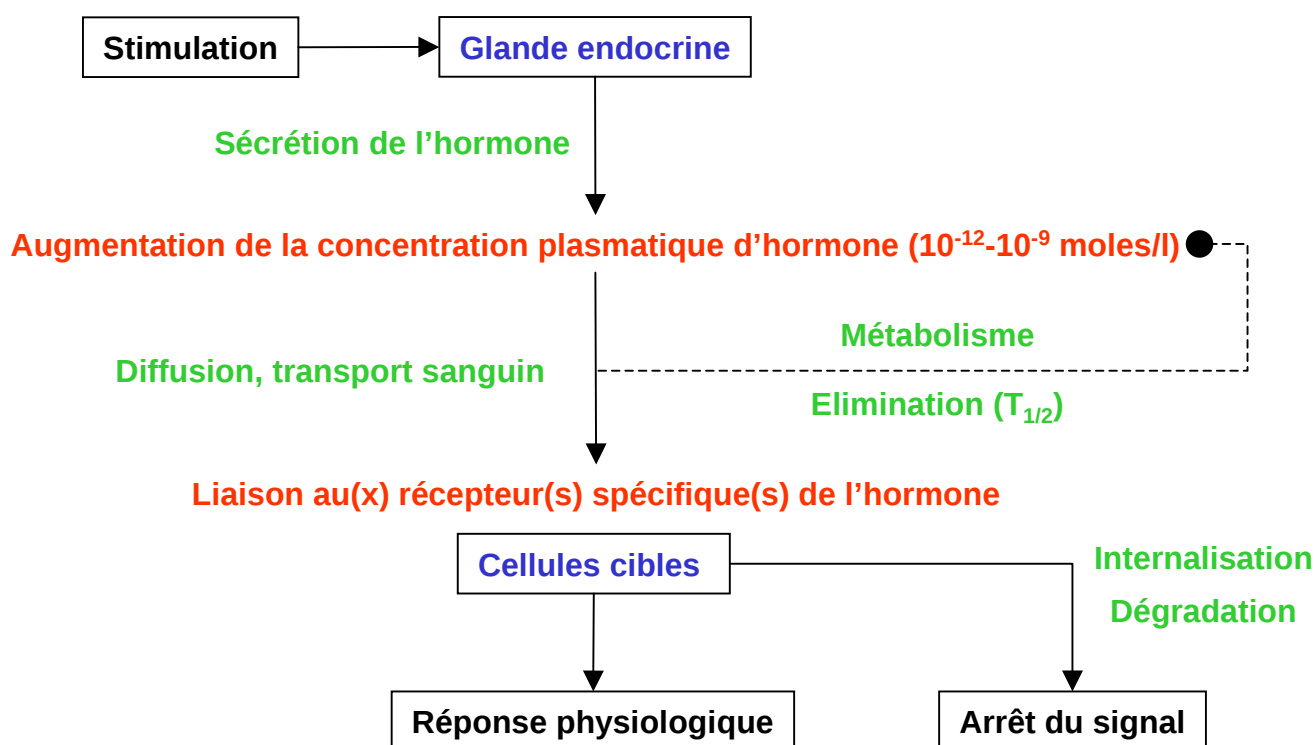


Le système endocrine : définitions-généralités

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

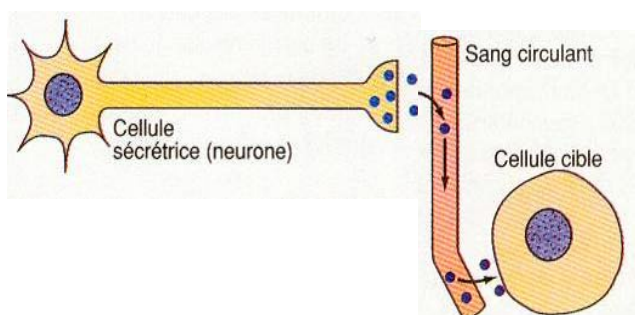
Glande endocrine: Organe ayant pour fonction d'élaborer certaines substances et de les déverser à l'**intérieur** de l'organisme dans le sang ou la lymphe.

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).

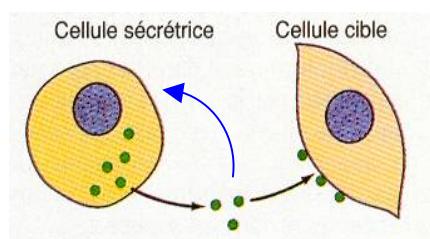


Variantes

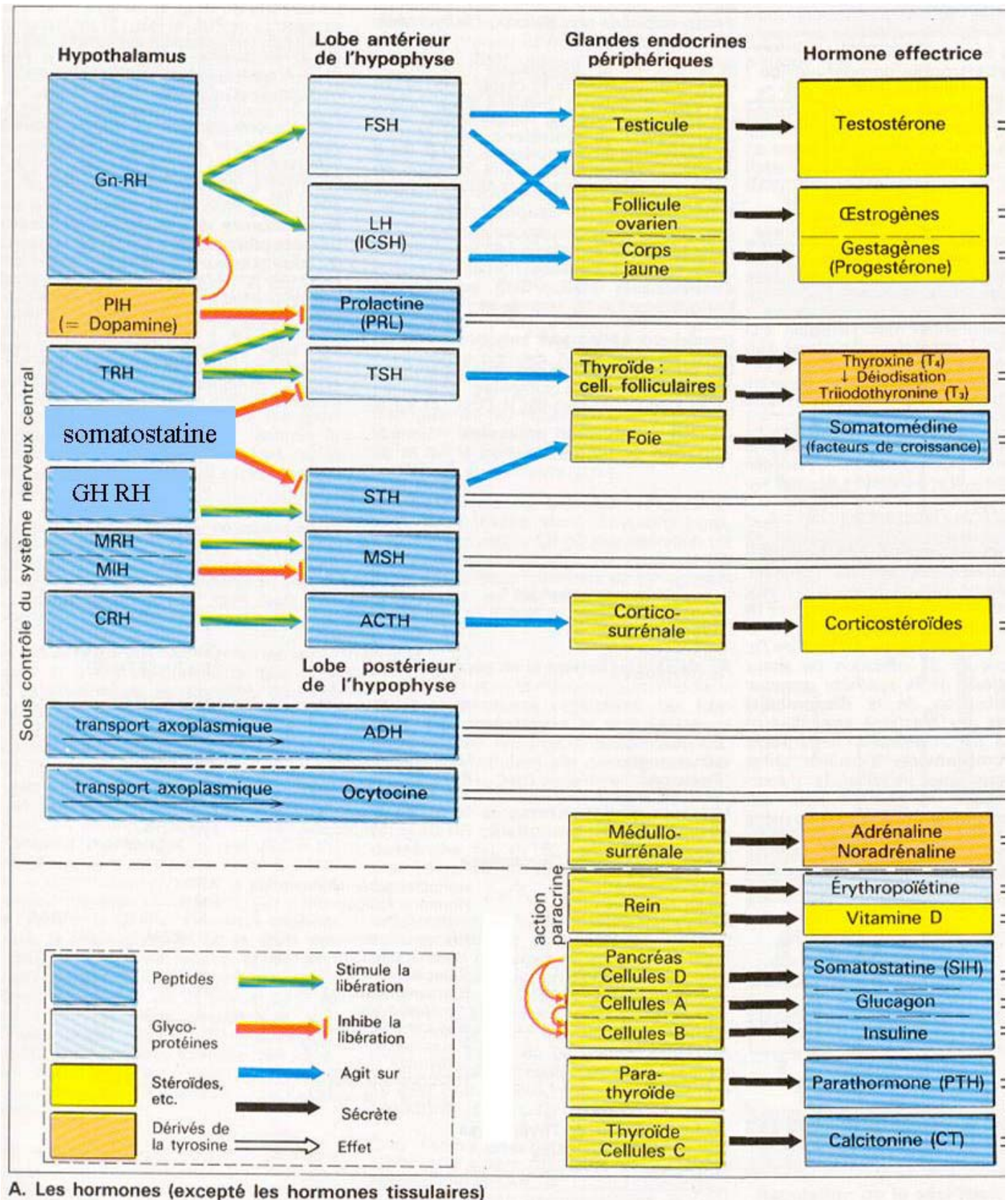
1. Sécrétion neuro-endocrine (neuro-hormone)



2. Sécrétion paracrine - **autocrine**



Système endocrine : organisation générale



Régulation de la sécrétion hormonale (1)

A. Contrôle par le système nerveux

1. SN périphérique autonome

a. rôle prépondérant : sécrétion des catécholamines par les glandes médullosurrénales

b. rôle modulateur : 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 de l'hypophyse postérieure : hormone antidiurétique

ocytocine

B. Contrôle hormonal : rétrocontrôle négatif simple ou multiple

=> Stabilisation de la sécrétion hormonale

C. Contrôle humoral : boucles homéostatiques

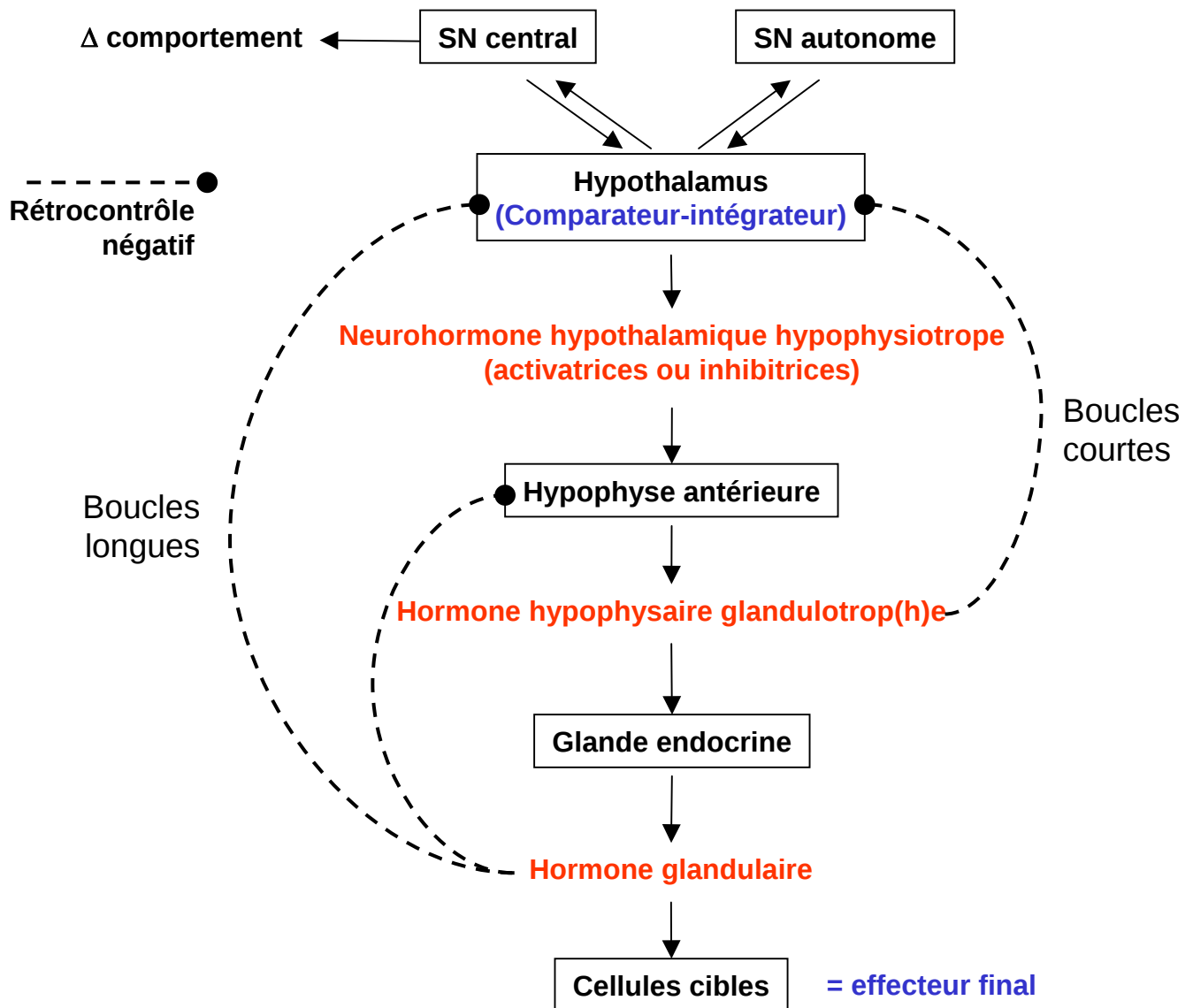
=> Stabilisation de la variable humorale contrôlée

Régulation de la sécrétion hormonale (2)

A. Contrôle par le système nerveux

B. Contrôle hormonal : rétrocontrôle négatif simple ou multiple

=> Stabilisation de la sécrétion hormonale



Rares cas de rétrocontrôle positif : ocytocine, ovulation

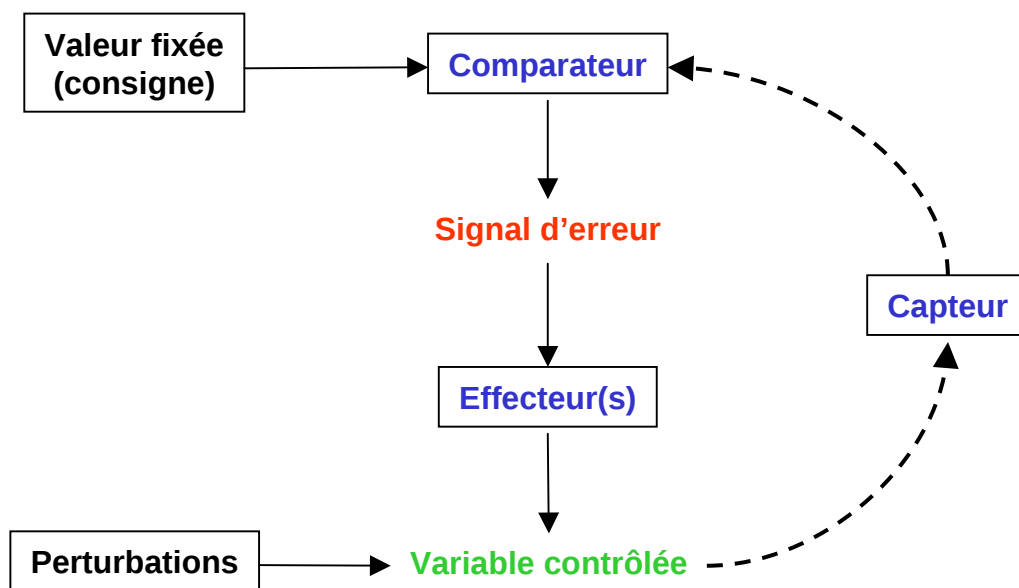
Régulation de la sécrétion hormonale (3)

A. Contrôle par le système nerveux (page précédente)

B. Contrôle hormonal : rétrocontrôle négatif simple ou multiple (page précédente)

C. Contrôle humoral : boucles homéostatiques

=> Stabilisation de la variable humorale contrôlée



osmolalité plasmatique : hormone antidiurétique = vasopressine

pression artérielle-volume de liquide extracellulaire : aldostérone, (vasopressine),
peptide natriurétique auriculaire

concentration plasmatique de glucose (glycémie) : insuline, glucagon, catécholamines,
cortisol, hormone de croissance...

concentration plasmatique de K^+ (kaliémie): aldostérone

concentration plasmatique de Ca^{2+} ionisé (calcémie) : parathormone, calcitonine
Vitamine D

Régulation de la sécrétion hormonale (4)

D. rythmes biologiques

1. circadiens (périodicité ~ 24h)

influence du cycle lumière-obscurité (horloge interne, mélatonine, ...)

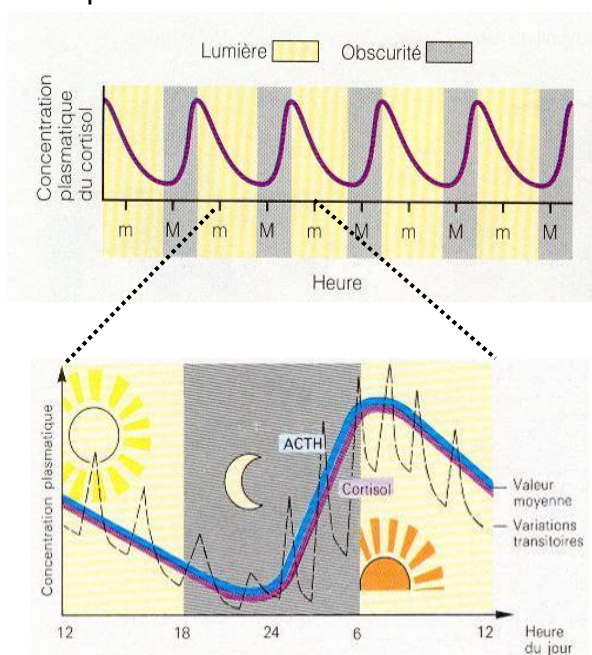
influence du rythme social (éveil-sommeil)

CRH-ACTH-cortisol, hormone de croissance

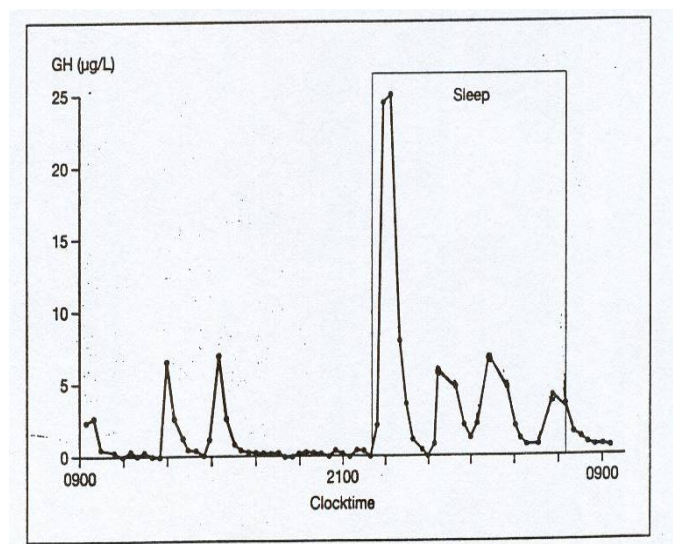
2. ultradiens (périodicité < 24h)

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

Exemples : **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 ((nor)-adrénaline)

hydroxyindoles (mélatonine)

hormones thyroïdiennes (tri-iodothyronine)

Hormones lipidiques

stéroïdes (gluco- et minéralo-corticoïdes, androgènes, oestrogènes, progestagènes, Vit D3)

rétinoïdes (acide rétinoïque, acide 9-cis rétinoïque)

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

Ces différences ont des implications importantes du point de vue pharmacologique.

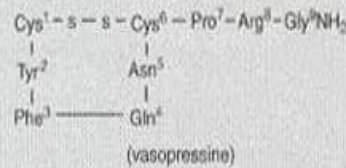
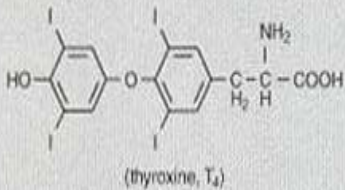
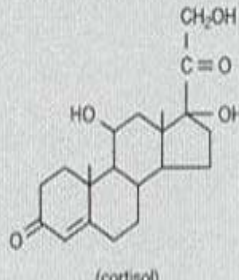
Classification chimique des hormones

=> Influences sur la pharmacocinétique

=> Influences sur la pharmacodynamie

(absorption, fraction libre, élimination)

+ rapidité et durée des effets

Caractéristique	Peptides	Hormone Thyroïde	Stéroïdes
Structure	Chaînes particulière d'acides aminés, par exemple :  (vasopressine)	Dérivés iodés de la tyrosine, par exemple :  (thyroxine, T ₄)	Dérivés du cholestérol par exemple :  (cortisol)
Solubilité	Hydrophile	Lipophile	Lipophile
Synthèse	Dans le réticulum endoplasmique granuleux; empaquetage 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 liés à des protéines plasmatiques
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

Pharmacocinétique des hormones

Administration : parentérale, nasale... pour hormones peptidiques
orale (métabolisme 1^{er} passage hépatique) } pour hormones lipophiles
transcutanée, parentérale }

problèmes liés à la sécrétion endogène pulsatile de GnRH :

effet physiologique si et seulement si administration pulsatile

activation continue des récepteurs à GnRH => désensibilisation
(superagoniste de la GnRH => effet antagoniste)

Transport sanguin et fraction libre

albumine : haute capacité, faible affinité

transporteur spécifique (CBG, TBG, TeBG...): haute affinité, faible capacité

influence sur la demi-vie

Métabolisme : activation cortisone => cortisol

testostérone => oestradiol

testostérone => DHT

dégradation (peptidases plasmatiques ou tissulaires)

inactivation (hydroxylation...)

solubilisation (sulfo/glucurono-conjugaison hépatique)

excrétion biliaire, rénale

Demi-vie : minutes (peptides)

heures (stéroïdes)

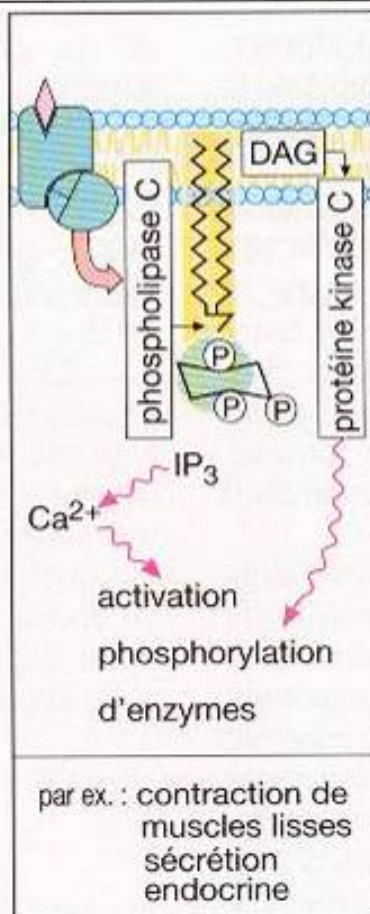
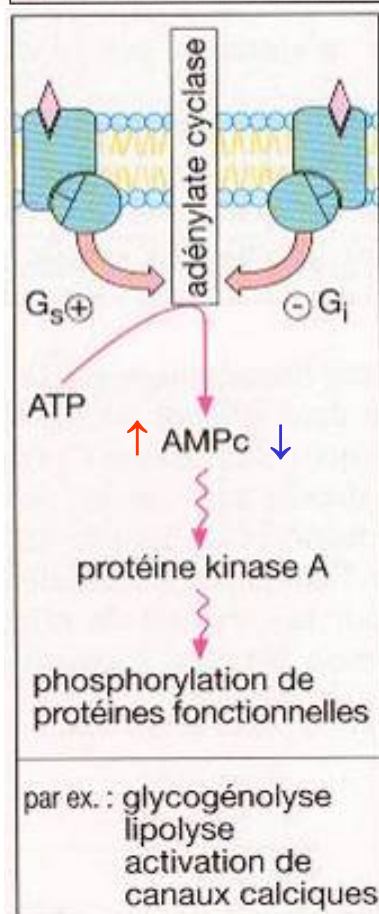
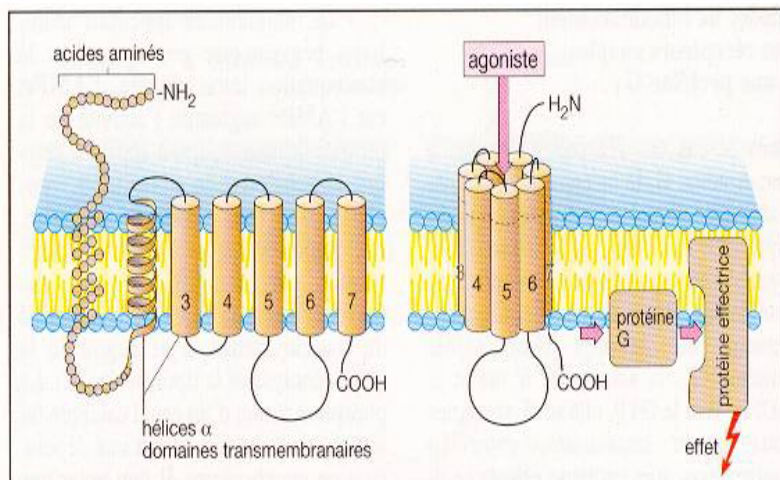
jours (T3/T4)

Effets trophiques : importants dans l'utilisation thérapeutique des glucocorticoïdes

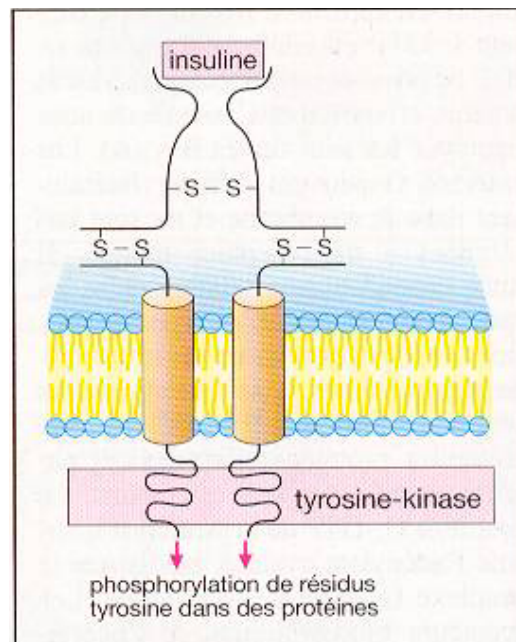
Rétrocontrôles : mis à profit dans la contraception orale...

Récepteurs membranaires aux hormones hydrophiles et seconds messagers intracellulaires (rappel)

1. Récepteurs couplés à un effecteur par l'intermédiaire de protéines G



2. Récepteurs à activité enzymatique régulée par le ligand



Tyrosine kinase intrinsèque

Insuline

Insulin-like Growth Factor 1

Tyrosine kinase cytosolique

Cytokines

Hormone de croissance

Prolactine

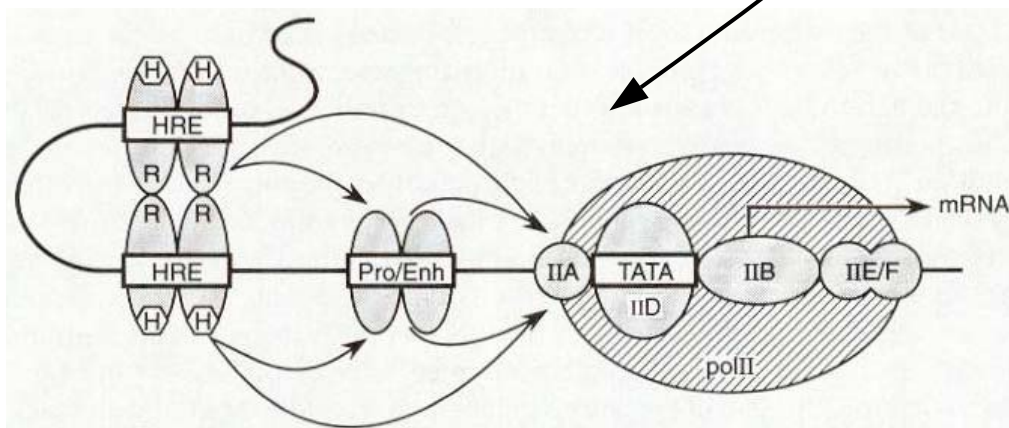
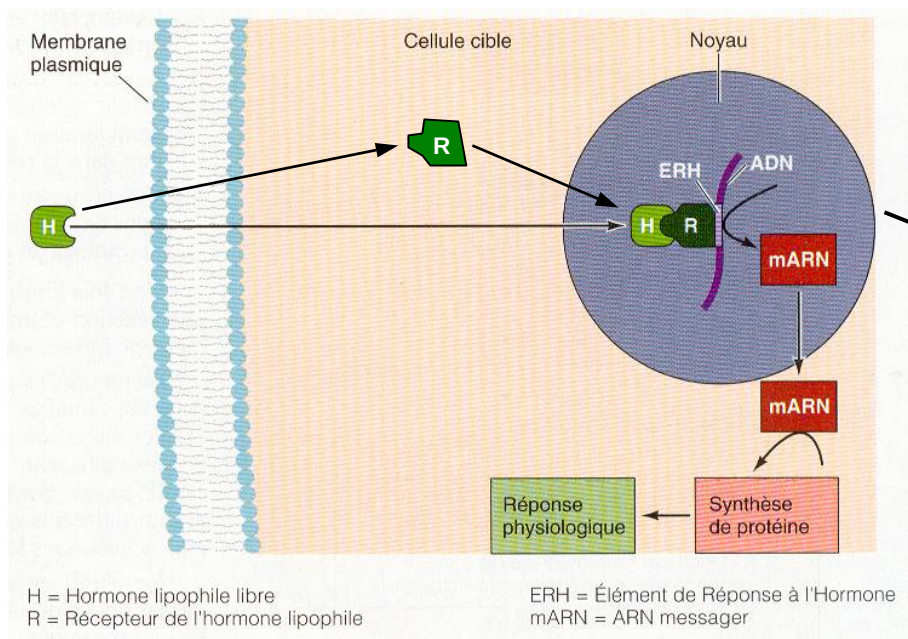
Leptine

Guanylate cyclase (↑ GMP cycl.)
Peptide natriurétique auriculaire

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

α1-adrénergique
Ocytocine
Vasopressin V1
Angiotensine 2
TRH-GnRH

Récepteurs intracellulaires aux hormones lipophiles = facteurs de transcription (rappel)



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).

Certains médicaments agissent en se liant à des récepteurs intracellulaires (dont le ligand naturel est mal connu) qui modifient l'expression de gènes par un mécanisme semblable :

- fibrates => récepteurs PPAR α (hypolipémiants, voir cours Prof. O. Feron)
- thiazolidinediones (= glitazones) => récepteurs PPAR γ (antidiabétiques oraux)

Indications des 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 (T4 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 dans diabète de type 2

3. Suppression hormonale pour excès de production

inhibition de la synthèse : antithyroïdiens pour hyperthyroïdie...

la sécrétion : de GH, de PRL dans les tumeurs anté-hypophysaires

l'action : antagonistes, superagonistes

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

=> déficit/excès de production primaire/secondaire

Test de stimulation

ex: tétracosactide (analogue ACTH) doit stimuler la production de cortisol

Test d'inhibition

ex: Dexaméthasone (corticoïde synthétique puissant) doit inhiber la production endogène de cortisol

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

Effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes

NB: il ne s'agit pas ici d'une liste exhaustive mais de quelques exemples qui seront vus dans la suite du cours.