

GENERALITES SUR LES GLANDES ENDOCRINES

INTROCUCTION

1. DEFINITION

2. CLASSIFICATION DES HORMONES

2.1 CLASSIFICATION CHIMIQUE

2.2 CLASSIFICATION FONCTIONNELLE

3. METABOLISME

3.1 BIOSYNTHESE ET SECRETION

3.2 TRANSPORT HORMONAL

4. RECEPTEURS HORMONAUX

4.1 NOTION DE RECEPTEURS HORMONAUX

4.2 SIEGE DES RECEPTEURS

4.3 CARACTERISTIQUES DE LA LIAISON HORMONE & RECEPTEUR

4.5 CONTROLE DE L'INTERACTION HORMONE & RECEPTEUR

5. REGULATION ENDOCRINE

5.1 STIMULI DE LA SECRETION HORMONALE

5.2 PRINCIPE DE FEED BACK EN PHYSIOLOGIE ENDOCRINIENNE

5.3 NOTIONS FONDAMENTALES EN PHYSIOLOGIE ENDOCRINIENNE.

OBJECTIFS

1. Décrire le rôle du système endocrinien.
2. Comparer les systèmes endocriniens et nerveux
3. Définir un messenger hormonal.
4. Décrire le rôle d'une protéine de transport
5. Décrire les propriétés de la liaison hormone & récepteur.
6. Indiquer les stimuli de la sécrétion hormonale
7. Définir la notion de feed back
8. Schématiser la boucle de feed back négatif
9. Décrire les régulations des récepteurs

INTROCUCTION

Le fonctionnement harmonieux d'un organisme pluricellulaire nécessite une coordination entre les différents tissus et organes. Cette coordination se fait principalement par deux voies complémentaires : une voie rapide assurée par le système nerveux végétatif et une voie lente assurée par le système endocrinien.

Le système endocrinien assure :

1. l'homéostasie du milieu intérieur : maintien dans des limites très étroites de la glycémie, de la pression artérielle moyenne, de la volémie, de la calcémie,...
2. le développement et la croissance : hormones de croissance.
3. la reproduction et la pérennité de l'espèce : hormones sexuelles.
4. la lutte contre le stress et l'adaptation à l'environnement : catécholamines et glucocorticoïdes

1. Définition

L'hormone est une molécule informative extracellulaire appelée également messenger chimique qui est synthétisée par un groupe de cellules ou une glande endocrine. Elle est déversée dans le milieu intérieur et agit sur des cellules cibles possédant des récepteurs spécifiques. Les produits de la neurosécrétion tels que les "hypothalamic releasing factors" (hormones hypothalamiques) sont considérés comme de véritables hormones parce qu'elles sont transportées dans le sang bien que seulement sur une courte distance entre l'hypothalamus et l'hypophyse

Cette molécule signal peut agir :

- Sur la cellule qui l'a produite : voie autocrine. Exemple : insuline
- À distance : voie endocrine. Exemple : hormones thyroïdiennes.
- Localement (sur les cellules voisines) : voie paracrine. Exemple : somatostatine.

Plusieurs structures anatomiques font partie des glandes endocrines mais seulement un petit nombre sont de «véritables» glandes endocrines, c'est à dire des structures spécialisées uniquement dans la sécrétion des hormones. Parmi les «véritables» glandes endocrines on peut citer : l'hypothalamohypophyse, la thyroïde, les parathyroïdes, les glandes surrénales, le pancréas endocrine, les gonades, l'épiphyse et le placenta.

D'autres organes sont capables d'assurer à la fois une fonction endocrine et un autre rôle physiologique ; il s'agit par exemple de l'hypothalamus, du cœur, des reins, du foie ou des gonades...

Le système endocrinien a un fonctionnement complexe. Ainsi :

- une glande endocrine peut sécréter plusieurs hormones, exemple le pancréas endocrine.
- une hormone donnée peut avoir des effets différents sur différentes cellules cibles. Elle est appelée hormone ubiquitaire : exemple : les catécholamines circulantes.
- un processus physiologique peut être contrôlé par plusieurs hormones. Exemple : la croissance.
 - Il est fréquent que les différentes glandes endocrines agissent les unes sur les autres afin de moduler leurs fonctionnements mutuels. Exemple : hormones de l'axe hypothalamo – hypophysaire (cf cours axe hypothalamo-hypophysaire).

I. CLASSIFICATION DES HORMONES

On peut envisager deux classifications: une classification chimique et une classification fonctionnelle.

I.1 Classification fonctionnelle

Les hormones peuvent être classées en fonction de leur rôle physiologique exp :

- Hormones de la croissance : GH, Hormones thyroïdiennes, etc...
- Hormones hyperglycémiantes : Glucagon, catécholamines, etc...
- Hormones de la reproduction : Oestrogènes, testostérone, etc...
- Hormones de l'équilibre hydro électrolytique : Aldostérone, ADH, etc...
- Hormones thermorégulatrices : Hormones thyroïdiennes, catécholamines, etc...

I.2 Les hormones peuvent être classées selon leur site d'action :

- Hormones à action ubiquitaire : glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, hormone de croissance, insuline.
- Hormones à action restreinte ou réservée à certains tissus ou organes; les hormones antéhypophysaires pour les glandes endocrines cibles, l'hormone antidiurétique et les minéralocorticoïdes pour le rein.

Le caractère ubiquitaire ou localisé de l'action d'une hormone dépend en fait de la présence de récepteurs. Par exemple, tous les tissus disposent de récepteurs pour les hormones thyroïdiennes. Quelques tissus spécialisés contiennent des récepteurs à la prolactine ou aux androgènes. C'est la différenciation cellulaire qui confère à l'hormone sa spécialisation fonctionnelle.

I.3 Classification chimique

D) Généralités

I.3 Classification des hormones

Les hormones peptidiques

<i>Synthèse et stockage:</i>	Synthétisées à l'avance, stockées dans les vésicules de sécrétion
<i>Libération:</i>	Exocytose
<i>Transport dans le sang:</i>	Dissoutes dans le plasma
<i>Demi vie:</i>	Courte (qqes min)
<i>Localisation du récepteur:</i>	Membrane cellulaire
<i>Réponse induite par la liaison du ligand au récepteur:</i>	Activation des systèmes de seconds messagers, pourraient activer des gènes
<i>Réponse générale:</i>	Modification des protéines existantes et induction de nouvelles protéines
<i>Exemples:</i>	Insuline, hormone parathyroïdienne

D) Généralités

I.3 Classification des hormones

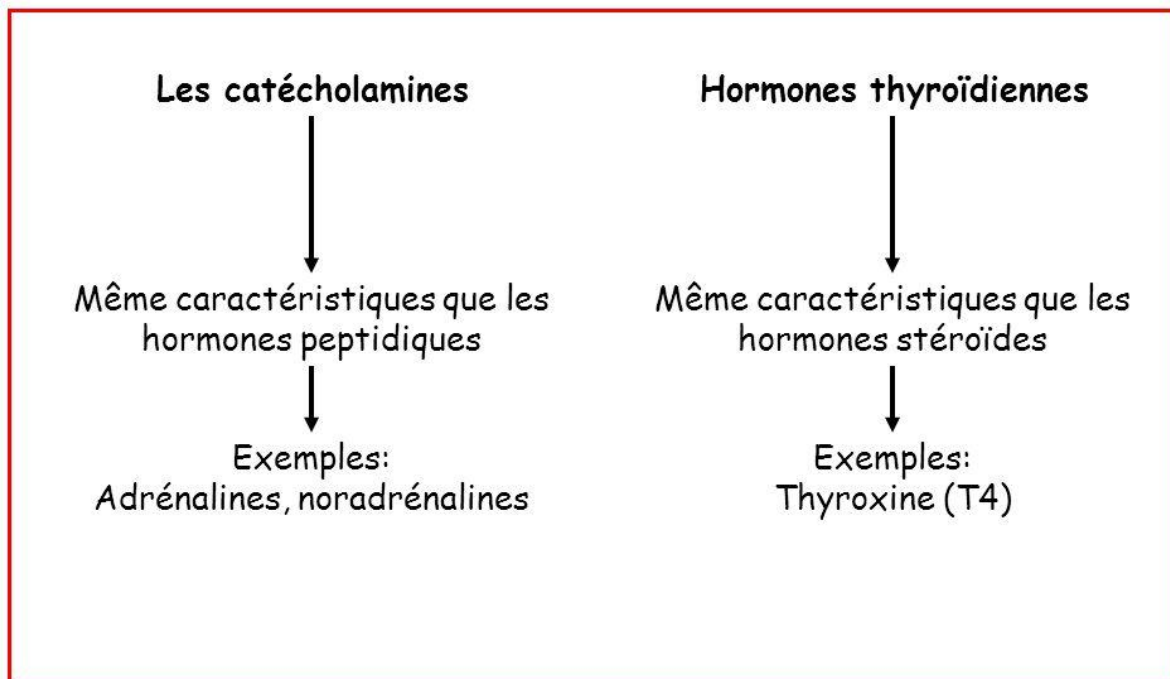
Les hormones stéroïdes

<i>Synthèse et stockage:</i>	Synthétisées à la demande à partir de précurseurs
<i>Libération:</i>	Diffusion simple
<i>Transport dans le sang:</i>	Liées à des protéines porteuses (ex. globuline, albumine)
<i>Demi vie:</i>	Longue (ex. 60-90 min)
<i>Localisation du récepteur:</i>	Cytoplasme, noyau ou membrane cellulaire
<i>Réponse induite par la liaison du ligand au récepteur:</i>	Activation des gènes (transcription, traduction)
<i>Réponse générale:</i>	Induction de nouvelles protéines
<i>Exemples:</i>	Oestrogènes, androgènes, cortisol (placenta: source d'hormones stéroïdes)

D) Généralités

I.3 Classification des hormones

Les Amines

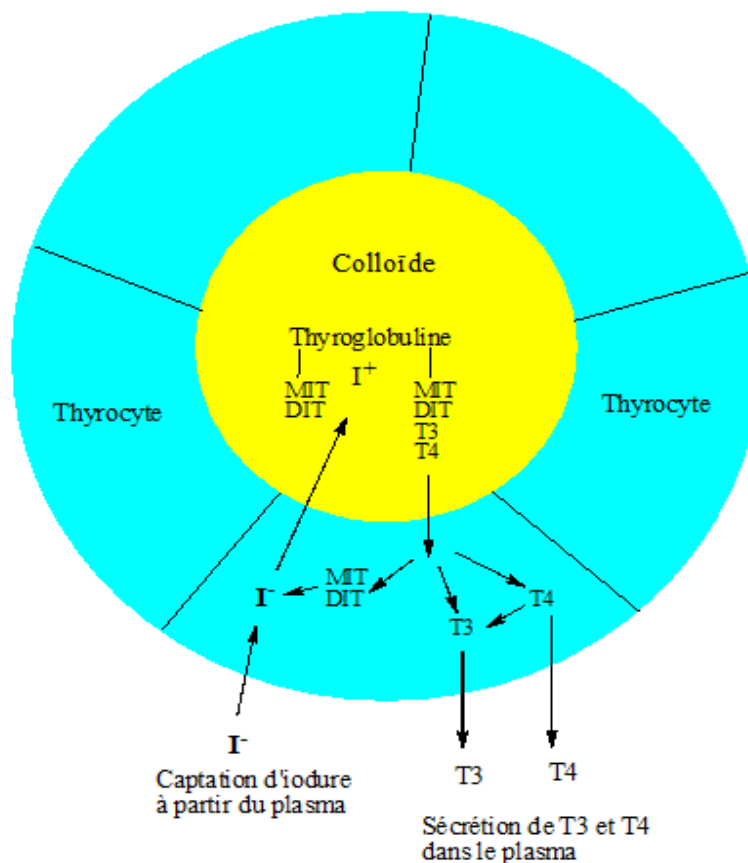


I.4 METABOLISME GENERAL D'UNE HORMONE

4.1 Biosynthèse et sécrétion

Hormones thyroïdiennes T4 et T3

Les hormones thyroïdiennes, triiodothyronine (T3) et thyroxine (T4), contiennent respectivement trois et quatre atomes d'iode par molécule. Ces atomes d'iode sont fixés sur la thyronine qui résulte de la condensation de deux molécules de tyrosine.



Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

Métabolisme

L'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Il est apporté par l'alimentation sous forme d'iodure, I^- ou d'iodate IO_3^- qui sont absorbés par le tube digestif. On trouve dans le plasma des concentrations de 2 à 4 microgrammes d'iode minéral par litre.

Mais la concentration totale d'iode dans le plasma, représentée pour l'essentiel par l'iode des hormones thyroïdiennes, surtout la thyroxine, est de 40 à 80 microgrammes par litre.

Un apport d'iode en quantité suffisante dans l'alimentation est nécessaire pour éviter les hypothyroïdies chez l'adulte et surtout chez l'enfant. Pour un adulte, un apport quotidien de 100 à 150 microgrammes est conseillé.

Lorsque l'élimination urinaire d'iode est inférieure à 50 microgrammes par gramme de créatinine, il y a risque de déficience et lorsqu'elle est inférieure à 25 microgrammes la déficience peut être considérée comme certaine.

Synthèse des hormones thyroïdiennes

La synthèse des hormones thyroïdiennes comporte plusieurs étapes : iodation des résidus tyrosyl de la thyroglobuline qui est une protéine glycosylée de 670 Kda, couplage de ces résidus pour former les hormones et libération des hormones par hydrolyse de la thyroglobuline :

1. Captation de l'iode

L'iode sous forme d'iodure est capté préférentiellement par la thyroïde. Sa captation par la cellule thyroïdienne ou thyrocyte est liée au cotransport de sodium pour la traversée de la membrane basale et à l'existence de deux types de canaux anioniques pour le passage dans la colloïde. La captation d'iodure qui entraîne une clearance plasmatique d'environ 15 ml/mn est stimulée par la TSH et inhibée par des anions comme le thiocyanate, SCN^- et le perchlorate, ClO_4^- .

L'iodure est parallèlement éliminé par le rein. Sa clearance plasmatique totale résultant de sa fixation thyroïdienne et de son élimination rénale est d'environ 45 à 60 ml/mn, ce qui correspond à une demi-vie d'environ 5 heures. Ces résultats ont été obtenus avec un apport physiologique d'iodure.

2. Fixation de l'iode sur les groupes tyrosyl de la thyroglobuline

L'iodure, qui arrive dans la colloïde, partie centrale du follicule thyroïdien est activé par la peroxydase thyroïdienne ou thyroperoxydase, enzyme à sélénium, en I° ou I^+ qui se fixe sur les noyaux tyrosine de la thyroglobuline pour former des résidus de monoiodotyrosine (MIT) et de diiodotyrosine (DIT).

3. Couplage

Un résidu de monoiodotyrosine et un résidu de diiodotyrosine se combinent pour former la triiodothyronine, T3, et deux résidus de diiodotyrosine pour former la tétraiodothyronine ou thyroxine, T4. T3 et T4 sont fixées à la thyroglobuline. En cas de déficience en iode il y a augmentation relative de la synthèse de T3 par rapport à T4.

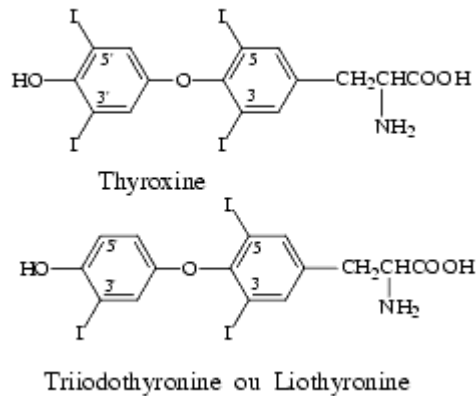
4. Stockage

L'ensemble thyroglobuline avec ses molécules T3, T4, MIT et DIT, est stocké dans la colloïde.

5. Libération

Après son passage par microendocytose de la colloïde dans la cellule épithéliale, la thyroglobuline est hydrolysée par des enzymes protéolytiques libérant ainsi les hormones thyroïdiennes T3 et T4 qui sont ensuite sécrétées dans le plasma. La DIT et la MIT, ainsi libérées par hydrolyse de la thyroglobuline sont en grande partie désiodées dans la cellule épithéliale et l'iodure récupéré pour une nouvelle synthèse

hormonale. Une partie de la T3 libérée par les thyrocytes provient de la transformation de T4 en T3 sous l'influence de la 5'-désiodase. Ces étapes, notamment la libération, sont activées par la TSH dont la sécrétion est freinée par les hormones thyroïdiennes.



Distribution

- Hormones circulantes

Dans le plasma, les hormones thyroïdiennes T4 et T3 se fixent sur des protéines, en particulier la TBG (thyroxine binding globulin) et la TBPA (thyroxine binding prealbumin). La concentration plasmatique de TBG est augmentée par les estrogènes et diminuée par les androgènes. La concentration normale de T4 est de 70 à 150 nmol / L et celle de FT4 (thyroxine libre) est comprise entre 10 et 22 picomol / L. La concentration normale de FT3 (T3 libre) est comprise entre 3 et 6 picomol/L. La demi-vie de T3 est d'environ 1 jour, celle de T4 environ 7 jours.

- Captation tissulaire et transformation de T4 en T3

La T4 et la T3 sous forme libre sont captées par les tissus par des mécanismes mal connus. Dans les tissus, notamment le foie, la T4 peut être transformée en T3 qui est la véritable molécule active, ou transformée en rT3 (reverse triiodothyronine dépourvue d'activité thyromimétique). La transformation de T4 en T3 est assurée par une enzyme l'iodothyronine 5'-désiodase dont on distingue deux types : le type I présent dans la thyroïde, le foie, le rein et le type II présent notamment dans le cerveau. La 5'-désiodase de type I est une enzyme à sélénium, cet élément étant incorporé dans une sélénocystéine. Cette enzyme est inhibée par le propylthiouracile, le propranolol et l'acide iopanoïque, agent de contraste non commercialisé en France. En principe, les hormones thyroïdiennes ne traversent pas la barrière placentaire.

Catabolisme

La T3 est transformée par désiodation en diiodo-thyronine inactive.

La T3 et la T4 sont de plus inactivées par glucuronoconjugaison et sulfatation.

La T3 et la T4 sont également métabolisées en TRIAC (triodo-acetic-acid) et TETRAC (tetraiodo-acetic-acid) qui conservent une activité thyromimétique.

Régulation

Dans les conditions physiologiques, la sécrétion des hormones thyroïdiennes est régulée par la TRH et la TSH. En cas de maladie de Basedow la sécrétion de TRH et de TSH est réduite mais il existe une stimulation par des anticorps anormaux.

Effets

Les hormones thyroïdiennes agissent au niveau du noyau, des mitochondries et peut-être de la membrane plasmique en activant des récepteurs TR alpha, TR bêta nucléaires et l'intégrine alpha V bêta 3..

- Action nucléaire : elles pénètrent dans le cytoplasme des cellules cibles et ensuite à l'intérieur du noyau où elles agissent au niveau du DNA pour stimuler ou inhiber la synthèse d'ARN messager. L'ARN messager est à l'origine de la synthèse d'enzymes, par exemple la Na⁺/K⁺-ATPase, la carbamyl-phosphate-synthase, ainsi que de protéines intervenant dans le transport des acides aminés et des glucides.
- Action mitochondriale : elles favorisent le découplage des phosphorylations oxydatives qui conduisent à une augmentation de la consommation d'oxygène sans synthèse correspondante d'ATP.
- Elles ont aussi des effets encore mal cernés sur la membrane cellulaire.

Les effets des hormones thyroïdiennes sont très complexes et sont surtout connus par les conséquences de leur déficience. Elles agissent à plusieurs niveaux :

- Croissance staturopondérale :

Une déficience avant la naissance donne un défaut d'ossification mais l'enfant naît avec une taille normale. Une déficience après la naissance entraîne un défaut de développement staturopondéral.

- Maturation du système nerveux central :

Le rôle des hormones thyroïdiennes est particulièrement important chez l'enfant avant la naissance et dans les 45 premiers jours suivants, car leur déficience est à l'origine du crétinisme. La gravité de cette déficience s'explique par l'absence de synthèse de myéline, d'où l'importance du diagnostic précoce pour la mise en route du traitement substitutif nécessaire pour éviter une déficience mentale grave et définitive.

Une hypothyroïdie apparaissant après l'âge de deux ans a moins de conséquences sur le développement mental et les manifestations d'hypothyroïdisme sont réversibles par le traitement substitutif.

- Métabolisme basal et thermogénèse :

Les hormones thyroïdiennes augmentent le métabolisme basal et la consommation d'oxygène au niveau du cœur, des muscles squelettiques, du foie, des reins, mais pas au niveau du cerveau. Ces effets ont été attribués, au moins partiellement, à un découplage des phosphorylations oxydatives.

- Cœur :

Elles augmentent le débit et surtout le rythme cardiaques.

- Muscle strié :

L'hyperthyroïdie entraîne une fonte musculaire et l'hypothyroïdie un ralentissement de la contraction.

- Tissu adipeux :

Elles augmentent la sensibilité des cellules adipeuses à l'effet lipolytique de diverses hormones, en particulier les catécholamines. Le cholestérol plasmatique est augmenté chez les hypothyroïdiens.

Ocytocine

L'ocytocine, appelée aussi oxytocine, est un nanopeptide formé au niveau des noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus, et transporté puis stocké par la posthypophyse qui le libère dans la circulation sanguine.

Métabolisme

La sécrétion d'ocytocine est augmentée par stimulation du col utérin, du vagin, du sein, et est diminuée par la prise d'éthanol, ce qui explique que l'alcool ait pu être utilisé autrefois comme tocolytique en cas de menace d'accouchement prématuré.

Sa demi-vie dans le plasma est de cinq à dix minutes. Elle est éliminée par le rein et dégradée par une aminopeptidase ou ocytocinase.

Effets

L'ocytocine agit sur plusieurs organes, principalement sur l'utérus. Les effets de l'ocytocine sur l'utérus et la glande mammaire résultent de la stimulation de récepteurs membranaires liés aux protéines G conduisant à l'augmentation de la concentration de calcium intracellulaire par activation de la phospholipase C.

Sur l'utérus : l'ocytocine, en élevant la concentration de Ca^{2+} intracellulaire, augmente la force et la fréquence des contractions. Son efficacité augmente au cours de la gestation car l'utérus devient de plus en plus sensible à sa présence. Le nombre de récepteurs à l'ocytocine de l'utérus en fin de gestation est 200 fois plus élevé que celui de l'utérus non gravide. Par ailleurs les cellules musculaires lisses de l'utérus qui, en dehors de la grossesse, se contractent faiblement et d'une manière asynchrone établissent en fin de grossesse, sous l'influence des estrogènes, de la progestérone et des prostaglandines, des jonctions fonctionnelles par l'intermédiaire de connexines, ce qui leur permet de se contracter d'une manière synchrone.

Sur la glande mammaire : l'ocytocine contracte les canaux galactophores, ce qui favorise l'éjection du lait.

Sur l'appareil cardiovasculaire : à doses élevées, elle a une action vasodilatatrice.

Sur le système nerveux : dans certaines espèces animales, il a été démontré que l'ocytocine améliore le comportement maternel, elle aurait de plus un effet de type amnésiant.

Utilisation

L'ocytocine est utilisée en perfusion intraveineuse dans les indications suivantes :

L'induction et le renforcement des contractions utérines pour l'accouchement, en absence d'obstacle à l'accouchement par les voies naturelles, avec col utérin dilaté à trois ou quatre centimètres.

La quantité d'ocytocine nécessaire pour déclencher des contractions efficaces est très variable d'une personne à l'autre.

Androgènes – Métabolisme

Biosynthèse

La biosynthèse de testostérone dépend des hormones hypophysaires, en particulier de la LH qui favorise la transformation du cholestérol en prégnénolone. Le cholestérol est transformé en prégnénolone, puis la prégnénolone est métabolisée soit en 17-hydroxyprégnénolone, soit en progestérone qui, toutes deux, conduisent à la formation de testostérone comme l'indique

le schéma précédent. Une déficience en 17-stéroïde réductase qui permet la transformation d'androstènedione peu active en testostérone active, entraîne un hypogonadisme.

Distribution

a. Dans le sang

Libérée par le testicule, la testostérone passe dans la circulation sanguine et se fixe en grande partie à une β -globuline plasmatique appelée généralement «sex hormone binding globuline, SHBG » qui fixe également l'estradiol; une autre partie se fixe à l'albumine plasmatique mais avec une faible affinité. Il y a équilibre entre la forme liée et la forme libre. Seule la forme libre pénètre dans les tissus et est active mais la forme liée à l'albumine est dissociable et est active. La concentration de la globuline dans le plasma augmente pendant la grossesse. Les estrogènes augmentent le nombre de sites de fixation de la testostérone sur cette protéine et diminuent ainsi sa forme libre active.

Les concentrations plasmatiques de testostérone totale sont de l'ordre de 0,2 microgramme par litre avant la puberté, de 5 à 10 chez l'homme adulte et de 0,4 chez la femme. La mesure de la testostérone libre qui est de l'ordre de 2 % de la testostérone totale, peut être utile dans certains cas.

La testostérone inhibe la sécrétion de FSH et de LH par rétrocontrôle hypophysaire alors que la dihydrotestostérone, du fait de sa formation intra-cellulaire, n'exerce pas cette action.

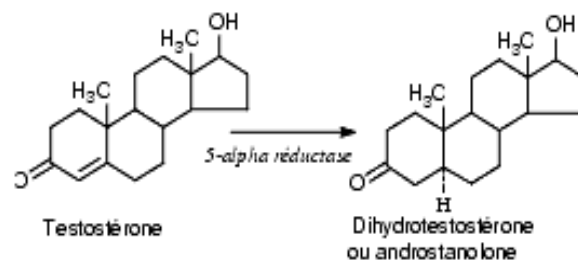
b. Dans les tissus

La testostérone est fixée par les organes sexuels et les autres tissus, en particulier le muscle.

- Dans divers organes, notamment sexuels tels que la prostate et les vésicules séminales, la testostérone est transformée en dihydrotestostérone, appelée aussi androstanolone et stanolone. Cette transformation de la testostérone, après sa pénétration dans le cytoplasme, est catalysée par une 5- α -réductase soit de type 1, prédominante au niveau de la peau et du foie, soit de type 2, prédominante au niveau des organes sexuels.

La dihydrotestostérone formée se fixe à une protéine cytoplasmique et le complexe dihydrotestostérone-protéine cytoplasmique pénètre dans le noyau où il exerce ses effets en se fixant sur une protéine nucléaire et en modulant des synthèses protéiques par activation de la transcription.

Dans certains cas pathologiques, la testostérone est sécrétée en quantité normale mais sa transformation en dihydrotestostérone ne s'effectue pas à cause d'un déficit en 5- α -androstane réductase, ce qui se traduit par une diminution de l'activité androgène.



- Dans d'autres tissus comme le muscle, la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone ne se fait pas car ces tissus n'ont pas d'activité 5- α -réductase et c'est la testostérone elle-même qui, après sa pénétration dans le noyau, active la transcription génique.

Une faible partie de la testostérone est transformée en estradiol sous l'influence de l'aromatase, qui s'effectue dans le testicule et dans des organes comme le foie. Cette transformation en estradiol est plus importante au cours des cirrhoses et des hépatites et également au cours de l'hyperthyroïdie. Contrairement à la testostérone, la dihydrotestostérone ne se transforme pas en estrogène.

Biotransformation en estradiol

La conversion partielle de la testostérone en estradiol sous l'influence de l'aromatase s'effectue dans le testicule et dans des organes comme le foie et nécessite une aromatisation (formation d'un cycle benzénique). Cette transformation qui est physiologique est majorée au cours des cirrhoses et des hépatites et également au cours de l'hyperthyroïdie. Contrairement à la testostérone, la dihydrotestostérone ne se transforme pas en estrogène.

Inactivation

La testostérone est inactivée surtout au niveau hépatique par plusieurs mécanismes

- oxydation du OH en position 17 pour donner des 17-cétostéroïdes;
- transformation en androstérone, éthiocholanolone et androstènediol;

4.2 TRANSPORT HORMONAL

Une fois libérées, les hormones sont déversées dans l'espace péri cellulaire d'où elles gagnent généralement la circulation pour atteindre les cellules cibles. La plupart des hormones de petit poids moléculaire circulent sous formes liées à l'albumine ou à des protéines spécifiques tels que le cortisol à la transcortine ou cortisol binding globulin ou CBG, la thyroxine à la Thyroxin Binding Globulin ou TBG, la testostérone à la Sex Binding globulin ou SBP.

Les protéines de transport :

1. facilitent le transport des hormones liposolubles qu'elles rendent temporairement hydrosolubles
2. retardent la perte de petites molécules hormonales par le mécanisme de filtration rénale.
3. ce qui diminue la perte d'hormones accessible, déjà présente dans la circulation sanguine.
4. fournissent une réserve d'hormones

5. RÉCEPTEURS HORMONAUX

5.1 NOTION DE RÉCEPTEUR HORMONAL

Le récepteur est une structure de nature protéique ou glycoprotéique qui se lie à l'hormone. Le rapprochement physique hormone & récepteur déclenche une cascade d'événements à l'origine de la réponse biologique. Par ailleurs, cette réponse ne dépend pas uniquement du messenger hormonal mais également du récepteur de la cellule cible. Exemple : récepteurs α et β des catécholamines.

5.2. SIÈGE DES RÉCEPTEURS

a. récepteurs intracellulaires

Ils concernent les hormones lipidiques comme les stéroïdes ainsi que les hormones thyroïdiennes. Ces hormones lipophiles passent à travers la membrane par un mécanisme passif. Une fois à l'intérieur de la cellule, les hormones continuent leur trajet puisqu'elles franchissent la membrane nucléaire et interagissent via des récepteurs protéiques avec le génome (hormones stéroïdes et thyroïdiennes) ces hormones stimulent ou inhibent la synthèse de protéines spécifiques (enzymes, transporteurs) dans les cellules cibles. Cet impact nécessite quelques heures pour se développer mais l'effet est durable.

b. Les récepteurs transmembranaires

Les récepteurs transmembranaires ou de surface sont des protéines localisées au niveau de la membrane plasmique de la cellule cible. Ce sont les récepteurs des hormones hydrophiles à savoir les glycoprotéines, les protéines et les peptides, les monoamines et les prostaglandines.

Les hormones, en se fixant sur un site spécifique du récepteur induisent la formation de seconds messagers (AMP_c , Ca^{++} , IP_3 , $GMPc$ ) qui à leur tour génèrent une série d'événements à l'origine de la réponse biologique. Il est important de signaler qu'à partir d'une molécule signal ou premier messenger on forme de milliers voir des millions de molécules de substrat : c'est le phénomène d'amplification qui explique en grande partie que de faibles concentrations hormonales suffisent pour obtenir une réponse biologique.

5.3 CARACTERISTIQUES DE LA LIAISON HORMONE & RECEPTEUR

La liaison hormone & récepteur se caractérise par :

- **la spécificité** : un récepteur est spécifique d'une hormone ou d'un groupe d'hormones. Les récepteurs hormonaux reconnaissent une hormone de façon hautement spécifique. Ceci résulte de structures complémentaires de l'hormone et du récepteur. Ainsi, plus le site est spécifique plus les concentrations hormonales requises pour avoir un effet biologique sont faibles.
- **la saturabilité** : définit le taux d'occupation des récepteurs. le nombre de récepteurs étant limité, la quantité saturante est la quantité d'hormone qui aboutit à une occupation de 100% des récepteurs. Un effet physiologique a lieu dans la plupart des cas à des taux d'occupation inférieurs à 100%. les récepteurs inoccupés sont appelés récepteurs de réserve.
- **l'affinité** : c'est une propriété qui décrit la force de liaison entre le ligand et la protéine réceptrice (récepteur). Elle détermine la probabilité qu'un ligand lié de quitter la surface du récepteur et de retourner à l'état libre. Cette propriété assure l'occupation du récepteur en présence de concentration hormonale faible.

- **la réversibilité** est une propriété qui met fin aux effets physiologiques de l'hormone. Elle indique que la réaction de liaison n'est pas à sens unique et qu'à tout moment il existe une probabilité non négligeable de séparation spontanée du complexe hormone récepteur. La saturabilité et la réversibilité représentent une protection contre un envahissement massif de la cellule par l'hormone.

4.4 NOTION D'AGONISTE ET D'ANTAGONISTE

a. L'agoniste : c'est une substance chimique qui se lie au récepteur et lui fait transmettre l'effet hormonal aussi bien que l'hormone naturelle.

b. L'antagoniste : c'est une substance qui occupe avec une grande affinité le site de liaison mais ne stimule pas les étapes ultérieures. Ainsi, non seulement il est inactif mais il antagonise l'action de l'hormone naturelle en occupant le récepteur.

4.5 CONTRÔLE DE L'INTERACTION HORMONE & RÉCEPTEUR

L'exposition des cellules cibles à des concentrations hormonales importantes ou faibles est capable de modifier le nombre de récepteurs fonctionnels voir même le nombre total de récepteurs.

Ainsi, pour optimiser la réponse biologique; la baisse de la concentration hormonale, entraîne une augmentation du nombre de récepteurs : "**up regulation**" ou régulation à la hausse alors que l'augmentation de la concentration hormonale diminue le nombre de récepteurs : "**down regulation**" ou régulation à la baisse.

Cette régulation à la baisse ou à la hausse du nombre de récepteurs peut être homologue dépendant de l'hormone elle-même ou hétérologue dépendant d'une autre hormone.

a. Régulation homologue

- Régulation homologue à la baisse (Down Regulation)

La régulation homologue négative passe par des différentes étapes allant de la désensibilisation à l'internalisation.

- Désensibilisation : c'est un phénomène réversible si l'agoniste est rapidement retiré du lieu. Le nombre total de récepteurs ne diminue pas.

- Séquestration : Au-delà de la désensibilisation, sous l'effet des agonistes, les récepteurs se trouvent piégés dans des vésicules. Ce phénomène ne comporte pas la dégradation des récepteurs dont le nombre total ne varie pas. Il est ainsi possible de réafficher les récepteurs à la surface de la cellule cible dès le retrait de l'agoniste.

- Internalisation : Le contact prolongé (plusieurs heures) avec l'agoniste diminue le nombre total de récepteurs qui se trouvent englobés dans des vésicules d'endocytose et qui subissent une dégradation enzymatique.

- Régulation homologue à la hausse (up Regulation)

Elle est plus rare et se manifeste par une augmentation rapide et transitoire du nombre de récepteurs suite à l'application de l'hormone elle-même.

b. Régulations hétérologues

- Régulation hétérologue à la hausse

* Permissivité

L'effet d'une hormone sur une cellule cible nécessite une exposition antérieure ou simultanée à d'autres hormones afin d'augmenter la réponse de la cellule cible.

* Potentialisation

La réponse biologique obtenue quand les hormones x et y sont administrées simultanément est supérieure à la somme des réponses séparées. Cet effet passe généralement par une augmentation du nombre de récepteurs de l'hormone x suite à l'application de l'hormone y : y entraîne une hypersensibilité tissulaire à x.

- Régulation hétérologue à la baisse

* Désensibilisation

L'administration simultanée de deux hormones x et y donne une réponse biologique inférieure à celle obtenue lors de l'application de x seule. On dit que y désensibilise le tissu cible à x (y diminue le nombre de récepteurs de x au niveau du tissu cible).

6. REGULATION ENDOCRINIENNE

6.1 STIMULI DE LA SECRETION HORMONALE

a. Nerveux

Le système nerveux innerve les glandes endocrines et contrôle ainsi le niveau de sécrétion hormonale

Exemple : le système nerveux sympathique stimule la sécrétion de glucagon.

b. Hormonal

Une hormone peut contrôler sa propre sécrétion ou la sécrétion d'une autre hormone.

Exemple : Le glucagon stimule la sécrétion d'insuline.

c. Humoral

Le taux sanguin d'un paramètre biologique peut moduler la sécrétion hormonale.

Exemple : l'augmentation de la calcémie inhibe la sécrétion de parathormone.

6.2 PRINCIPE DE RÉTROCONTRÔLE OU FEED BACK EN PHYSIOLOGIE ENDOCRINIENNE

a. Définition :

C'est un processus par lequel la réponse à un message ou signal, influence par voie de retour, la structure émettrice de ce signal.

Le mécanisme de base est la rétroaction ou feed-back. Ce mécanisme consiste à maintenir à une valeur déterminée une variable biologique en comparant sa valeur actuelle à la valeur prescrite (valeur de consigne ou de référence) et en utilisant la différence entre ces deux valeurs pour actionner un dispositif qui tend à corriger cette différence.

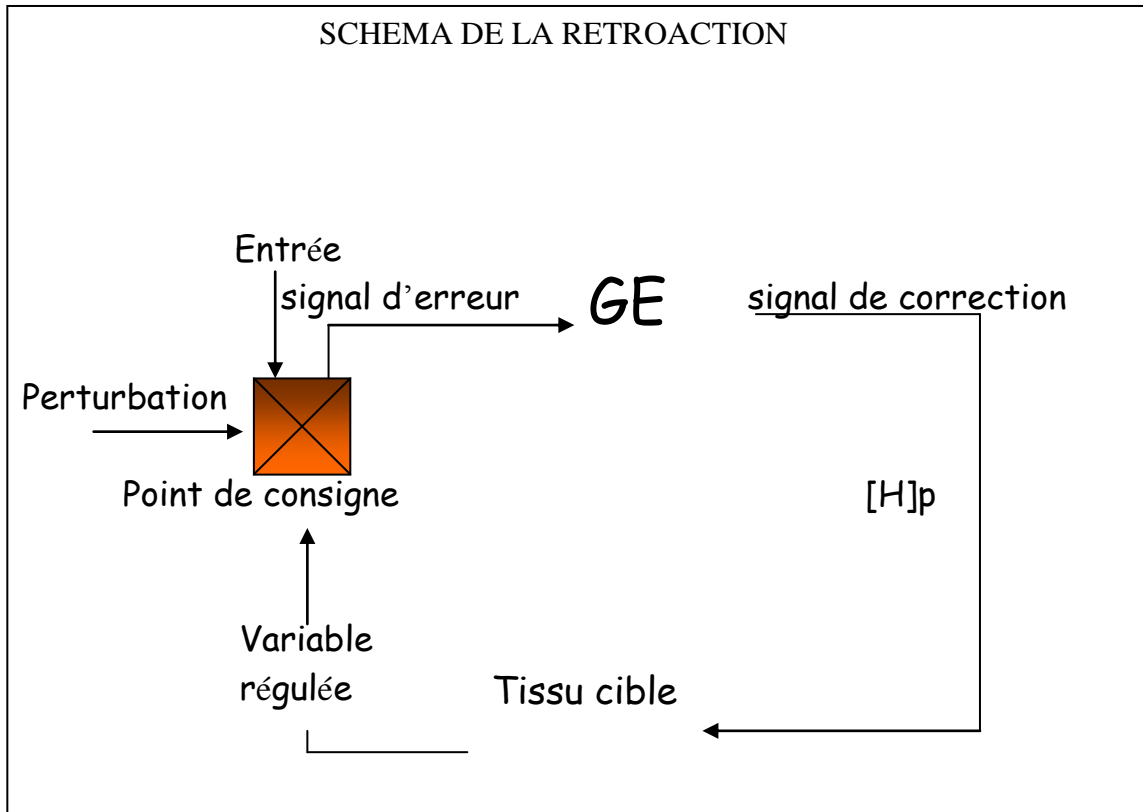
b. Notion de Feed back négatif

Le système de rétroaction négative : le plus courant, il s'agit d'un système dans lequel une augmentation ou une diminution de la variable régulée entraîne des réponses qui tendent à amener la variable dans une direction opposée à celle du changement initial.

c. notion de Feed back positif

La perturbation du système déclenche une succession de phénomènes qui amplifient davantage la perturbation ou la réponse donc le signal initial ce qui aboutit à une réponse elle-même amplifiée. Exemple : sécrétion d'ocytocine au cours de l'accouchement.

Ce mécanisme de contrôle, schématisé par la boucle figurant ci-dessous, comprend :



- Une entrée d'informations à partir de la valeur réglée qui est considérée comme une entrée en retour, une rétroaction.
- Dans ce système à rétroaction, le mécanisme est finalisé, cette finalité étant définie par la valeur de consigne ou valeur de référence.
- La valeur de consigne peut être fixée et l'on parle de mécanisme régulateur, ou variée par programmation et l'on parle de servomécanisme.
- La différence entre la variable régulée à un instant t et le point de consigne déclenche un signal d'erreur à l'origine d'une modification du niveau de sécrétion hormonale (signal de correction).

REMARQUE : Les systèmes de régulation homéostatiques ne peuvent pas maintenir la constance complète de toutes les caractéristiques du milieu intérieur. Par conséquent toute variable réglée à une gamme plus ou moins étendue de valeurs normales selon les conditions de l'environnement.