

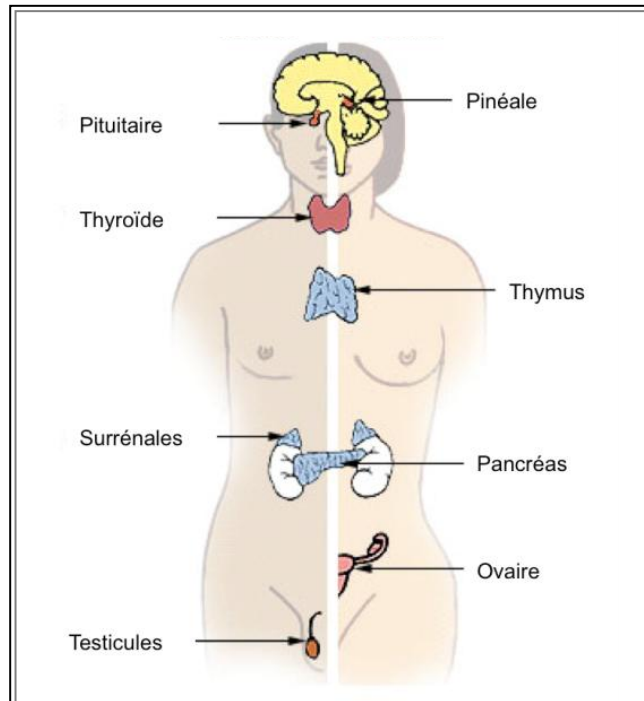


Université Cadi Ayyad
Faculté Polydisciplinaire de Safi
Département de Biologie
Filière BCG

Polycopié collectif de Cours

Module : Physiologie Animale (S4)

Endocrinologie



Année Universitaire 2023-2024

Prof. A. DAHBI

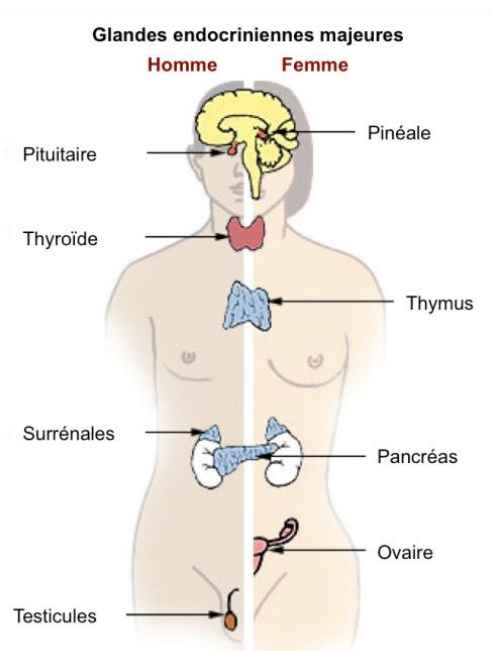
LES HORMONES : MODE D'ACTION ET HOMEOSTASIE HORMONALE

I- GENERALITES

A- Introduction

Avec le système nerveux, le système endocrinien constitue le second pilier des systèmes de communication de l'organisme. Ces deux systèmes assurent et coopèrent à un fonctionnement intégré des différentes parties de l'organisme permettant ainsi le maintien de la constance du milieu intérieur face à des caractéristiques changeantes du monde extérieur.

Le système endocrinien, comme tout système de communication, met en jeu des messagers chimiques ou hormones, véhiculés par le sang. Ces messagers coordonnent l'activité des différentes parties de l'organisme à travers leur action sur des cellules et organes qui leur sont sensibles, appelés cellules ou organes cibles. Ils sont issus d'organes spécialisés, les glandes endocrines, qui sont à la base de leur synthèse et de leur sécrétion.



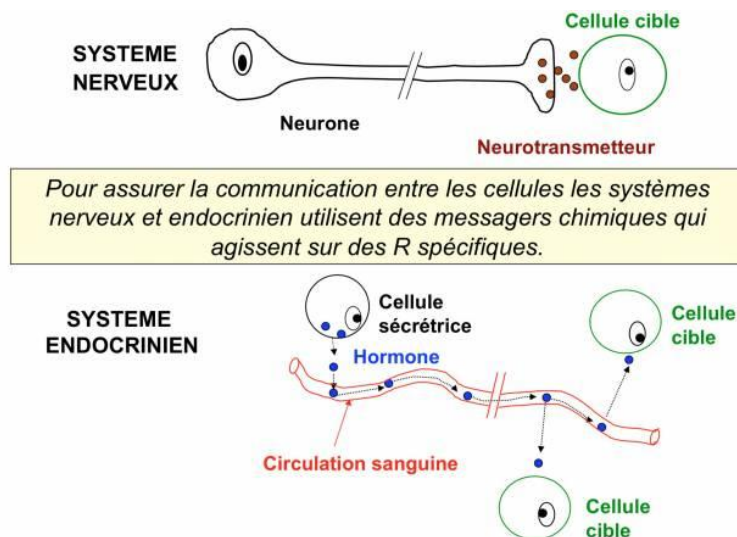
Distribution des principales glandes endocrines au niveau du corps humain

Au niveau des cellules cibles, les hormones agissent à de très faibles doses. Elles sont continuellement sujettes à un métabolisme dégradatif, essentiellement au niveau du foie et du tissu adipeux, responsable de leur inactivation. Ce métabolisme empêche ainsi leur accumulation dans le sang au fur et à mesure de leur sécrétion et autorise en conséquence des changements de leur concentration indispensables à un fonctionnement optimal.

Le système endocrinien comporte ainsi trois composantes :

- **Un pourvoyeur glandulaire** à la base de la synthèse et de la sécrétion des hormones. Chez l'Homme, il existe plusieurs glandes réparties sur le corps. Elles diffèrent notamment par leurs produits de synthèse et leurs rôles physiologiques respectifs.
- **Un système de distribution**, c'est le système circulatoire
- **Un mécanisme de métabolisme dégradatif**

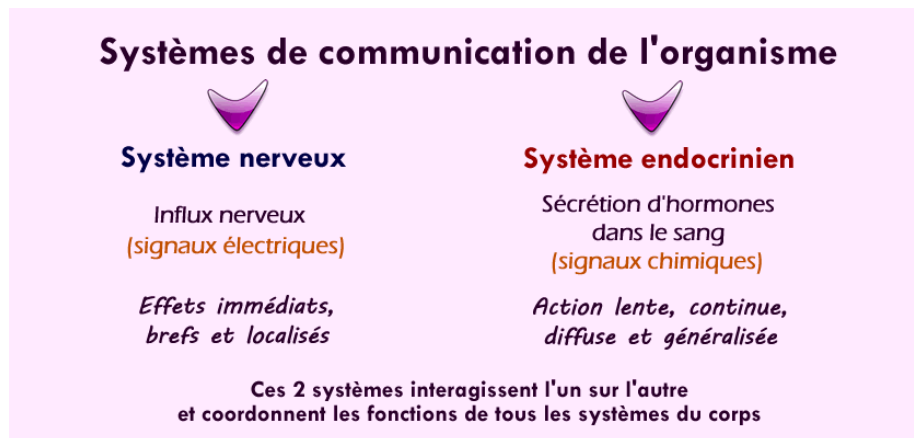
B- Comparaison des modes nerveux et hormonal de communication



Organisation schématique de l'action nerveuse et hormonale

Différences

- Le système nerveux dirige des messages le long de voies préétablies vers des destinations précises (façon d'un système téléphonique). En revanche, le système endocrinien émet des messages qui se répandent à travers le corps pour être captés ensuite par les cellules cibles qui sont pourvues de récepteurs appropriés (façon de système de radiodiffusion).
- Les messages nerveux sont rapides et se mesurent en millisecondes, alors que les messages de nature hormonale sont plus lents, de l'ordre de quelques secondes ou quelques minutes.
- Les messages nerveux sont de nature numérique, constitué d'influx tout- ou-rien, tandis que les messages hormonaux sont de nature analogique, c à d qu'ils se déploient de façon graduée.
- La distance parcourue par les neurotransmetteurs n'est que de quelques dizaines de nm (espace synaptique) alors que les hormones peuvent parfois parcourir plusieurs dizaines de cm pour atteindre l'organe cible.



Quelques caractéristiques générales des deux grands systèmes de communication dans le corps,
Nerveux et Hormonal

Similitudes

En dépit de leurs différences, les deux systèmes, N et E, présentent d'importantes similitudes :

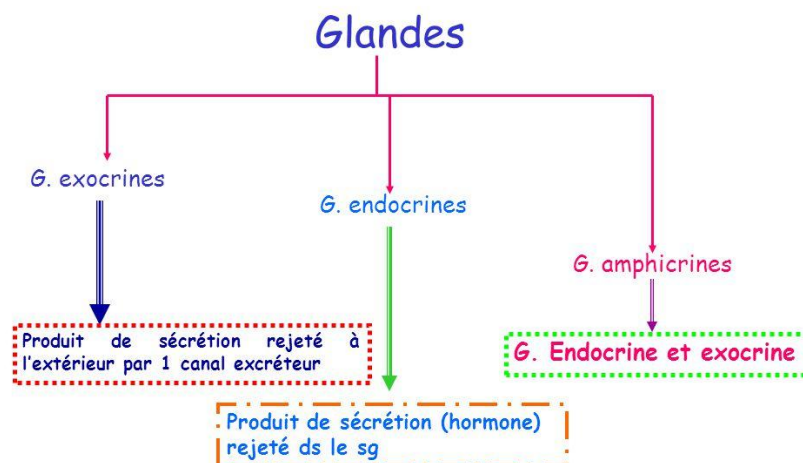
- La terminaison pré synaptique d'un neurone fabrique et accumule un neurotransmetteur spécifique de la même façon qu'une glande endocrine synthétise et entrepose l'hormone.
- A l'arrivée d'un influx nerveux, la terminaison pré synaptique libère l'agent transmetteur dans l'espace synaptique tout comme la glande endocrine qui libère l'hormone dans la circulation sanguine sous l'effet d'une stimulation nerveuse ou hormonale.
- Beaucoup de composés biochimiques jouent à la fois le rôle de neurotransmetteur et d'hormone.

Ex. La Noradrénaline qui agit comme neurotransmetteur dans plusieurs synapses cérébrales et comme hormone sécrétée par les médullosurrénales

- Les neurotransmetteurs entre en réaction avec les récepteurs qui leur sont spécifiques, situés à la surface de la membrane post synaptique. De même, beaucoup d'hormones interagissent avec des récepteurs spécifiques logés dans la membrane de leurs cellules cibles.
- En agissant avec les récepteurs, beaucoup d'hormones induisent la libération d'un second messager dans les cellules cibles, à la base de l'effet biologique de l'action hormonale. Ce second messager intervient également, dans bien des cas, suite à l'interaction du neurotransmetteur avec son récepteur au niveau du neurone post synaptique.

II- LES HORMONES

Glandes = épithéliums sécrétoires



Divers types de glandes dans le corps

A- Les glandes endocrines

Plusieurs structures anatomiques font partie des glandes endocrines mais seulement un petit nombre sont de véritables glandes endocrines, c'est-à-dire des structures cellulaires spécialisées exclusivement dans la synthèse et la sécrétion des hormones.

Ex. La Thyroïde, l'Adénohypophyse

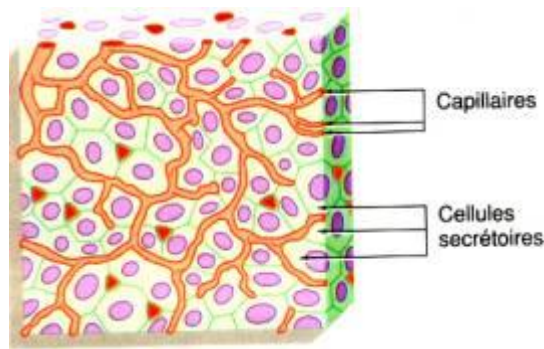
D'autres organes sont capables d'assurer à la fois une fonction endocrine (sécrétion hormonale) et un autre rôle physiologique.

Ex. Les gonades

Une même glande endocrine, qu'elle soit véritable ou non, peut sécréter plusieurs hormones.

Ex. - La Thyroïde qui sécrète les hormones T3 et T4

- Les ovaires qui sécrètent les œstrogènes et la progestérone



Exemple de type d'organisation glandulaire

B- Les différents types d'hormones et leur biosynthèse

Une hormone est une substance chimique élaborée par un tissu glandulaire, déversée dans le milieu intérieur, capable de déclencher le fonctionnement d'un organe éloigné ou d'exercer des actions spécifiques. Le système endocrinien fait intervenir plusieurs dizaines d'hormones qui peuvent se répartir en trois groupes en fonction de leur nature biochimique. On distingue :

B-1 Les hormones peptidiques

Elles constituent la majorité des hormones présentes dans l'organisme. On peut citer notamment :

- **Les hormones hypothalamiques ;**
- **Les hormones hypophysaires ;**
- **Les hormones pancréatiques ;**
- **La parathormone ;**
- **La Calcitonine.**

La biosynthèse de cette catégorie hormonale se fait selon les mécanismes généraux de la synthèse protéique (traduction des ARNm transcrits sur la base des gènes correspondants). Une fois synthétisées, ces hormones sont empaquetées dans des vésicules au niveau de l'appareil de Golgi pour être libérées ultérieurement.

Par ailleurs, il a été démontré pour certaines hormones peptidiques comme l'insuline que le produit initial traduit en séquence peptidique à partir de l'ARNm correspondait à une chaîne protéique plus longue que celle de l'hormone définitive, ou **Prohormone**. Celle-ci n'a pas d'affinité pour le récepteur hormonal et n'est donc pas hormonalement active. Il se produit ainsi un clivage enzymatique bien précis avant la sécrétion de l'hormone dans le milieu intérieur.

B-2 Les hormones stéroïdes

Ce sont des lipides synthétisés à partir du cholestérol d'origine hépatique ou alimentaire.

Parmi cette catégorie hormonale, on peut citer :

- **Les Glucocorticoïdes ;**
- **Les Minéralocorticoïdes ;**
- **Les hormones sexuelles.**

B-3 Les hormones monoaminées

Ce sont des petites molécules qui dérivent presque toutes d'un acide aminé, la Tyrosine.

On distingue notamment :

- **Les Catécholamines (Adrénaline et Noradrénaline) ;**
- **Les hormones thyroïdiennes (T3 : Triiodothyronine et T4 : Thyroxine).**

Remarques

- Certaines hormones mono aminées, telle la Noradrénaline, existent également dans le système nerveux où elles fonctionnent comme neurotransmetteurs.
- L'apport des atomes d'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes.

C- Sécrétion et transport des hormones dans le sang

C-1 Sécrétion

La sécrétion des hormones peptidiques ainsi que des Catécholamines s'effectue par un processus d'exocytose. Au cours de ce processus, les granules de sécrétion migrent vers la membrane cellulaire. Les membranes vésiculaires et plasmiques fusionnent et libèrent leur contenu dans le milieu intérieur.

En revanche, les hormones stéroïdes, grâce à leur nature liposoluble, diffusent librement à travers la membrane plasmique pour gagner la circulation sanguine.

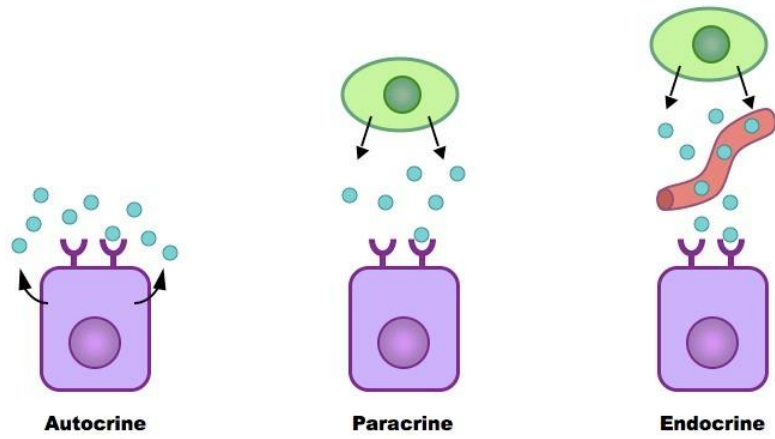
Quant aux hormones thyroïdiennes, le mécanisme de sécrétion n'est pas bien élucidé.

C-2 Transport des hormones dans le sang

D'une manière générale, les hormones sont entièrement dissoutes dans le plasma et y circulent en quantité extrêmement faibles. Une fois libérées dans le sang, les hormones peptidiques semblent circuler librement. Il n'en est pas de même pour les hormones stéroïdes et les hormones thyroïdiennes qui se lient à des protéines plasmatiques de transport (**Ppt**) et dont le rôle exact reste à déterminer.

Les protéines transporteuses présentent une affinité élevée pour les hormones. Il s'en suit que seule une petite fraction de l'hormone circulante (moins de 1%) est sous forme libre et donc immédiatement active. La liaison Hormone – Ppt étant réversible, l'existence d'une fraction importante du complexe [**H—Ppt**] constitue un réservoir « tampon » qui s'oppose aux variations rapides de la concentration d'hormone active (libre).

A côté du schéma général où une production hormonale est libérée et totalement diluée dans la circulation sanguine générale, il existe d'autres dispositifs de distribution régionale qui assurent une concentration hormonale élevée au niveau des cellules cibles. C'est le cas par exemple des **hormones hypothalamiques** qui atteignent leurs cellules cibles adénohypophysaires à travers un système porte, de masse sanguine limitée. Ce cas de figure existe également par exemple au niveau du testicule où la testostérone, issue des cellules de **Leydig**, atteint directement, et à concentration élevée, les tubes séminifères, sans passer par la circulation générale.



Différents modes de transmission des signaux hormonaux entre cellules au niveau du système endocrinien

III- Mode d'action des Hormones

Une fois l'hormone sécrétée par les glandes glandulaires, elle est distribuée par le réseau artériel et atteint de façon quasi instantanée l'ensemble des cellules de l'organisme. On pourrait ainsi s'attendre à une action non sélective des hormones dans l'organisme.

Or une hormone n'agit pas globalement mais spécifiquement dans le corps, puisque certaines cellules seulement répondent à une hormone donnée. Ceci a conduit à admettre l'existence, au niveau de ces cellules, de récepteurs spécifiques à l'hormone. Ainsi, la sensibilité des cellules cibles à une hormone donnée est liée à la présence de récepteurs spécifiques.

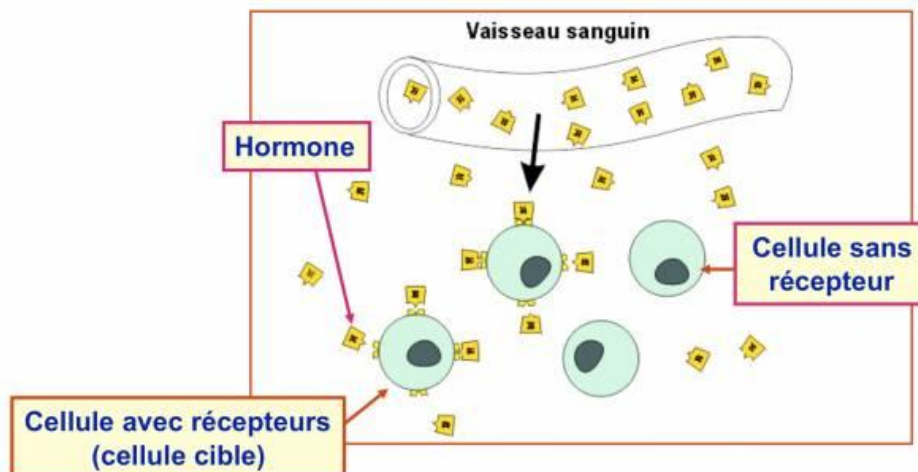


Schéma de la réactivité des cellules à une hormone : cellules cibles avec ou sans récepteurs spécifiques à l'hormone

Le mécanisme d'action d'une hormone est le moyen par lequel l'hormone réagit avec un récepteur spécifique et dont le résultat déclenche une chaîne de conséquences décrites comme effet hormonal.

A- Les récepteurs hormonaux et propriétés de la liaison H-R

Les récepteurs hormonaux sont des macromolécules de nature protéique capables de reconnaître et de se lier à certains groupements chimiques de l'hormone et de déclencher la réponse. Ils comportent donc deux éléments fondamentaux :

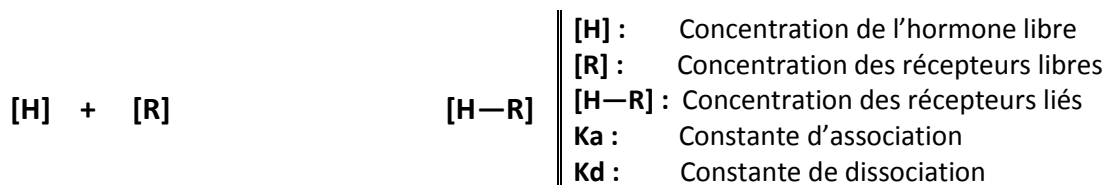
- **Un site receveur** (ou de reconnaissance) auquel se lie l'hormone ;
- **Un site exécutif** à la base du déclenchement de la réponse.

Chaque récepteur est doté d'une spécificité hormonale qui lui procure la capacité à se lier à une hormone particulière et pas les autres. On parle alors d'une stéréo complémentarité entre le site receveur et l'hormone. A l'échelle de l'organisme, cette spécificité est d'ordre tissulaire puisque les récepteurs sont présents dans les organes cibles qui répondent à l'hormone, alors qu'ils sont absents dans ceux qu'elle n'affecte pas.

Par ailleurs, le nombre de sites de liaison au niveau des cellules cibles est limité.

Malgré leur grande affinité, les hormones doivent parvenir suffisamment auprès des récepteurs de façon à ce que les forces d'attraction entre l'hormone et son récepteur deviennent supérieures à celles exercées par les molécules présentes dans le milieu extra cellulaire ou cytoplasmique.

La réception de l'hormone se fait selon un équilibre chimique par formation d'une liaison non covalente (donc réversible). Ainsi, après avoir atteint le récepteur et déclenché la réponse, l'hormone peut quitter le site de liaison.



Question

Quelle est la relation quantitative entre le pourcentage de récepteurs occupés et l'effet biologique induit ?

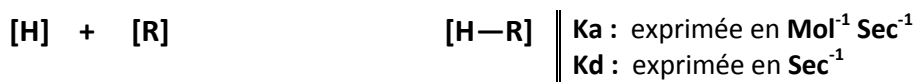
On admet généralement que la réponse mesurée de l'action d'une hormone est fonction de la concentration du complexe **[H—R]**. Dans certains cas, il semble que l'effet biologique est d'autant plus fort que le nombre de récepteurs occupés par l'hormone est élevé.

Ex. Les hormones thyroïdiennes

Cependant, dans la majorité des cas, cette proportionnalité n'est pas évidente. L'effet biologique maximum est en effet obtenu avec des concentrations en hormone pour lesquelles une fraction souvent faible des récepteurs est occupée (**environ 10%**).

Ceci est probablement dû à l'existence de plusieurs étapes entre la réaction initiale H—R et la réponse physiologique qui en découle

B- Affinité des hormones à leurs récepteurs



La liaison hormone—récepteur présente une certaine **vitesse d'association (Va)** et une certaine **vitesse de dissociation (Vd)**

$$V_a = k_a * [H] * [R]$$

$$V_d = k_d * [H-R]$$

A l'équilibre, $V_a = V_d$ càd $k_a * [H] * [R] = k_d * [H-R]$

Chaque hormone présente une constante de dissociation **K_D** à l'équilibre qui lui est spécifique.

$$K_D = k_d/k_a = [H] * [R] / [H-R] \quad (\text{en Mol})$$

Si la moitié des sites récepteurs se trouve liée à l'hormone, alors : $[H-R] = [R]$

$$K_D = [H]$$

K_D correspond donc à la concentration hormonale nécessaire pour laquelle la moitié des sites récepteurs se trouve liée à l'hormone.

Plus K_D est élevée, et plus la concentration hormonale nécessaire pour occuper la moitié des sites récepteurs est grande, et donc plus son affinité est faible. A l'inverse, plus K_D est faible, et plus cette concentration hormonale est faible et donc plus son affinité est élevée.

C- Mécanismes d'action des hormones

La localisation du récepteur diffère selon la nature chimique de l'hormone. Pour les hormones peptidiques et les catécholamines, les récepteurs sont situés au niveau de la membrane plasmique des cellules cibles, tandis que pour les hormones stéroïdes et thyroïdiennes, les récepteurs sont situés au niveau intracellulaire.

1- Mécanisme d'action impliquant les récepteurs membranaires

Le décodage de l'information hormonale est initialement extracellulaire. Grâce aux récepteurs situés au niveau membranaire, l'information véhiculée par l'hormone est transmise au cytoplasme sans que celle-ci ne pénètre l'intérieur de la cellule cible. En effet, et en règle générale, le récepteur membranaire n'est que le premier maillon d'une chaîne de molécules appelée système de transduction, à la base du transfert de l'information dans le milieu intracellulaire. Ce système de transduction comporte trois composantes :

- **Le récepteur**
- **Un système protéique de couplage**
- **Une protéine effectrice : l'Adényl-Cyclase (AC)**

Ainsi, une fois l'hormone liée au récepteur, la protéine de couplage, par un processus moléculaire complexe, active l'AC. Une fois stimulée, cette dernière catalyse la synthèse

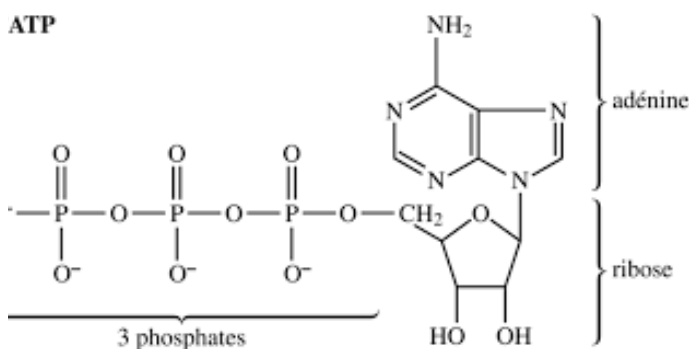
d'une molécule dénommée second messenger, puisqu'elle est vectrice de l'information amenée à la cellule cible par l'hormone (premier messenger). Le second messenger diffuse ensuite dans la cellule et déclenche à son tour une cascade d'événements aboutissant à l'effet global de l'hormone.

Remarque

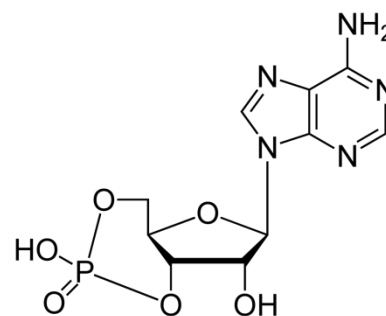
C'est le même composé qui agit comme second messenger pour transmettre les messages de la plupart, sinon de toutes les hormones peptidiques. Ce second messenger est :

L'Adénosine Monophosphate Cyclique (AMPC)

Il est obtenu en scindant l'ATP en AMPC + pp



Formule chimique de l'ATP



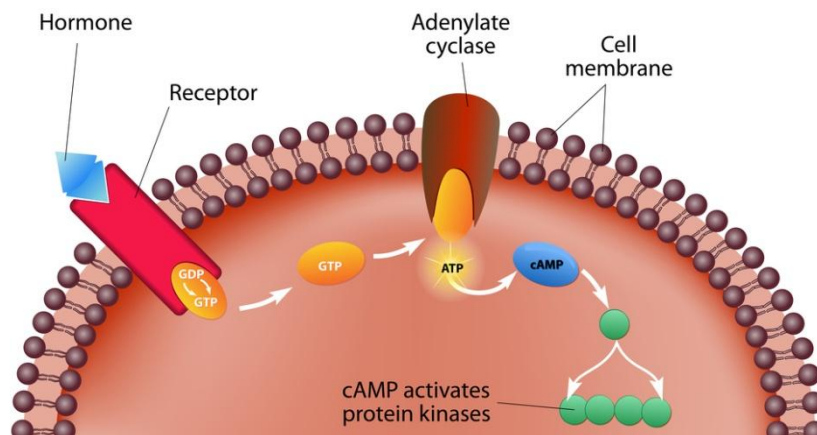
Formule chimique de l'AMPC

Le caractère ubiquitaire et non spécifique de l'AMPC peut paraître étonnant et soulève la question de la spécificité hormonale. Mais la spécificité de l'information est assurée, plus en amont, par la sélectivité des récepteurs membranaires d'une part, puis par l'effet biologique spécifique, exprimé plus en aval, inhérent à chaque type cellulaire qui interagit avec l'hormone.

L'AMPC, une fois libéré dans la cellule, semble avoir pour rôle principal d'activer des protéines-kinases. Celles-ci, une fois activées, vont provoquer la phosphorylation de protéines, en particulier enzymatiques, et modifier en conséquence leur activité biologique. De plus, et comme les cibles protéiques des protéines-kinases sont des molécules préexistantes, la modification de l'activité biologique des protéines, qui constitue l'impact

physiologique d'une hormone donnée, se développe rapidement en quelques secondes ou en quelques minutes.

MECHANISMS OF HORMONE ACTION



Cascade des événements qui aboutissent à la synthèse du second messager AMPc

Remarque

L'Adényl Cyclase est activée par le **GTP** généré par la protéine G.

Par ailleurs, et en dehors de cet effet rapide exercé par l'AMPc, cette dernière peut parfois intervenir en régulant la synthèse au niveau transcriptionnel.

Ainsi, au cours de cette cascade d'événements aboutissant à l'effet hormonal, on peut voir un système d'amplification particulièrement efficace qui potentialise le signal hormonal originel.

Durée de vie de l'AMPc dans la cellule

La durée de vie de l'AMPc est très courte car elle est rapidement transformée catalytiquement en **AMP** par des enzymes, les **phosphodiesterases**. Ainsi, la concentration intracellulaire en AMPc résulte de l'équilibre entre deux actions enzymatiques

- L'une, régie par l'AC, forme l'AMPc à partir de l'ATP existant dans la cellule
- L'autre, régie par les phosphodiesterases, hydrolyse l'AMPc en AMP

2- Mécanisme d'action via les récepteurs intracellulaires

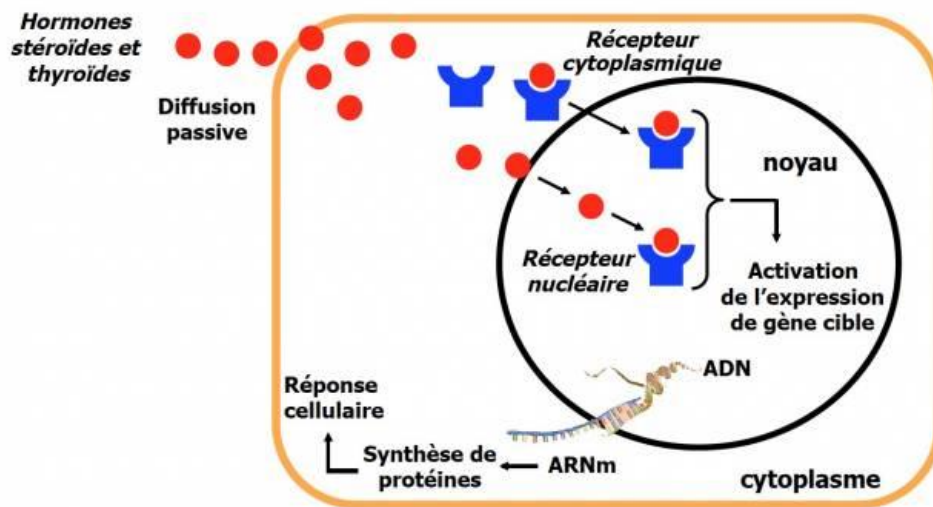
Contrairement aux hormones peptidiques, et grâce à leur nature liposoluble, et à leur petite taille, les hormones stéroïdes et thyroïdiennes traversent la membrane plasmique de leurs cellules cibles. Elles ne font donc pas intervenir de récepteurs membranaires pour exercer leur action. Une fois entrées dans la cellule cible, ces hormones interagissent avec le génome via des récepteurs spécifiques de nature protéique. Cependant, une différence existe entre ces deux catégories hormonales (H. Thyroïdiennes et H. stéroïdes) quant à la localisation intracellulaire de leurs récepteurs spécifiques.

Les récepteurs des hormones stéroïdes, en l'absence de toute influence hormonale, sont localisés essentiellement au niveau du cytoplasme des cellules cibles. Une fois le complexe Hormone-Récepteur formé, migration dans le noyau ou translocation.

En revanche, dans le cas des hormones thyroïdiennes, les récepteurs sont strictement nucléaires. Il ne semble pas qu'il y ait translocation du cytoplasme au noyau.

En se liant à leurs récepteurs, les hormones stéroïdes et thyroïdiennes provoquent une modification de leur structure (sorte d'activation de ces récepteurs), ce qui leur permet d'acquérir une affinité nouvelle pour des structures nucléaires acceptrices. La liaison des récepteurs aux sites nucléaires accepteurs aboutit à modifier l'expression de certains gènes, en favorisant en particulier la mise en route de la transcription.

La nature moléculaire des sites nucléaires accepteurs n'est pas établie d'une manière exacte. Néanmoins, ces sites semblent être localisés dans la région du promoteur d'un gène. Le promoteur étant la partie du gène qui régule son expression, la fixation du complexe H-R sur l'accepteur nucléaire modifie le taux de transcription du gène en ARNm.



Grandes étapes de l'action des hormones stéroïdes et thyroïdiennes au niveau des cellules cibles

Ainsi, la spécificité de l'action hormonale réside d'une part dans le fait que seules certaines cellules cibles expriment le récepteur à cette hormone et d'autre part dans l'interaction sélective entre ce récepteur et un accepteur nucléaire qui lui est propre. Il s'en suit que chaque type hormonal (stéroïde ou thyroïdien) stimule ou inhibe la synthèse de protéines spécifiques dans les cellules cibles.

D'une manière générale, les hormones stéroïdes et thyroïdiennes sont soit des répresseurs ou des activateurs de gènes. En effet, en agissant sur les gènes, ces hormones modifient, en quantité et en qualité, l'équipement enzymatique des cellules cibles, ce qui entraîne de multiples répercussions sur le métabolisme.

Contrairement aux hormones peptidiques, cet impact nécessite quelques heures pour se développer, mais l'effet est durable.

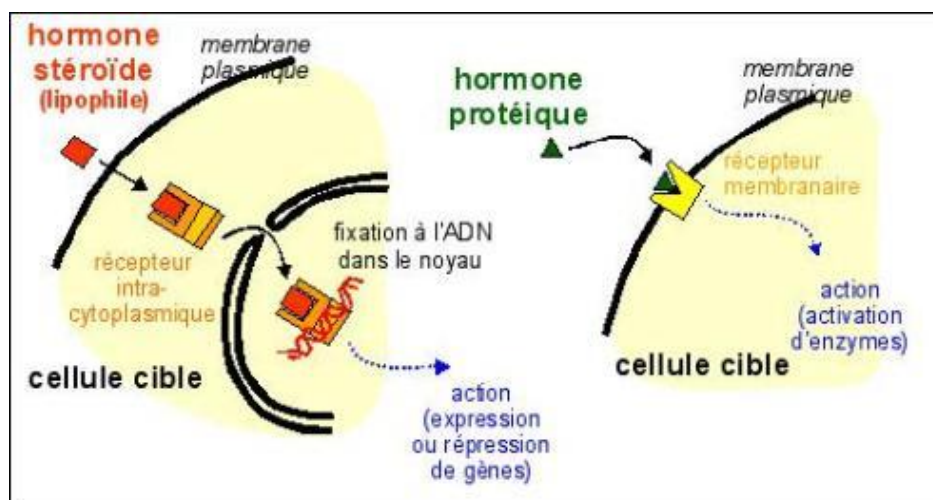
Par ailleurs, une particularité commune à ces deux types d'hormones est que la forme circulant dans le sang subit souvent une transformation dans les tissus cibles avant d'agir au niveau des récepteurs.

Ex. cas de la testostérone

Contrairement aux cas de l'œstrogène et de la progestérone, qui agissent par leur seule présence, la testostérone, quant à elle, n'agit pas directement sur l'organe cible. En effet, un métabolite intracellulaire de ce stéroïde déclenche la réponse cellulaire à l'incitation hormonale. Ainsi, après avoir franchit la membrane plasmique, la testostérone se transforme, sous l'influence de l'enzyme **5 α -réductase** en **5 α -dihydrotestostérone (5 α -DHT)**. Se forme par la suite un complexe **[5 α -DHT—Récepteur]** qui migre vers le noyau et qui se fixe sur un accepteur nucléaire. S'en alors une activation nucléaire qui se traduit par une synthèse d'ARNm. Ces derniers sont ensuite transférés dans le cytoplasme pour y être traduits en protéines spécifiques qui permettent la réponse de l'organe cible à l'incitation hormonale.

Récapitulatif

HORMONES PEPTIDIQUES (POLYMERES D'ACIDES AMINES)	HORMONES AMINEES (DERIVEES DE LA TYROSINE)		HORMONES STEROÏDES (DERIVEES DU CHOLESTEROL)
Insuline, Glucagon Hormones hypothalamo-hypophysaires	Catécholamines (Adrénaline, Noradrénaline)	Hormones thyroïdiennes	Testostérone, Œstrogènes, Progestérone, Cortisol
Solubles dans l'eau		Insolubles dans l'eau	
Transport en solution dans le plasma		Transport liées à des protéines plasmatiques de transport (PPT)	
Ne pénètrent pas dans le cytoplasme		Pénètrent dans le cytoplasme	
Récepteurs membranaires		Récepteurs intracellulaires (cytosoliques ou nucléaires)	



Grandes lignes de l'action des hormones peptidiques et stéroïdes

IV- Homéostasie hormonale

L'une des fonctions majeures du système endocrinien consiste à maintenir la stabilité du milieu intérieur et ce en assurant à toute une série de paramètres une certaine valeur optimale face à des conditions externes très fluctuantes.

La production hormonale est en effet contrôlée de façon à ce que la concentration d'hormones produites convienne continuellement aux besoins et aux activités de l'organisme. Pour cela, l'organisme dispose de système de contrôle utilisant le principe de rétrocontrôle ou feed-back liant les rapports entre deux variables X et X' .

L'élévation de X entraîne une élévation de X' , qui en retour diminue X (effet rétroactif négatif), ou au contraire l'augmente (effet rétroactif positif).

Remarque

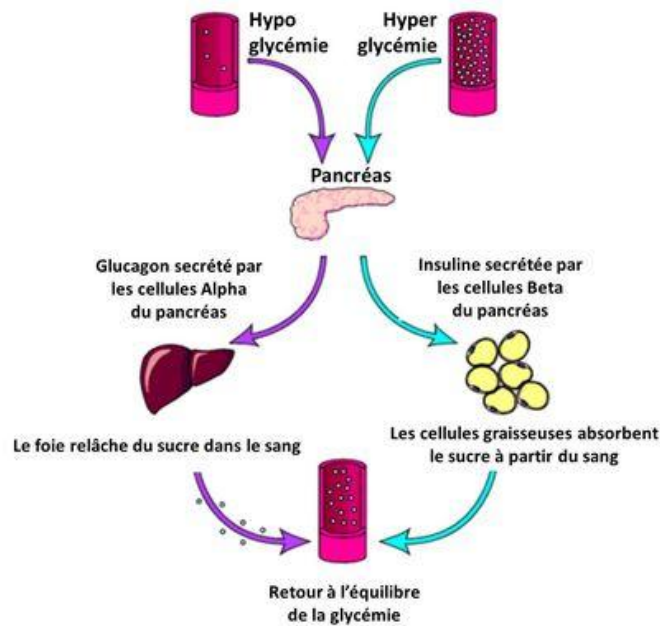
De nombreux mécanismes homéostatiques mis en jeu par le système endocrinien sont des mécanismes à effet rétroactifs négatifs.

- Le système le plus simple de rétrocontrôle négatif endocrinien est celui représenté par la boucle reliant étroitement la sécrétion hormonale et la variable extracellulaire sous l'influence de cette sécrétion. L'action hormonale sur les cellules cibles modifie le taux d'une substance dans le liquide extracellulaire. Cette modification régularise à son tour la libération de l'hormone par la glande.

L'une des caractéristiques majeures de ce type de système est l'absence de contrôle direct hypothalamique ou hypophysaire. Il agit en effet comme une boucle fermée, impliquant la glande endocrine et les cellules cibles. Néanmoins, d'autres interférences, de nature endocrinienne ou nerveuse, peuvent agir au niveau des composantes de cette boucle.

Ex. Le couple Insuline—Glycémie

L'ingestion de glucose provoque une augmentation de la glycémie qui amène la libération de l'insuline au niveau du pancréas. L'insuline libérée facilite l'entrée du glucose dans divers organes. La baisse de la glycémie qui en résulte s'accompagne d'une baisse de la sécrétion hormonale si bien qu'un équilibre tend à se maintenir.



Boucle de contrôle de l'homéostasie glycémique au niveau du corps

■ A un degré de complexité supplémentaire intervient l'hypothalamus avec la hiérarchie suivante :

Hypothalamus (H ou N) → Glande Endocrine → Cellules Cibles

Où l'hypothalamus contrôle l'activité de la glande endocrine dont la sécrétion affecte des cellules cibles. Ceci a pour conséquence la modification d'un constituant plasmatique à la base d'un **rétrocontrôle direct au niveau hypothalamique**

Ex. 1- Contrôle hypothalamique de la croissance

Hypothalamus (GH-RH) → Adénohypophyse (GH) → Cellules Cibles (croissance)

Le signal originel émanant de l'hypothalamus (GH-RH) est de nature hormonale. Le rétrocontrôle s'opère directement sur l'HPT via l'effet induit au niveau des cellules cibles (la croissance).

Ex. 2- Contrôle hypothalamique de la réabsorption rénale

Hypothalamus (ADH) → Neurohypophyse (ADH) → Rein (réabsorption de l'eau)

Le signal originel émanant de l'hypothalamus (ADH) est nerveux. Le rétrocontrôle s'opère directement sur l'HPT via l'effet induit par la réabsorption de l'eau.

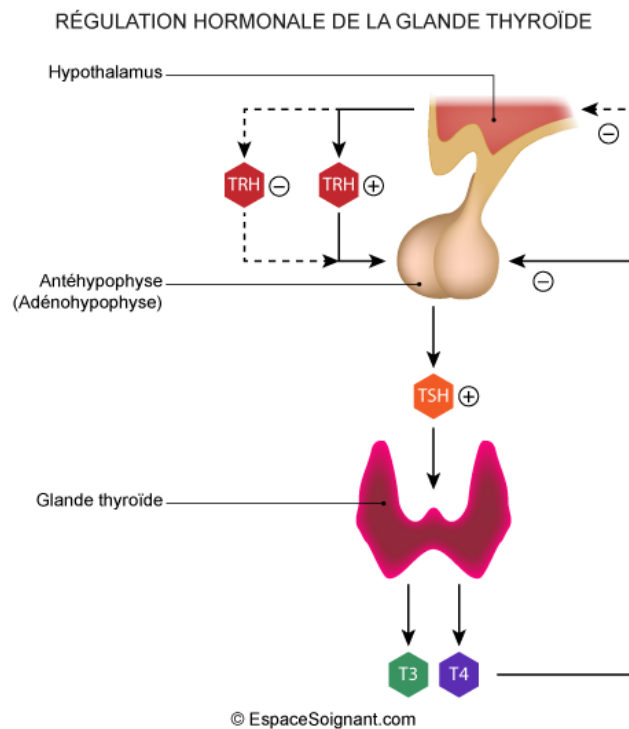
■ Le système de contrôle endocrinien le plus achevé est représenté par la hiérarchie suivante :

HPT (H) → Adénohypophyse → Glande Endocrine périphérique → Cellules Cibles

Dans ce système, l'activité de la glande périphérique est contrôlée par l'adénohypophyse dont la production hormonale est régulée à son tour par l'hypothalamus. L'effet rétroactif relie ici la **production hormonale de la glande endocrine périphérique à l'HPT et à l'adénohypophyse.**

Ex.- Contrôle hypothalamique de la sécrétion thyroïdienne

HPT (TRH) → AdénoHphyse (TSH) → Thyroïde (T3/T4) → C Cibles (effet physiologique)



Systeme de contrôle hypothalamo-hypophysaire de la sécrétion des hormones thyroïdiennes

Remarques

- Chacune des étapes de ce système de contrôle, y compris le signal initial originaire de l'HPT, implique une action exclusivement hormonale.
- L'effet rétroactif est exercé par le produit hormonal de la glande périphérique et non par les conséquences physiologiques qu'il induit suite à son action sur les cellules cibles.

V- Méthodologie endocrinienne

Quelques approches expérimentales et chimiques sont à la base des connaissances acquises sur la physiologie endocrinienne. On distingue essentiellement :

- 1-** L'ablation de la glande étudiée suivie de l'observation des conséquences ;
- 2-** L'administration, à l'animal opéré, d'extraits glandulaires de la glande excisée, ou de l'hormone synthétique pure, suivie de l'observation des effets provoqués. Ce procédé expérimental peut être également conduit sur un animal normal afin de voir les conséquences de la surcharge d'une hormone donnée sur la physiologie ;
- 3-** Analyse de la symptomatologie recueillie chez des sujets à pathologies endocriniennes (insuffisance fonctionnelle ou hyperactivité sécrétoire d'une glande endocrine) ;
- 4-** Dosage des concentrations hormonales (sang, urines) dans différentes circonstances physiologiques (puberté, grossesse, effort physique, vieillissement, ...etc.) ;
- 5-** Marquage des hormones et détermination de leurs sites d'actions ainsi de la cinétique de l'action hormonale.

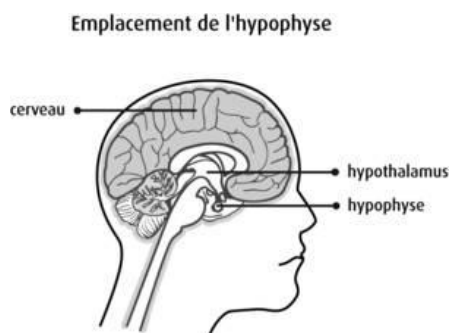
GENERALITES SUR L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

I- Introduction

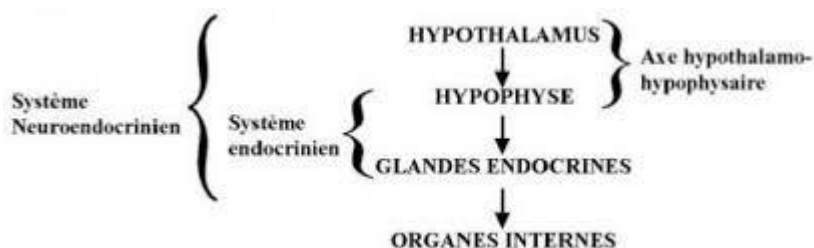
Le système nerveux central, dont l'hypothalamus, coordonne l'ensemble des activités des différents tissus et organes. Cette coordination met en jeu deux moyens :

- **Des signaux électriques (mode nerveux) ;**
- **Des messages chimiques (mode hormonal).**

Le cerveau, à travers l'HPT, n'envoie pas directement ses messages chimiques aux organes périphériques. Il commande l'activité physiologique au niveau de ces organes via une glande intermédiaire. L'hypophyse. La région hypothalamique, située à la base du cerveau, est donc le véritable cerveau endocrinien de l'organisme puisqu'elle commande la production hormonale de toutes les glandes endocrines du corps.

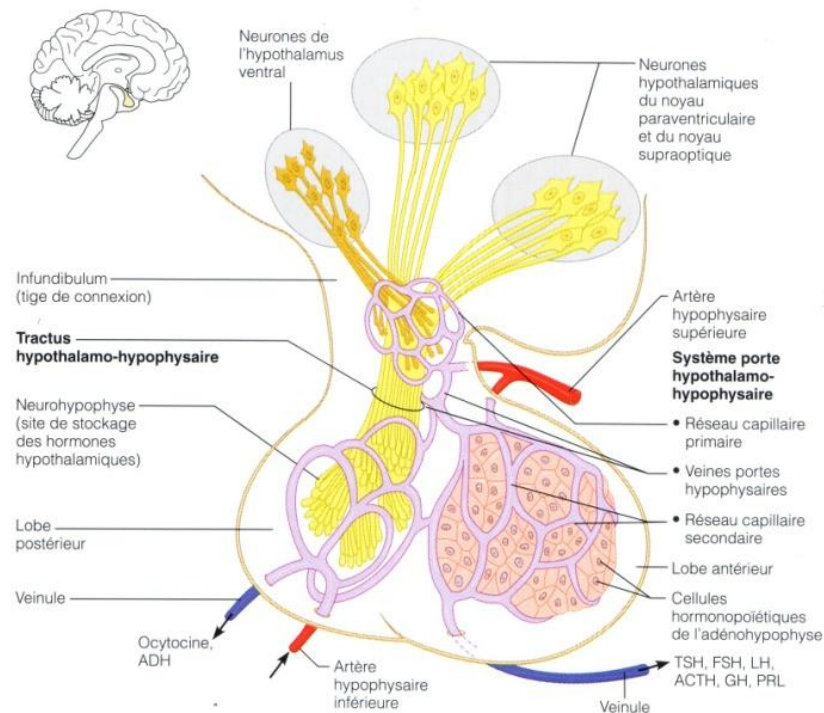


Emplacement de l'HPT et de l'hypophyse au niveau du Système Nerveux Central



Composantes du système endocrinien et celles du système neuroendocrinien

Le contrôle complet de l'HPT sur l'hypophyse s'exerce par l'intermédiaire d'hormones hypothalamiques, issues de deux systèmes neurosécrétoires : l'un est constitué par des neurones sécrétant la vasopressine et l'ocytocine qui agit directement sur les organes cibles, après avoir « traversé » la Neurohypophyse (hypophyse postérieure). Le deuxième système neurosécrétoire commande de façon constante et précise l'activité adénohypophysaire à travers des neurohormones appelées hormones hypophysiotropes. Ces dernières sont transportées aux cellules cibles adénohypophysaires par le **Système Porte Hypothalamo-Hypophysaire (SPHH)**. Cette partie de l'HPT, responsable de la sécrétion des hormones agissant au niveau de l'Adénohypophyse porte le nom de l'hypothalamus hypophysiotrope.



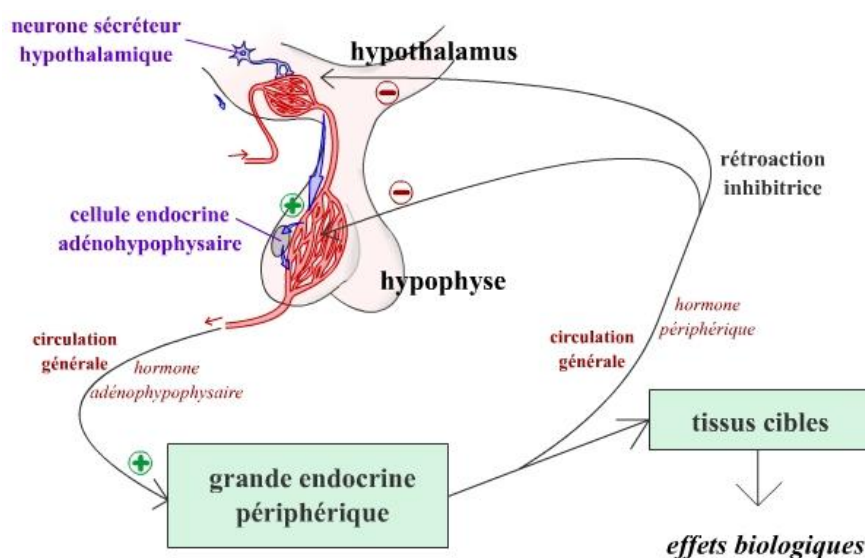
Organisation schématique des neurones au sein des NSO et NPV et leurs jonctions avec l'hypophyse

II- L'Hypothalamus hypophysiotrope

L'Hypothalamus constitue le centre d'intégration de très nombreuses fonctions vitales pour l'organisme (température du corps, pression sanguine, émotions, sommeil, ...etc.), mais une bonne partie de cette structure nerveuse joue un rôle purement endocrinien. Au sein de cette partie ont été individualisés un certain nombre de noyaux hypothalamiques formé chacun d'un groupement des corps cellulaires d'un ensemble de neurones sécréteurs.

Contrairement aux noyaux dont les neurohormones sont à destinée posthypophysaire, ceux de l'HPT hypophysiotrope (à destinée adénohypophysaire) sont peu individualisés et difficilement identifiables.

Les liaisons entre l'HPT hypophysiotrope et l'Adénohypophyse sont de type **neurovasculaire**. En effet, les produits de sécrétion hypophysiotropes cheminent le long des axones qui se dirigent vers l'Adénohypophyse puis gagnent le réseau vasculaire du SPHH, pour atteindre les cellules cibles dans l'Adénohypophyse. Ainsi, comme **l'HPT hypophysiotrope ne contient que des quantités minimales d'hormones**, le SPHH permet le cheminement de ces substances vers l'Adénohypophyse sans qu'elles subissent de dilution dans la circulation générale. Parmi ces hormones hypophysiotropes, on distingue **6 stimulantes** et **3 inhibitrices**.



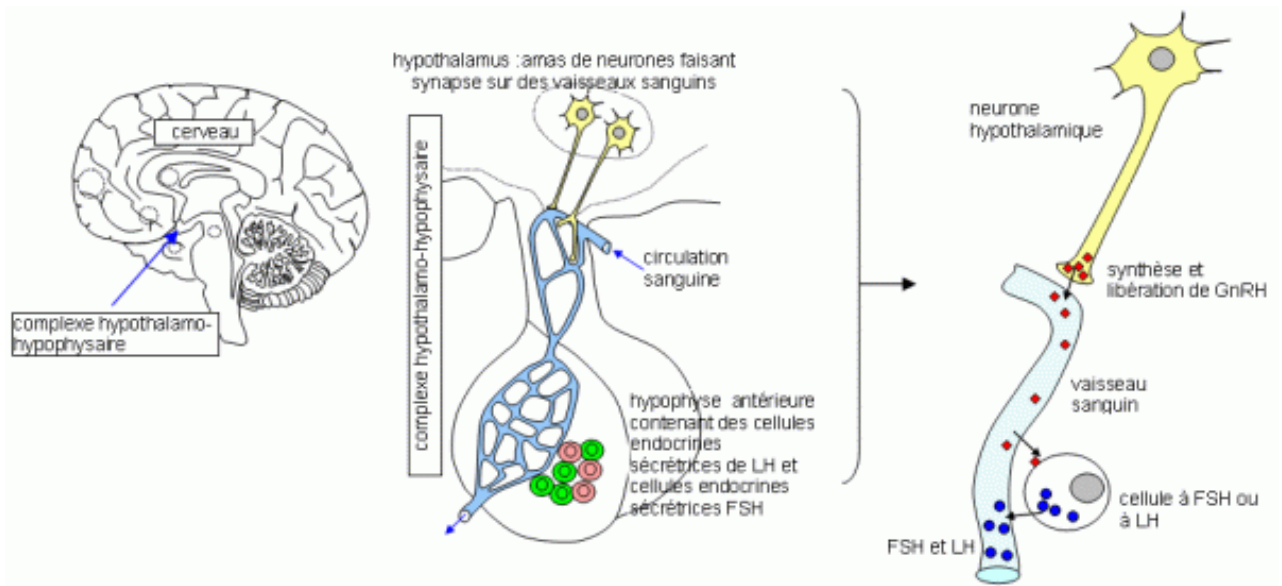
Cheminement et action des hormones hypophysiotropes et adénohypophysaires et boucle de contrôle de leur sécrétion

Les hormones hypophysiotropes :

■ **CRF** (*Corticotropin Releasing Factor*) : c'est un peptide de 41 a.a. par lequel l'HPT contrôle la synthèse et la sécrétion de l'**hormone corticotrope ACTH**. La fixation du CRF sur les cellules cibles corticotropes adénohypophysaires active l'Adényl Cyclase et induit une accumulation intracellulaire de l'AMPc. L'activité biologique du CRF est associée à sa portion C-terminale et la séquence minimale qui garde toute l'activité biologique est la séquence **CRF15-41**. Le CRF de rat a une structure identique à celle du CRF humain.

■ **TRH** (*Thyrotropin Releasing Hormone*) : C'est le facteur de libération de l'hormone **thyroestimulante** (ou **thyrotrophine**) **TSH**. Elle agit à des doses très faibles. Cette hormone reçoit des signaux stimulateurs en cas de baisse de température corporelle. Ceci est notamment le cas chez le nouveau-né qui manifeste une élévation du taux de la TRH et de la TSH dans les 30 minutes qui suivent la naissance. Cette réaction semble être due au refroidissement de l'organisme lors du passage de la vie intra-utérine à la vie aérienne. La TRH stimule la libération d'autres hormones adénohypophysaires (la prolactine, la FSH chez l'homme et la LH chez la femme au moment du pic lutéal).

■ **Le facteur de libération des hormones gonadotropes (GnRH) (ou LH-RH)** (*Gonadotropin Releasing Hormone*) : C'est un décapeptide qui stimule la sécrétion des **gonadostimulines**, la **FSH** et la **LH** (cette dernière est parfois dénommée **ICSH** (*Interstitial Cell Stimulating Hormone*) chez le mâle. Contrairement à ceux d'autres systèmes hypophysiotropes (comme le CRF, le TRH), les neurones producteurs de GnRH sont assez peu nombreux dans le cerveau des mammifères (**environ 800 chez la souris ; 2400 chez le babouin** (singe)).



Organisation schématique du système neurosécrétoire des hormones gonadotropes et de leur facteur hypothalamique de libération

La libération de la GnRH présente **un caractère pulsatile** où chaque pulsation, dont la durée est de quelques minutes, se reproduit à des intervalles de temps assez réguliers. Ce caractère pulsatile se répercute sur la sécrétion de la LH qui se manifeste également de manière pulsatile. Il existe ainsi un bon synchronisme entre les pulses de GnRH et ceux de la LH ; les premiers précédant ou accompagnant les seconds. De plus, les amplitudes des décharges sont généralement bien corrélées. Ainsi, chez des animaux déficients en GnRH, l'administration de la GnRH de façon pulsatile induit une sécrétion harmonieuse des gonadostimulines. En revanche, une perfusion continue en GnRH réduit, voire supprime leur sécrétion par l'adénohypophyse. Par ailleurs, la LH sécrétée sous l'impulsion de la GnRH semble provenir de deux pools constitués :

- L'un d'hormone LH stockée et rapidement mobilisable ;
- L'autre d'hormone LH néo synthétisée, dont la libération est plus tardive mais plus soutenue.

■ **Le facteur de libération de l'hormone de croissance (GRF) (*Growth hormone Releasing Factor*)** : c'est un polypeptide de 40 a.a. chez l'espèce humaine qui stimule la libération de **l'hormone de croissance (GH) (*Growth Hormone*)**. L'HPT contrôle également la sécrétion de la GH par un deuxième facteur, inhibiteur cette fois-ci, **la Somatostatine (SRIF) (*Somatotropin Release Inhibiting Factor*)**. En effet, chez le rat, l'injection d'anticorps anti-

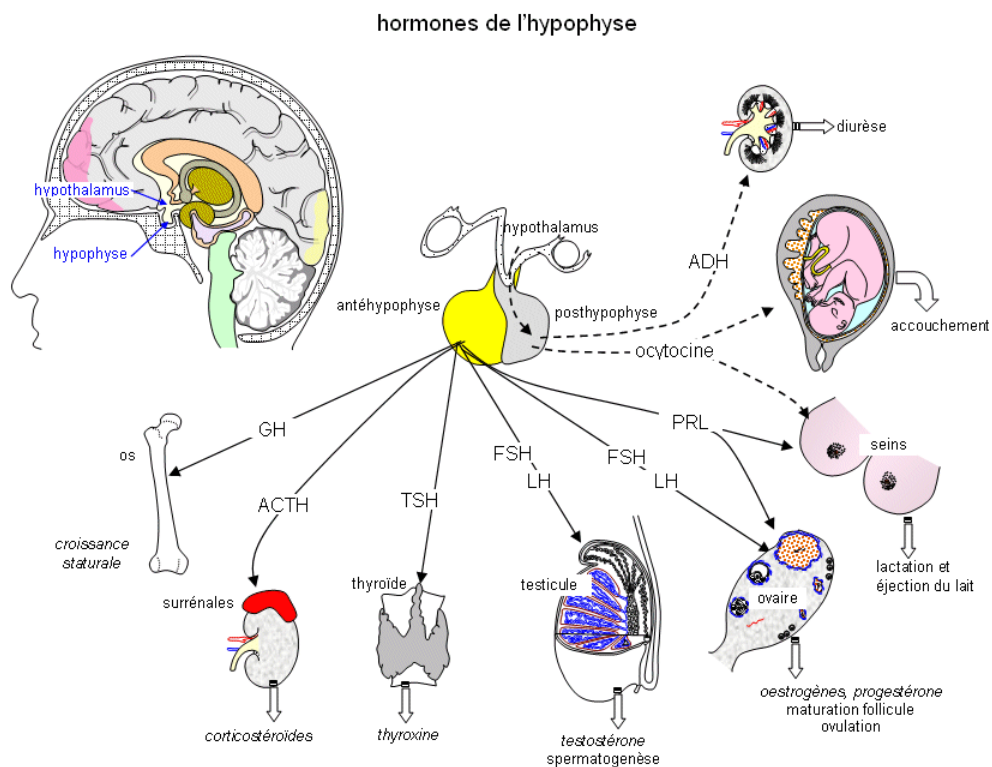
Somatostatine provoque une augmentation globale des niveaux plasmatiques de la GH (de 30 à 60 fois). Cependant, dans les conditions normales, le rythme de sécrétion de GH paraît être contrôlé par l'interaction complexe du GRF et du SRIF.

■ Pour l'hormone mélanotrope (MSH), deux peptides d'origine hypothalamique semblent intervenir dans le contrôle de sa sécrétion : le MRF (*MSH-Releasing Factor*) et le MIF (*MSH-Inhibiting Factor*). Ces deux peptides interviennent respectivement dans la stimulation et l'inhibition de la sécrétion de MSH.

■ Les facteurs de contrôle de la Prolactine (PRL) :

- Un facteur stimulant : PRF (*Prolactin Releasing Factor*) ;
- Un facteur Inhibiteur : PIF (*Prolactin Inhibiting Factor*).

Cependant, l'HPT exerce un effet principalement inhibiteur sur la sécrétion de la PRL. En effet, sur des cellules adénohypophysaires placées en culture (en absence de toute influence hypothalamique), on relève une augmentation importante du taux de sécrétion de la PRL, alors que la sécrétion de toutes les autres hormones adénohypophysaires se trouve inhibée.



Principaux sites d'action des hormones hypophysaires

III- La NeuroHypophyse

A- Anatomie

Les neurones hypothalamiques qui contrôlent la Neurohypophyse sont nettement de tailles supérieures à celles des neurones avoisinant. Ils présentent également une structure typique de cellules sécrétoires (RER abondant et AG très développé). Ces neurones, groupés en noyaux supra-optiques (**NSO**) et para ventriculaires (**NPV**), envoient des axones, **non myélinisés**, qui traversent l'éminence médiane et qui se terminent dans la Neurohypophyse. Cette dernière n'est donc qu'une partie anatomique d'un ensemble comprenant les NSO et les NPV, ainsi que le tractus neurohypophysaire formé par les axones issus de ces deux types de noyaux.

En plus des terminaisons neuro hypothalamiques, la Neurohypophyse comporte également des cellules étoilées appelées **cellules pituicytes**. Ces dernières jouent probablement un rôle de soutien aux terminaisons.

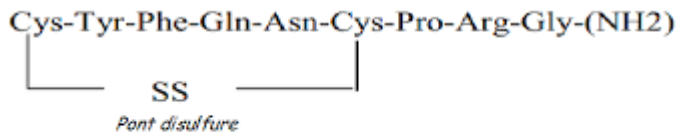
Les terminaisons neuroniques, situées au niveau de la Neurohypophyse contiennent des granules sécrétoires contenant **l'Ocytocine (OC)**, **la Vasopressine (ADH)** et des protéines qui leur sont associées, **les Neurophysines**. Le produit de sécrétion prend naissance au niveau des corps cellulaires hypothalamiques, chemine dans des vésicules le long des axones, pour être finalement stocké au niveau des terminaisons. Lors de stimuli appropriés, le contenu vésiculaire sera expulsé par exocytose, d'abord vers les capillaires, puis rejoint la circulation générale.

B-Structure chimique, synthèse et libération des hormones neurohypophysaires

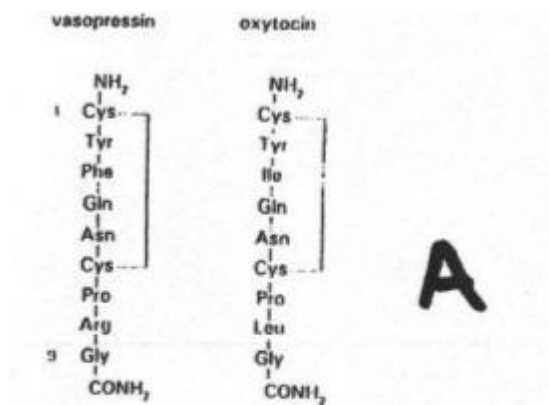
1- Structure chimique

L'OC et l'ADH sont des hormones neurohypophysaires communes à presque tous les mammifères. Leurs structures primaires sont par ailleurs très voisines. En revanche, les Neurophysines sont des protéines d'une 100aine d'a.a., dont le rôle est vraisemblablement

de lier et de faciliter le transport des hormones OC et ADH, depuis leur lieu de synthèse jusqu'à leur site d'action.



Vasopressine



Structure of vasopressin and oxytocin.

Tableau : Structure des hormones neurohypophysaires.

Structure chimique des hormones ADH et Ocytocine et emplacement des ponts disulfures

Cependant, il semble exister deux types de Neurophysines qui diffèrent par leur association préférentielle à telle ou à telle hormone :

- **La Neurophysine I** semble se lier d'une façon préférentielle à l'OC ;
- **La Neurophysine II** semble s'associer prioritairement à l'ADH.

Cette relation préférentielle ne semble pas être due à des différences au niveau des degrés d'affinité des molécules puisque **toutes les Neurophysines ont une affinité égale pour l'OC et pour l'ADH.**

2- Synthèse et libération

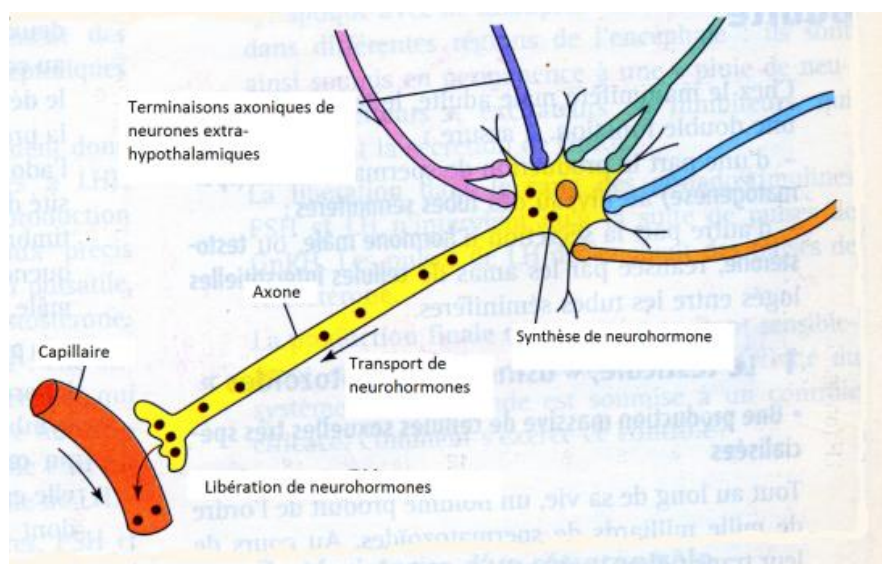
Aussi bien les hormones OC, ADH que les Neurophysines sont synthétisées dans les corps cellulaires des neurones des NSO et des NPV. De plus, elles peuvent être synthétisées dans les deux noyaux, mais dans des cellules distinctes.

Les molécules synthétisées sont emmagasinées dans des granules sécrétoires qui cheminent le long des axones vers les terminaisons nerveuses situées dans la Neurohypophyse.

Ex. Chez l'Homme, le délai de parcours entre le lieu de synthèse (noyaux hypothalamiques) et l'arrivée au niveau hypophysaire est d'une 12^{aine} d'heures.

La libération du contenu granulaire s'effectue par exocytose au niveau des terminaisons nerveuses de la Neurohypophyse. Cette libération prend naissance suite à certains stimuli qui atteignent les corps cellulaires des noyaux hypothalamiques. Des impulsions nerveuses sont alors générées et transmises le long des axones aux terminaisons nerveuses où a lieu la sécrétion.

Cependant, la libération des deux hormones est totalement indépendante. Elles sont en effet synthétisées dans des neurones différents. Chaque catégorie de neurones (sécrétant la même hormone) répond spécifiquement à des stimuli bien définis et dont la conséquence est la libération préférentielle de l'hormone en question.



Représentation schématique de la stimulation de la sécrétion des neurohormones au niveau hypothalamique

C- Effet hormonal et contrôle de la sécrétion

1- Hormone antidiurétique (ADH)

Comme l'indique son nom, le rôle majeur de l'ADH consiste à contrôler les pertes rénales en provoquant la réabsorption de l'eau au niveau des tubules rénaux. Ainsi, en modulant le niveau de réabsorption rénale via l'ADH, l'organisme permet le maintien constante de **la pression osmotique dans le plasma**, ou **Osmolarité Plasmatique (OP)**. Toute variation de l'OP sera automatiquement ajustée via la modulation de la sécrétion hormonale en ADH.

Cette boucle de contrôle met en jeu des **osmo-récepteurs** (cellules) situés au niveau hypothalamiques qui sont **sensibles à d'infimes variations de l'OP**. Ces récepteurs jaugent continuellement la pression osmotique sanguine peuvent, selon le besoin, modifier le niveau de stimulation qui émane des corps cellulaires des neurones à ADH et qui se propage à leurs terminaisons situées dans la Neurohypophyse. La quantité d'ADH libérée est proportionnelle à l'ampleur de cette stimulation.

Ainsi, une élévation de l'OP stimule les osmo-récepteurs. Ces derniers provoquent une augmentation de la libération de l'ADH. Ceci a pour conséquence une augmentation de la réabsorption d'eau au niveau des tubules rénaux, suivie, en retour, d'une baisse de l'OP. En revanche, une baisse de l'OP mobilise la même boucle de contrôle et provoque des conséquences inverses.

Remarque

La boucle de contrôle impliquant l'ADH ne suffit pas à elle seule à maintenir une OP quasi constante de l'organisme. Elle est en effet doublée par des mécanismes sensoriels induisant la sensation de soif, qui régulent les entrées digestives de l'eau.

Cas du diabète insipide

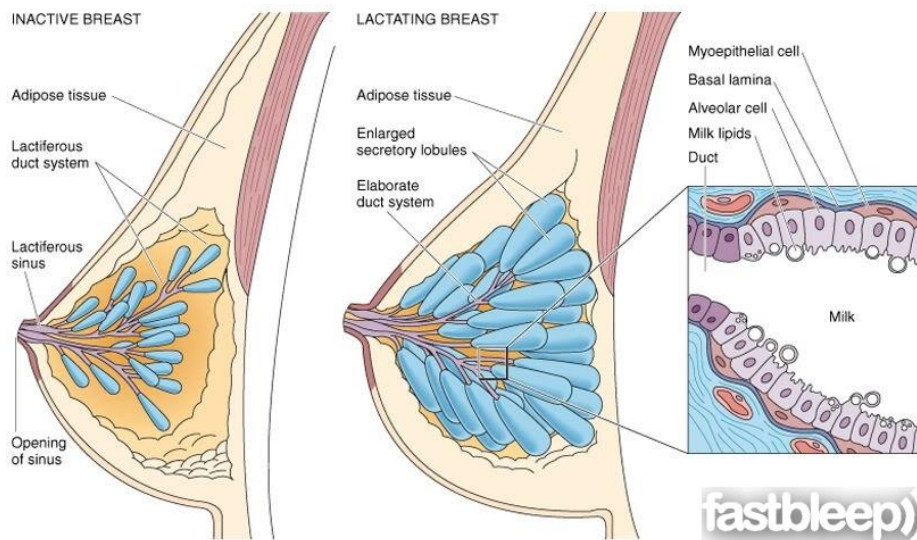
C'est une affection causée par le défaut de sécrétion de l'ADH. Elle a pour symptômes **une excrétion excessive d'urines (polyurie)** avec des volumes urinaires moyens de 5 à 10 litres/jour. En parallèle, et en absence d'ADH qui permet la réabsorption au niveau urinaire et la limitation des volumes perdus, les centres contrôlant la soif permettent une compensation continue via **une consommation accrue d'eau (polydipsie)**. Ceci a pour rôle le maintien d'une OP proche de la normale.

2- Ocytocine

Bien que le développement des glandes mammaires et la sécrétion du lait fassent intervenir plusieurs hormones (telles la GH, PRL, T4, œstrogènes et progestérone), **l'excrétion du lait**, quant à elle, est provoquée par l'action de l'hormone ocytocine.

L'OC a pour cibles **les cellules myo-épithéliales** bordant les parois des canaux lactifères. Ces parois se contractent sous l'action de l'hormone provoquant ainsi la poussée du lait vers l'extérieur.

La stimulation du mamelon lors d'une tétée est détectée au niveau de terminaisons sensorielles situées surtout autour du mamelon. L'information est alors transmise aux cellules hypothalamiques contenant l'OC, présentes au niveau des NSO et NPV, via une chaîne de plusieurs neurones et synapses. Ces cellules nerveuses émettent en réponse des impulsions nerveuses qui atteignent les terminaisons neurohypophysaires et qui provoquent une augmentation de la sécrétion de l'hormone. L'hormone ainsi libérée (OC) empreinte la circulation sanguine générale et atteint les cellules cibles au niveau des glandes mammaires où elles provoquent l'excrétion du lait.



Structure tissulaire d'un sein inactif et d'un sein allaitant avec détails au niveau d'un lobule sécrétoire

Remarque

Un autre rôle attribué à l'OC réside au niveau de son action sur **la contraction du muscle utérin**. Ce dernier devient en effet plus sensible à l'action de l'hormone en fin de grossesse, ce qui semble jouer un rôle dans le déclenchement du travail et de l'accouchement.



Schéma récapitulatif de l'action des hormones neurohypophysaires