

# 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

# Systemes endocriniens et reproducteurs

## Introduction

# Le système endocrine : définitions

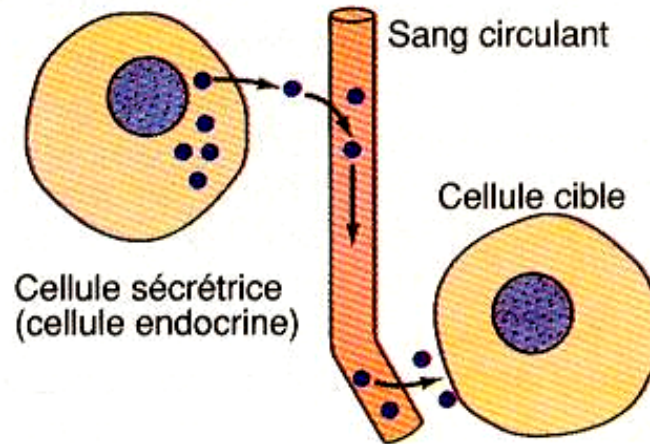
**Endocrinologie:** Etude de la régulation à distance des fonctions cellulaires par voie humorale.

**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).

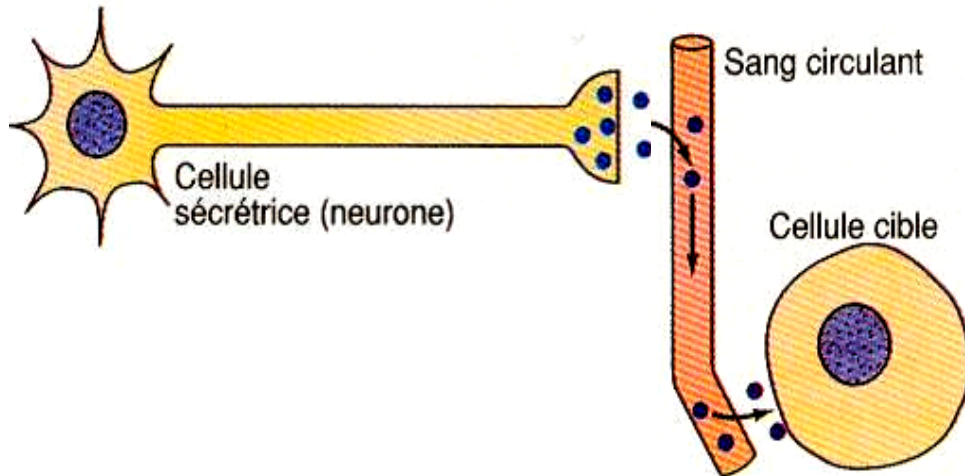
# Sécrétion endocrine : généralités

## Sécrétion endocrine (hormone)

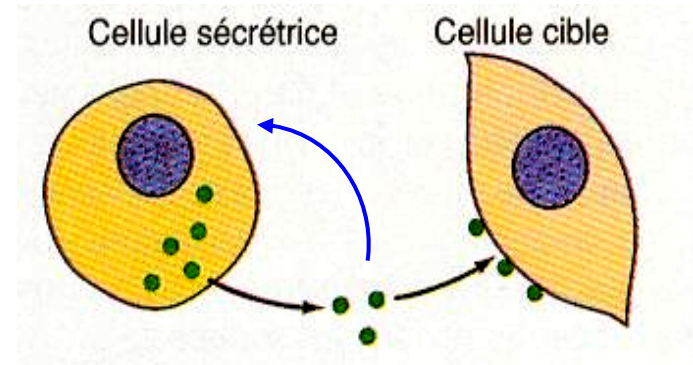


## Variantes

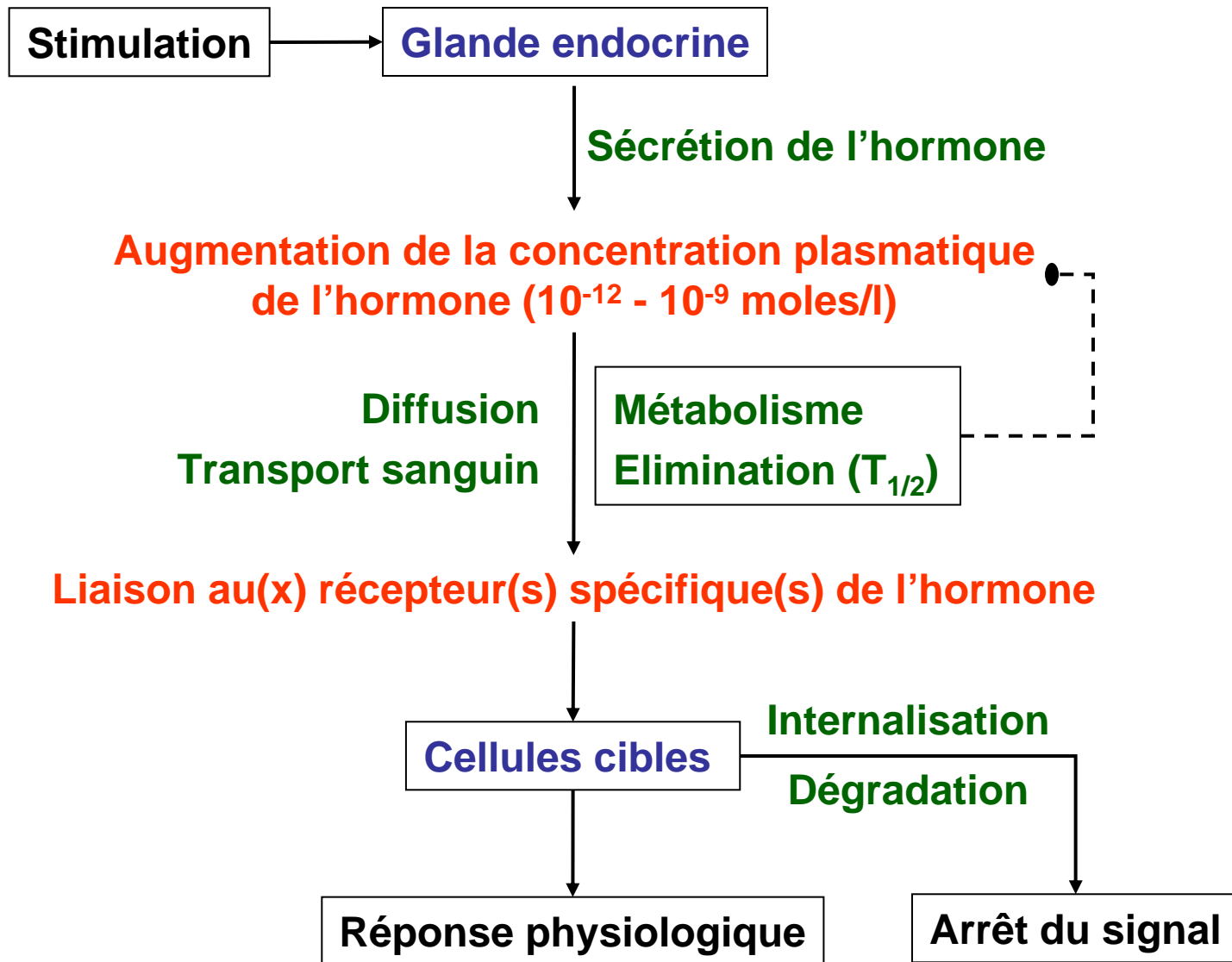
### 1. Sécrétion neuro-endocrine (neuro-hormone)



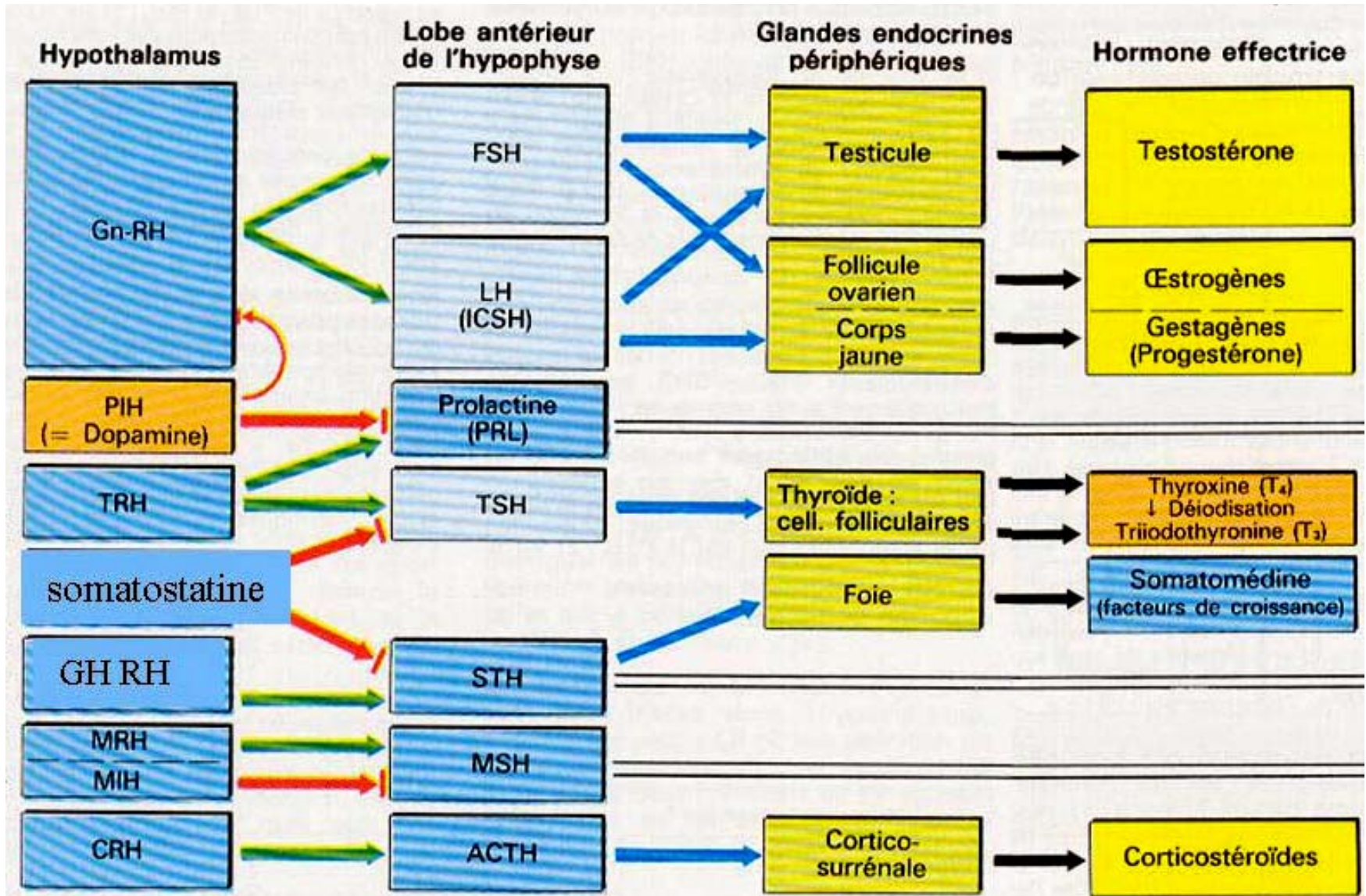
### 2. Sécrétion paracrine - autocrine



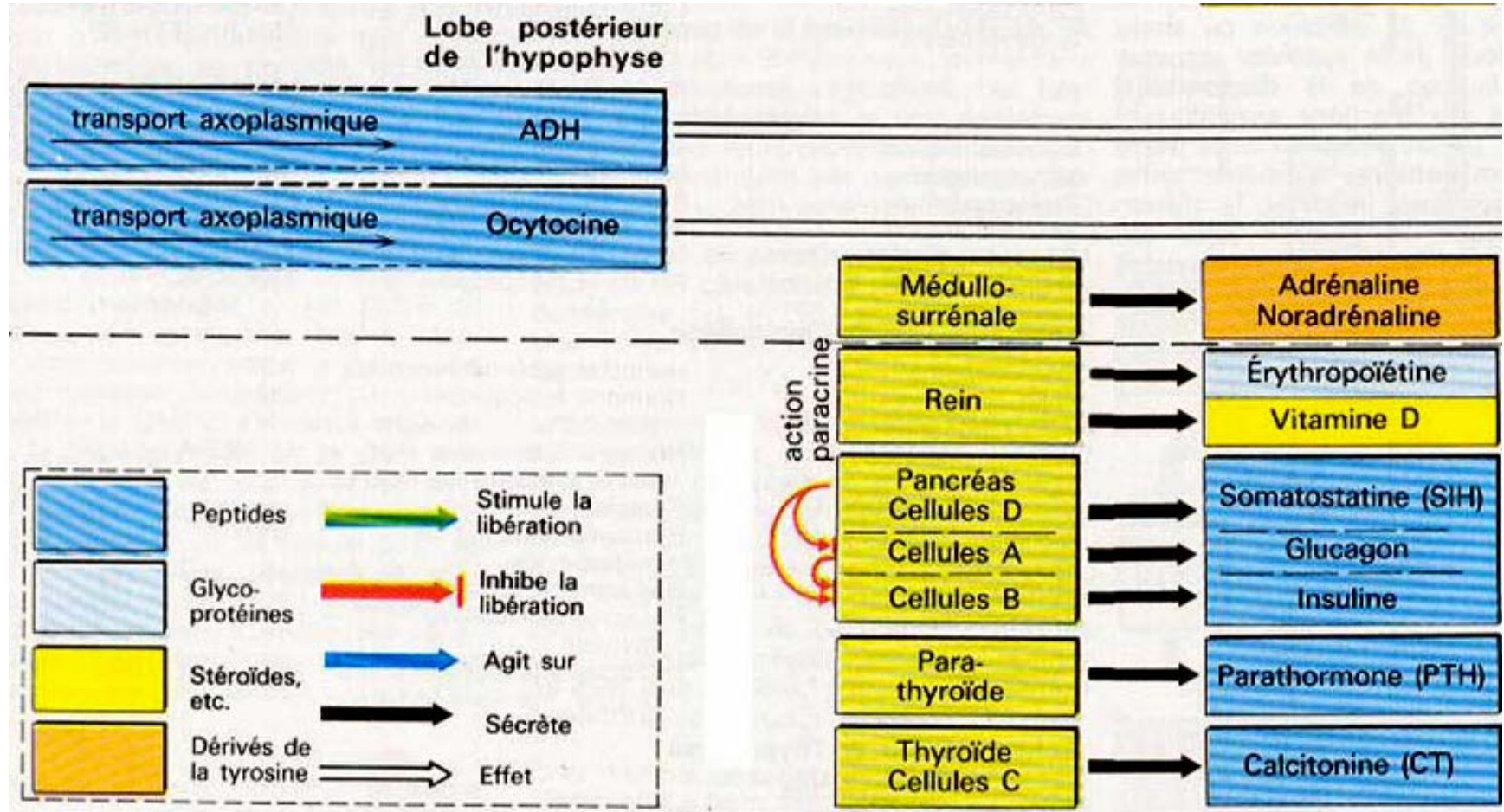
# Sécrétion endocrinienne : paramètres clés



# Le système endocrin : aperçu global



# Le système endocrin : 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

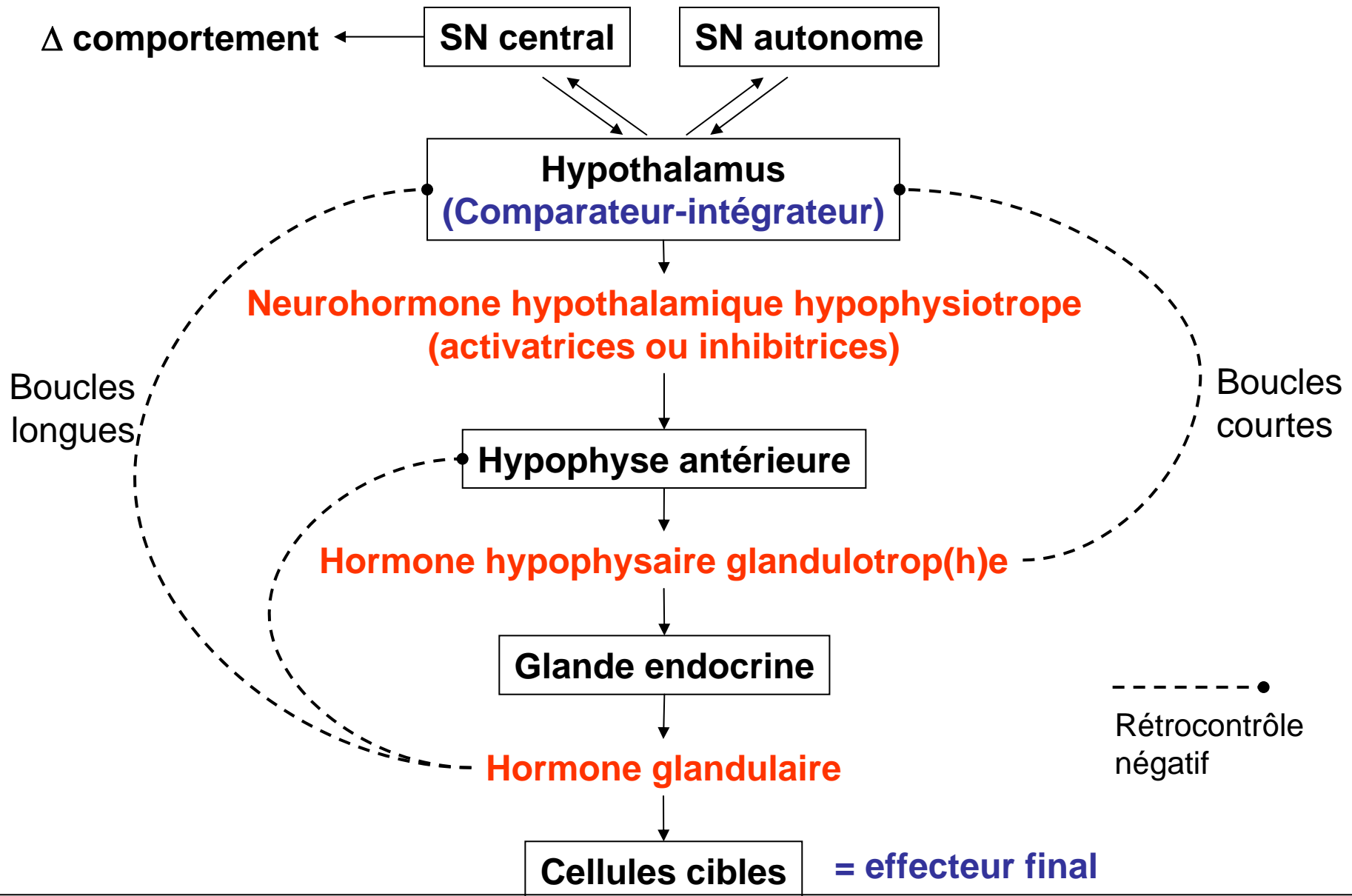
a. sécrétion des neurohormones hypothalamiques hypophysiotropes :

rythme endogène (horloge interne)

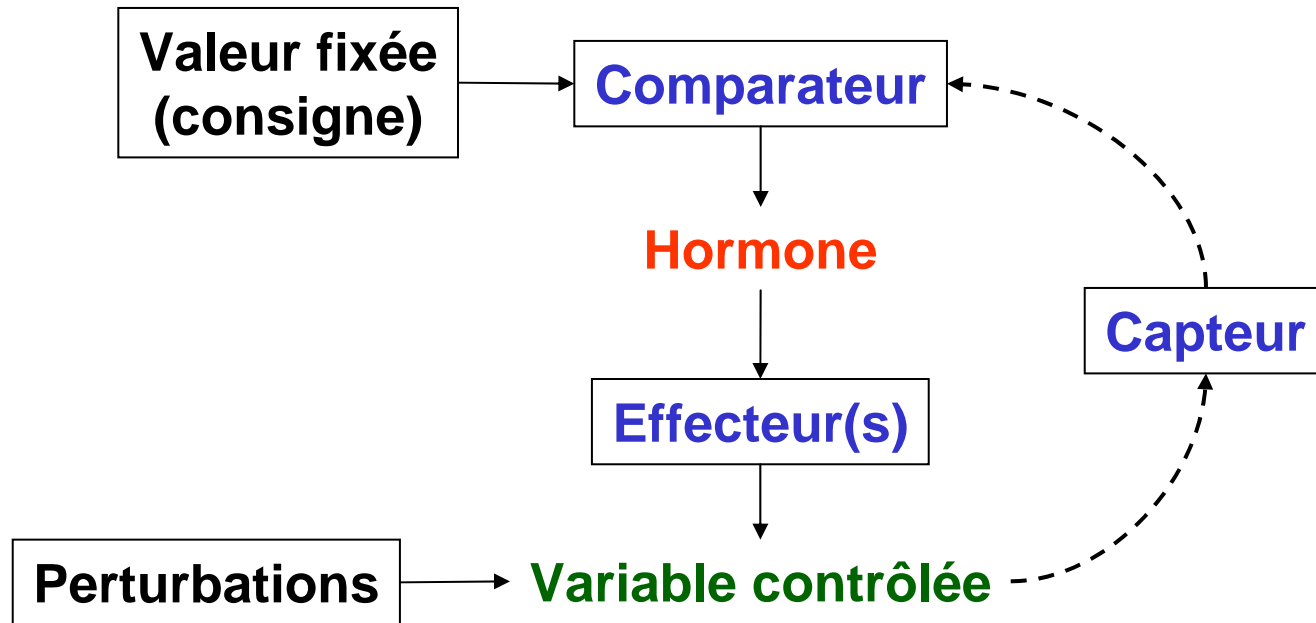
stress (anxiété, froid...)

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

# B. Contrôle hormonal - rétrocontrôles



# C. Contrôle humoral - boucles homéostatiques



# C. Contrôle humoral - boucles homéostatiques

## Variable contrôlée

osmolalité plasmatique

pression artérielle-volume de liquide extracellulaire

concentration plasmatique de glucose (glycémie)

concentration plasmatique de  $K^+$  (kaliémie)

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

## Hormone(s) impliquée(s)

hormone antidiurétique

aldostérone, (vasopressine), peptide natriurétique auriculaire

insuline, glucagon, cortisol, catécholamines, hormone de croissance

aldostérone

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

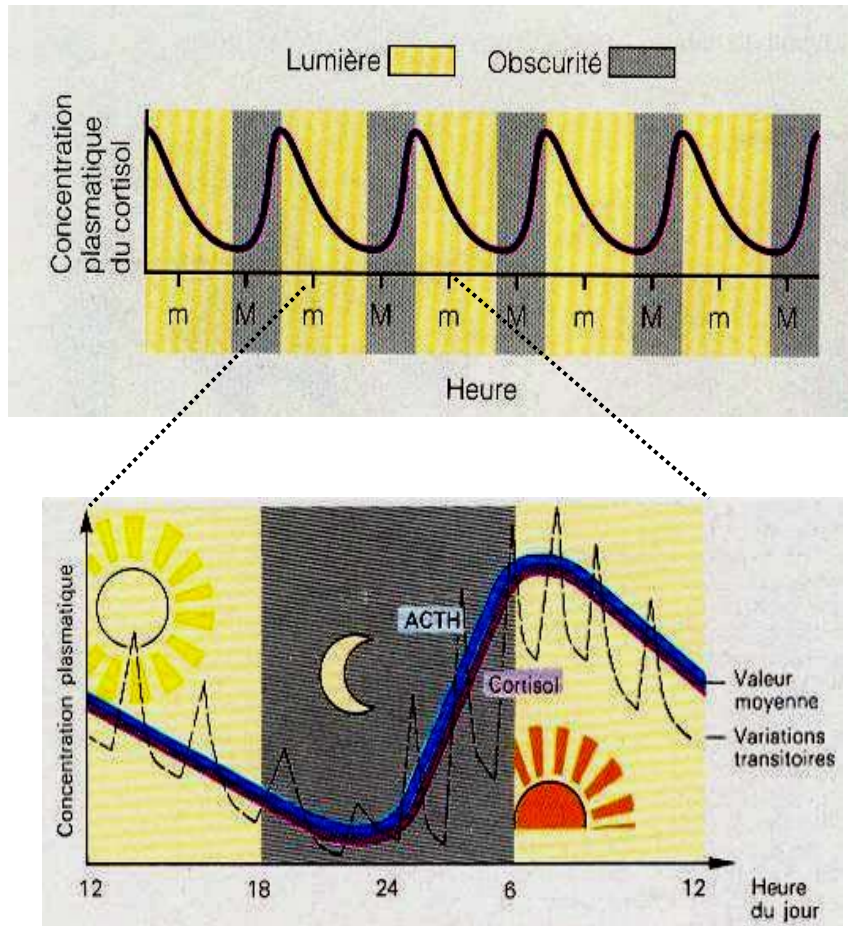
## 2. Rythmes ultradiens (périodicité < 24h)

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

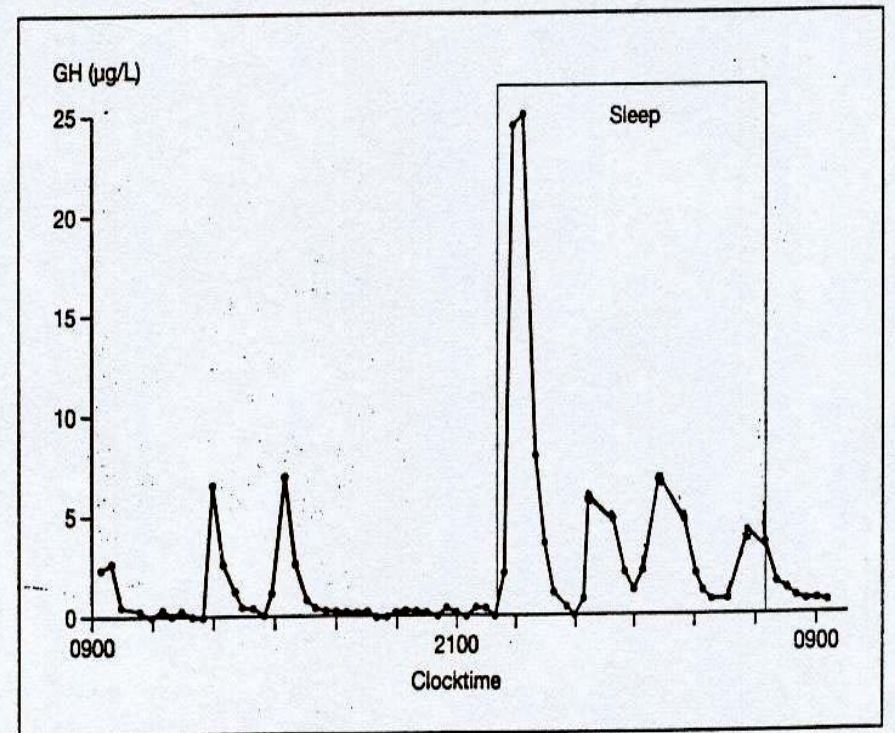
(Les deux types de rythmes peuvent coexister)

# 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

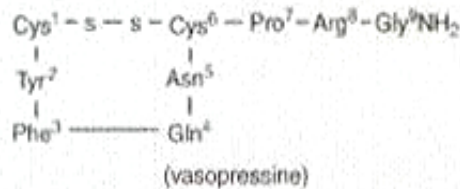
### Stockage

### Sécrétion

### Transport dans le sang

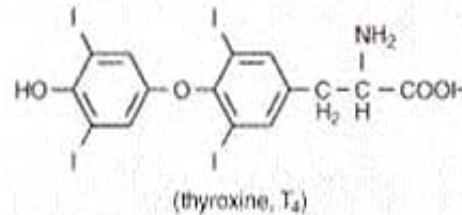
### Peptides

Chaînes particulière d'acides aminés, par exemple :



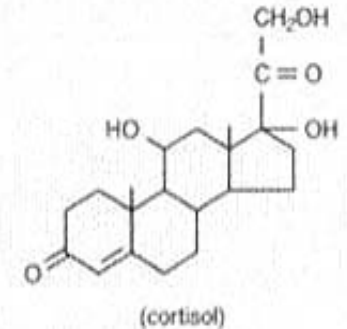
### Hormone Thyroïde

Dérivés iodés de la tyrosine, par exemple :



### Stéroïdes

Dérivés du cholestérol par exemple :



Hydrophile

Dans le réticulum endoplasmique granuleux; emballage dans l'appareil de Golgi

Abondant, dans des granules de sécrétion

Exocytose des granules

Sous forme d'hormone libre

Lipophile

Dans la substance colloïde extracellulaire des follicules

Dans la colloïde

Endocytose de la colloïde

Essentiellement liées à des protéines plasmatiques

Lipophile

Modification par étapes du cholestérol dans divers compartiments cellulaires

Pas de stockage; le cholestérol précurseur est stocké avec les lipides

Diffusion simple

Essentiellement liés à des protéines plasmatiques



# Pharmacocinétique des hormones

## Administration

parentérale, nasale... pour les hormones peptidiques

orale (métabolisme 1<sup>er</sup> 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)

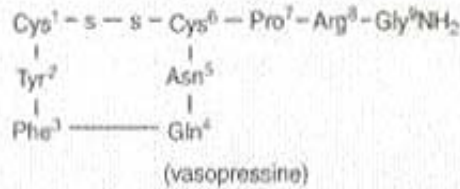
# => Influences sur la pharmacodynamie

## Caractéristique

### Structure

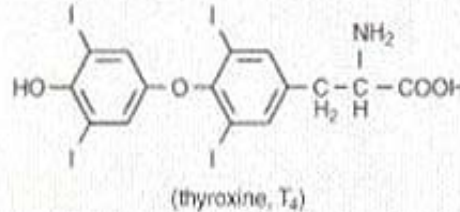
### Peptides

Chaînes particulière d'acides aminés, par exemple :



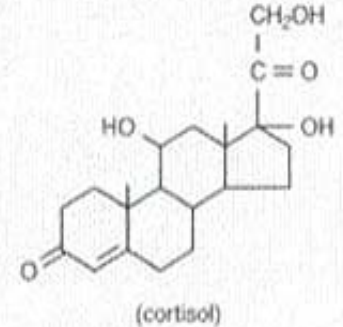
### Hormone Thyroïde

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

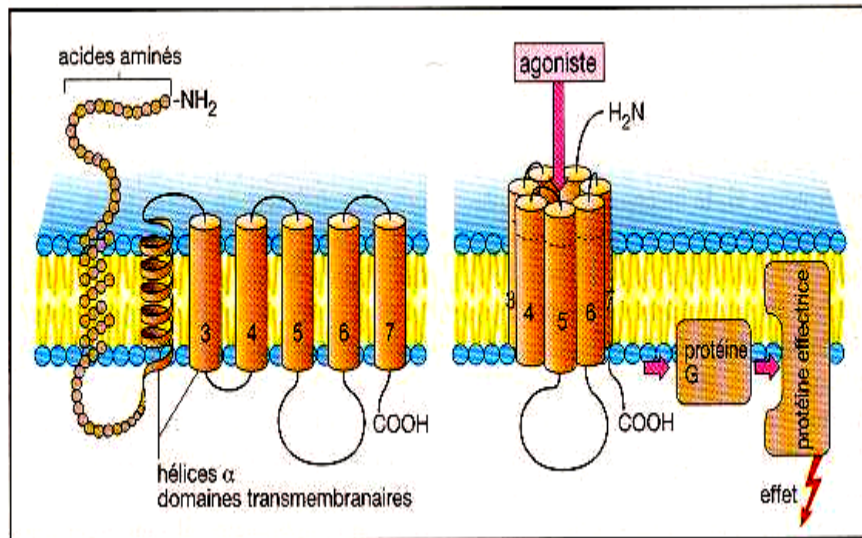
Modification de canaux ou activation d'un système de second messenger qui modifie l'activité de protéines préexistantes responsables des effets biologiques

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

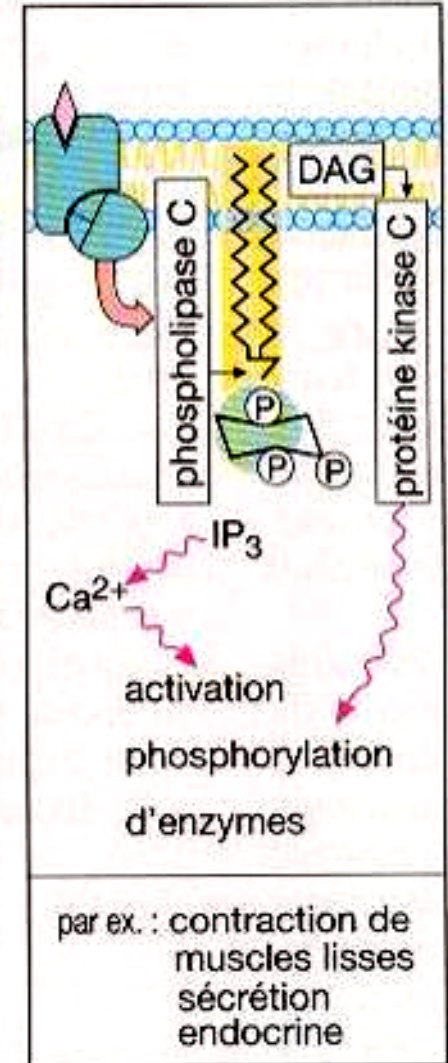
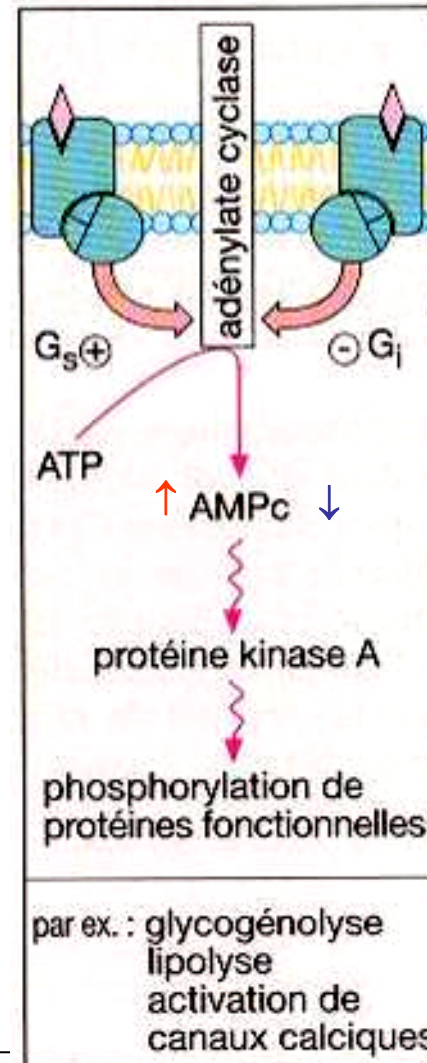


### Adénylate cyclase

- 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

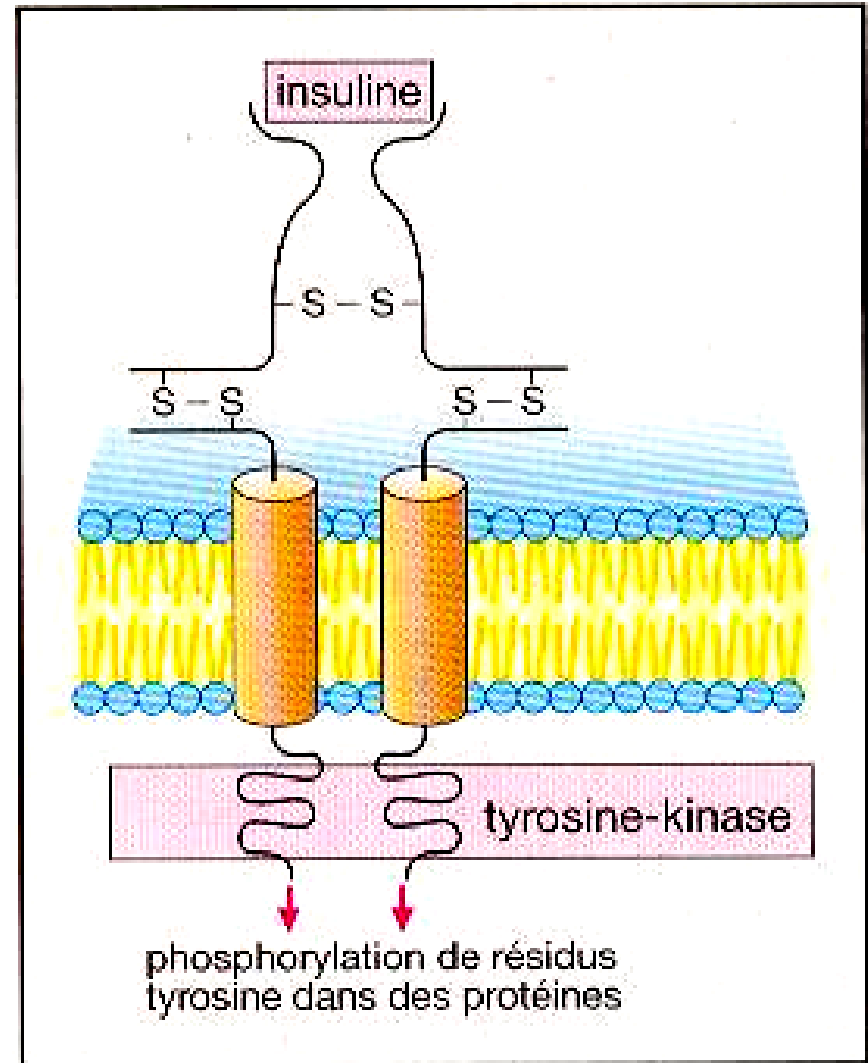
### Tyrosine kinase intrinsèque

Insuline  
Insulin-like Growth Factor 1

### Tyrosine kinase cytosolique

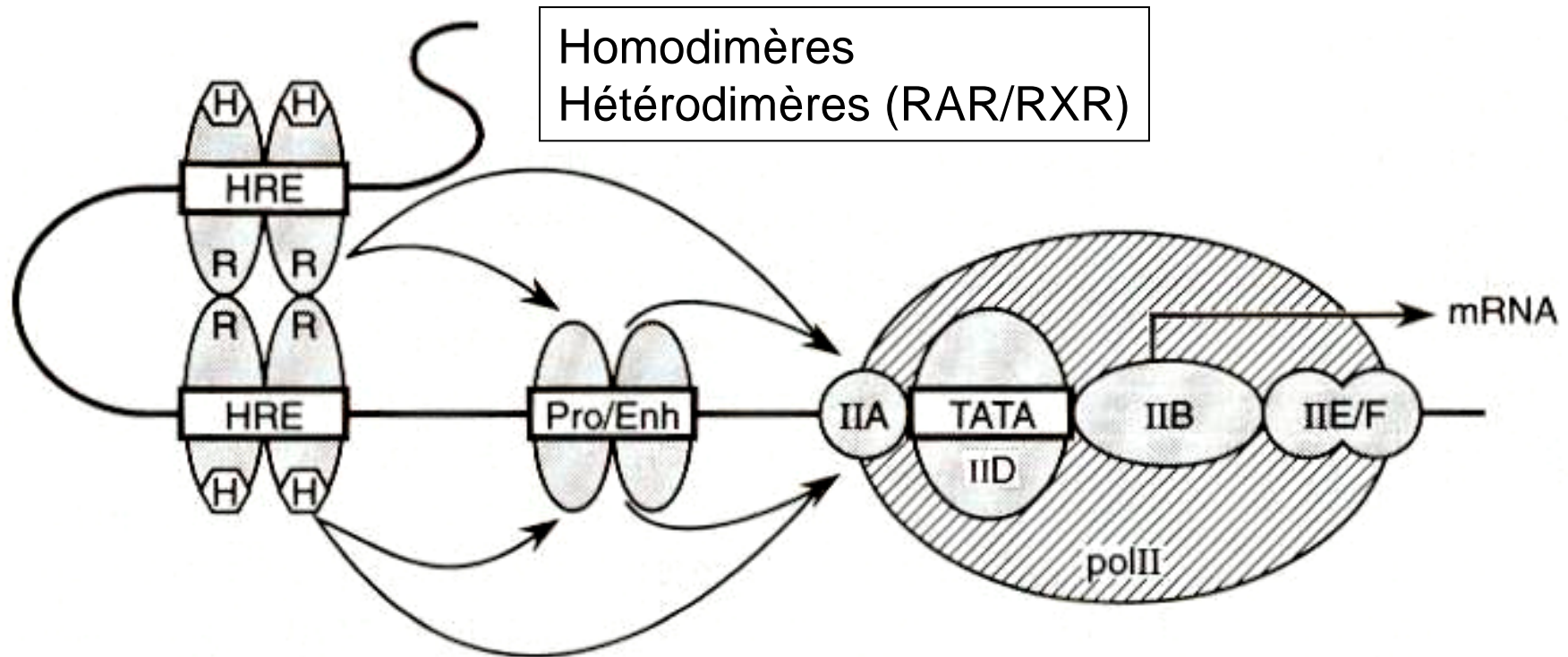
Cytokines  
Hormone de croissance  
Prolactine  
Leptine

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 $\alpha$  (hypolipémifiants)
- thiazolidinediones (= glitazones) => récepteurs PPAR $\gamma$  (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