle négatif pour activer l'ovulation

6. Mise à profit des effets de certaines hormones/dérivés à dose physiologique ou pharmacologique

Effets anti-inflammatoire et immunosuppresseur des glucocorticoïdes