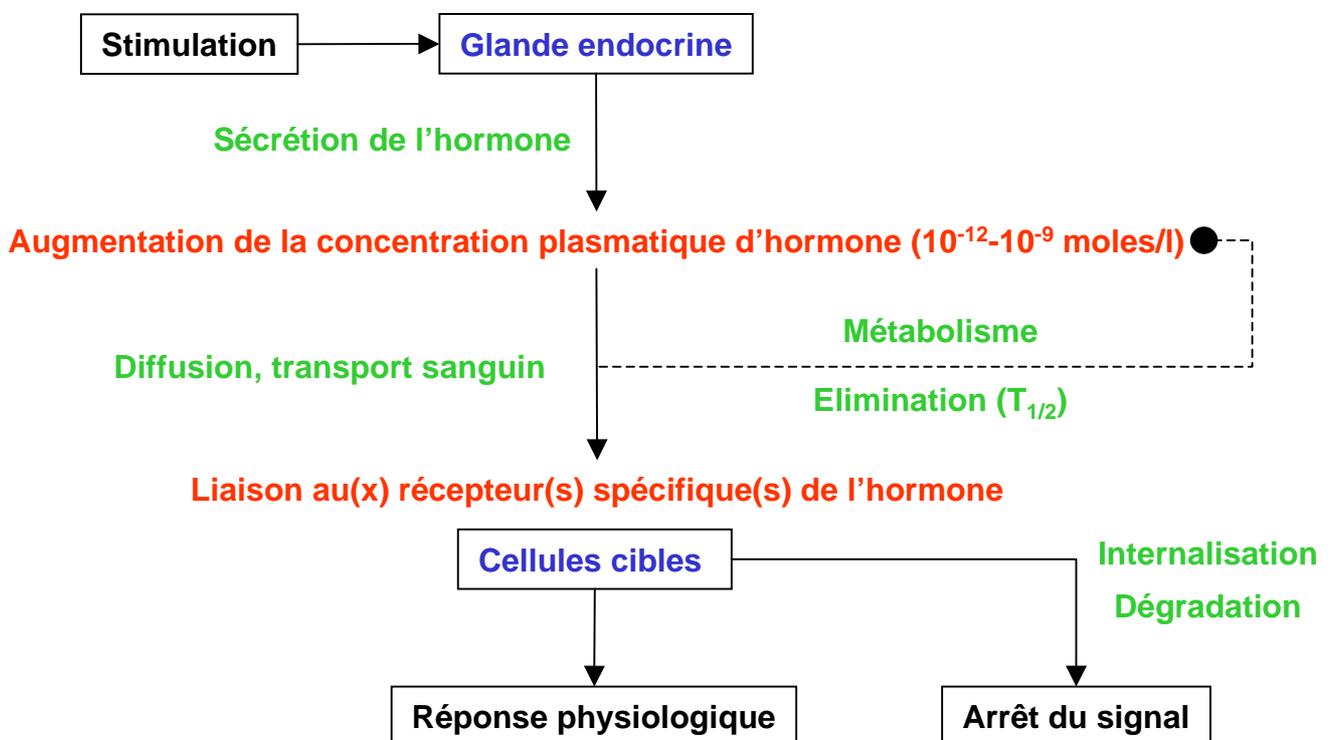


## Le système endocrine : définitions-généralités

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

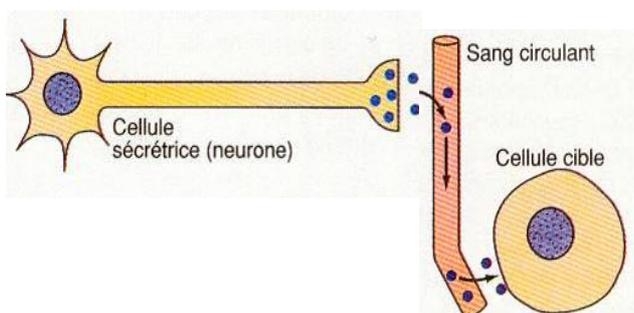
**Glande endocrine:** Organe ayant pour fonction d'élaborer certaines substances et de les déverser à l'**intérieur** de l'organisme dans le sang ou la lymphe.

**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).

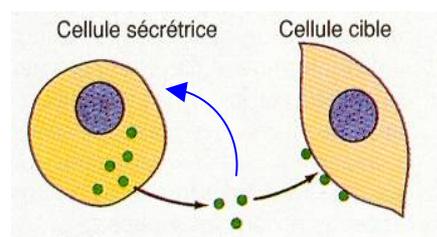


### Variantes

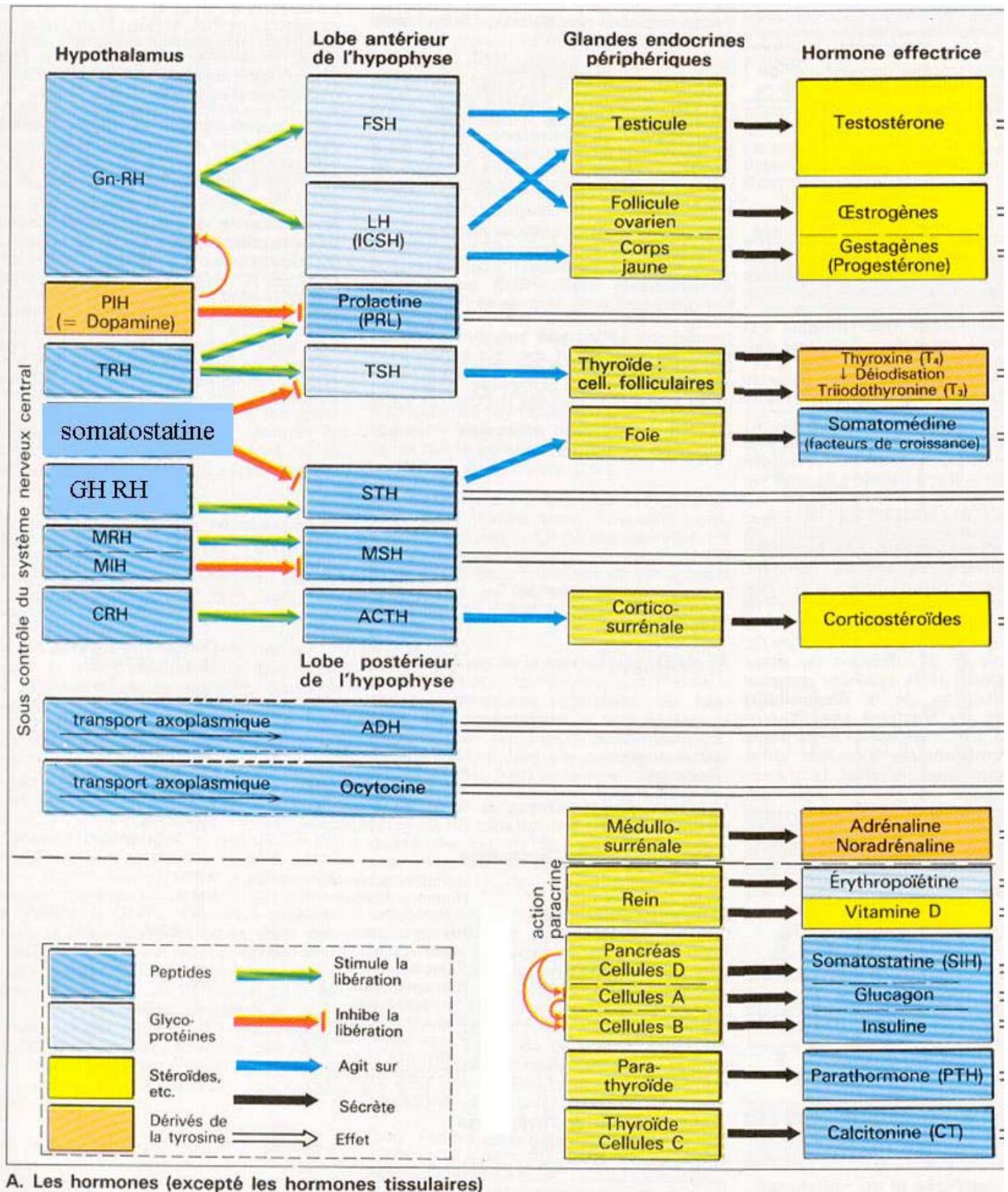
#### 1. Sécrétion neuro-endocrine (neuro-hormone)



#### 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

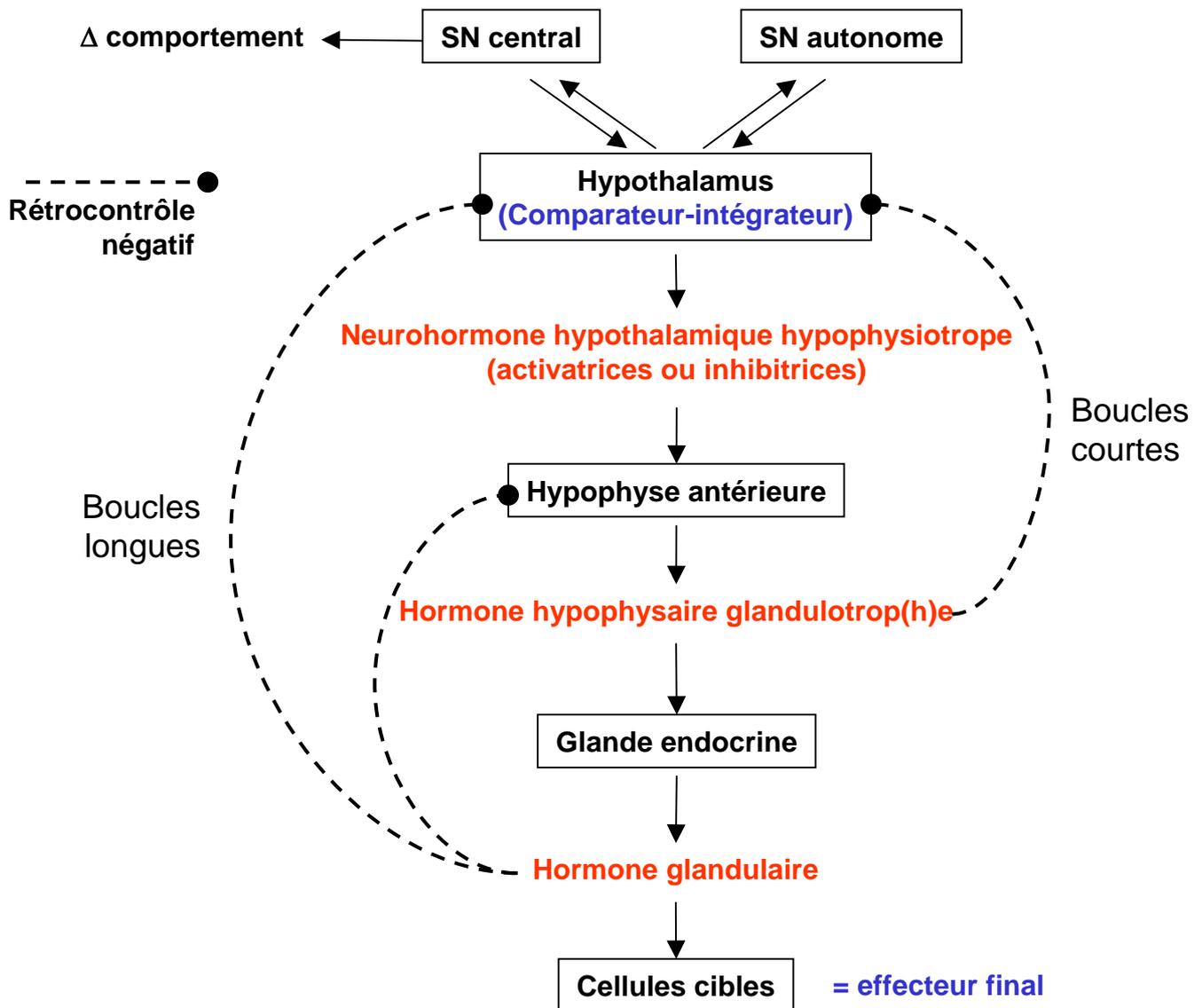
**=> Stabilisation de la variable humorale contrôlée**

## 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

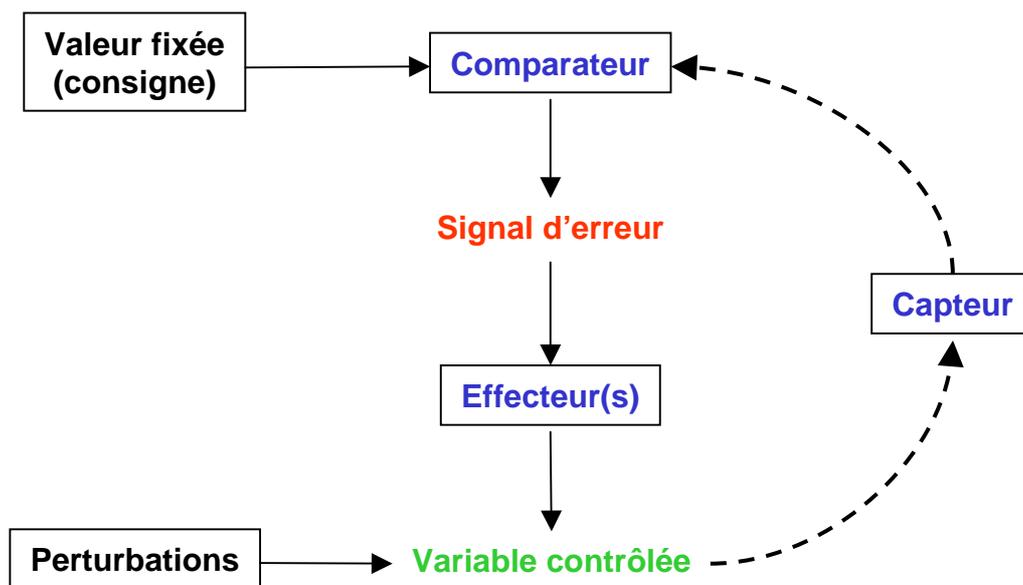
## Régulation de la sécrétion hormonale (3)

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, ...)

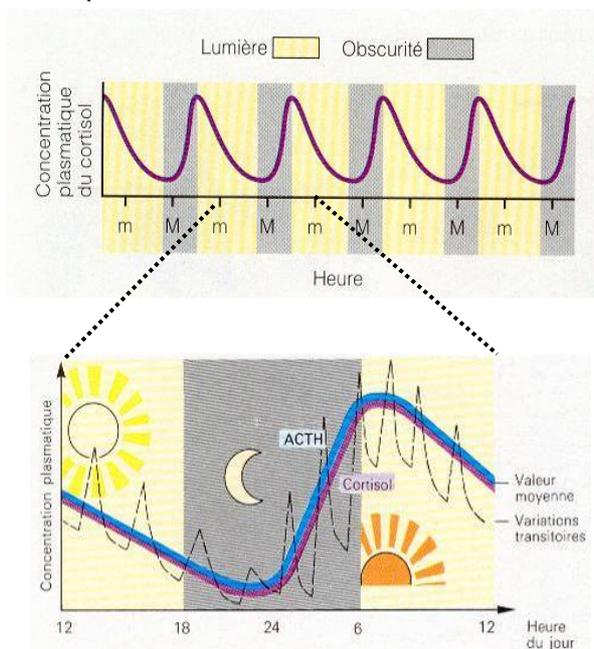
influence du rythme social (éveil-sommeil)

CRH-ACTH-cortisol, hormone de croissance

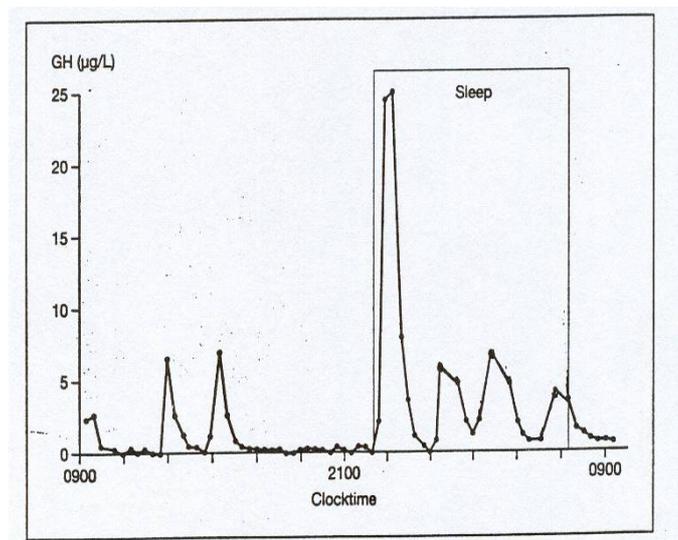
#### 2. ultradiens (périodicité < 24h)

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.



## Pharmacocinétique des hormones

Administration : parentérale, nasale...	pour hormones peptidiques
orale (métabolisme 1 <sup>er</sup> 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)

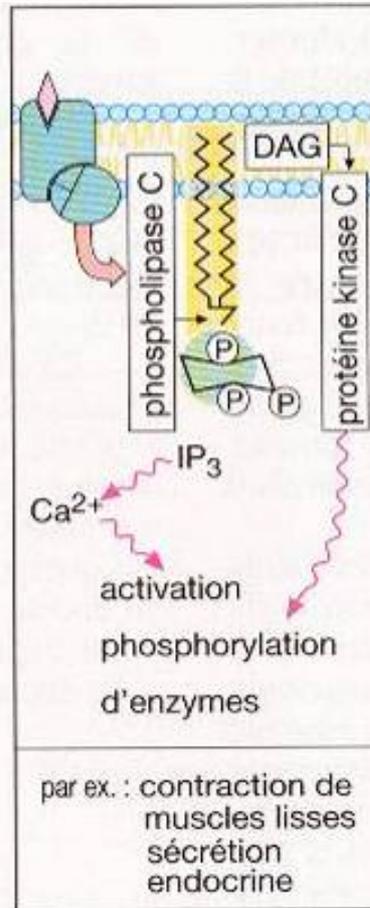
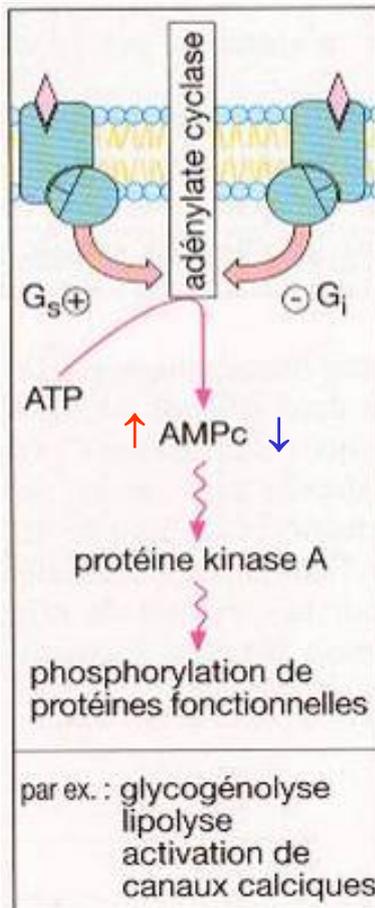
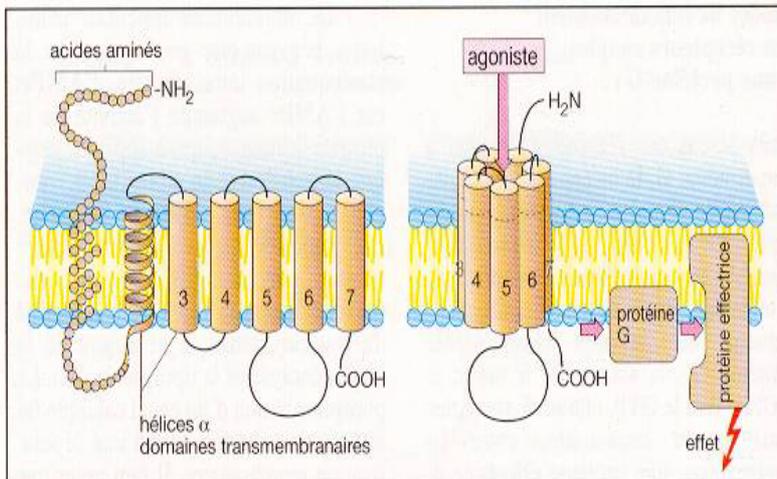
jours (T3/T4)

Effets trophiques : importants dans l'utilisation thérapeutique des glucocorticoïdes

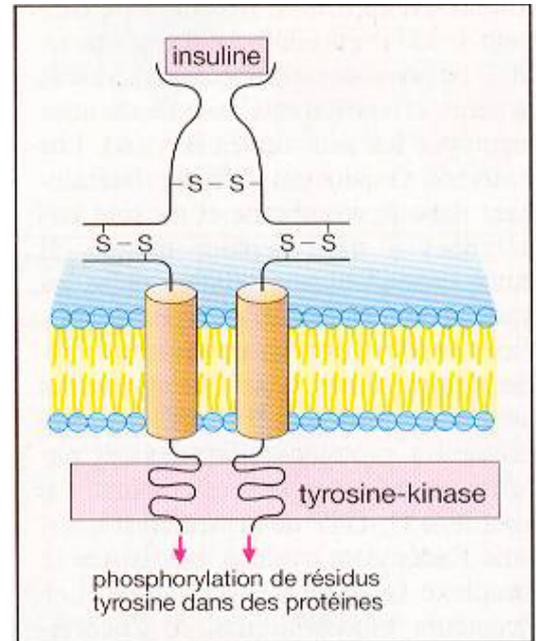
Rétrocontrôles : mis à profit dans la contraception orale...

## 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

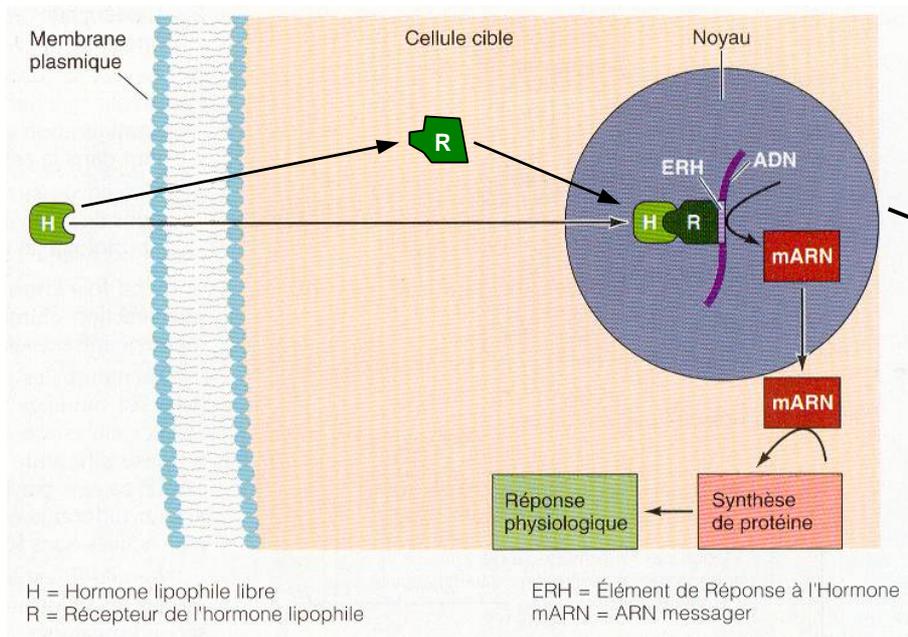
Tyrosine kinase cytosolique  
Cytokines  
Hormone de croissance  
Prolactine  
Leptine

Guanylate cyclase ( $\uparrow$  GMP cycl.)  
Peptide natriurétique auriculaire

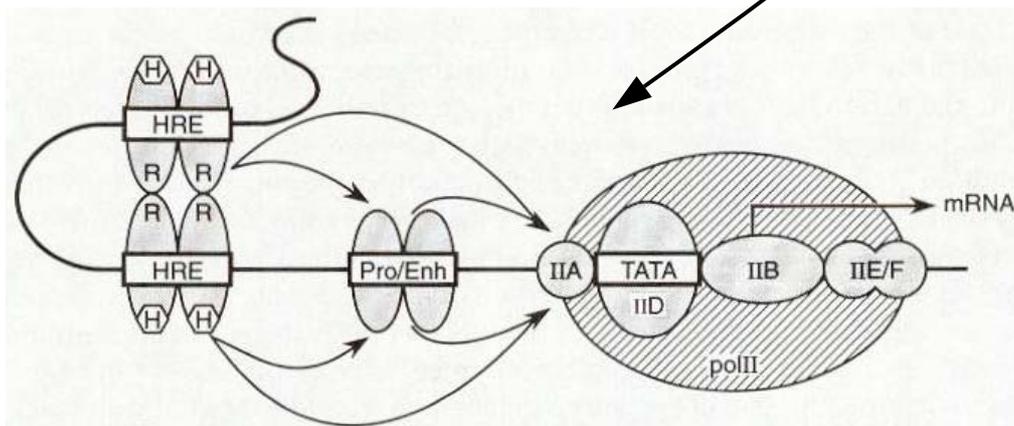
- Glucagon ( $\uparrow$ )
- ACTH-TSH-FSH-LH ( $\uparrow$ )
- Vasopressin V2 ( $\uparrow$ )
- Calcitonine-PTH ( $\uparrow$ )
- $\beta$ -adrénergique ( $\uparrow$ )
- $\alpha$ 2-adrénergique ( $\downarrow$ )
- Somatostatine ( $\downarrow$ )

- $\alpha$ 1-adrénergique
- Ocytocine
- Vasopressin V1
- Angiotensine 2
- TRH-GnRH

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



Effets lents et persistants  
Homodimères  
Hétérodimères (RAR/RXR)  
Agonistes/antagonistes



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 $\alpha$  (hypolipémiants, voir cours Prof. O. Feron)
- thiazolidinediones (= glitazones) => récepteurs PPAR $\gamma$  (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.