

# Hormones : production, distribution, remplacement

Dans le cycle de fonctionnement des hormones : qqe chose difficile le transport des hormones.

- Les hormones sont **hydrophiles ou lipophiles** : leurs propriétés, mode de sécrétion, mode d'action et de transport en dépendent
- **Opothérapie substitutive** (opothérapie = extrait de glande pour remplacer la fonction endocrine ; aujourd'hui on utilise ces hormones ou on les purifie = résultat plus homogène) : toujours possible mais soumise aux propriétés chimiques et à la durée de vie des hormones.
- **Transport des hormones** : solubilisation et protection...mais aussi ajustement fin de la biodisponibilité.

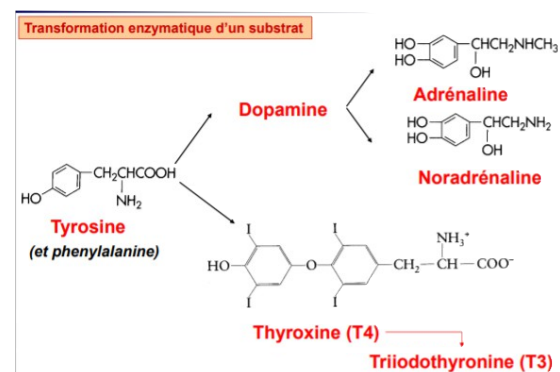
On peut quasiment tout le temps remplacer les hormones. Le système hormonal est toujours régulé par des boucles de rétrocontrôle. Le stockage des hormones lipophiles se fait uniquement sous forme de **précurseurs** (ho thyroïdienne = colloïdes qui les contient) et les hydrophiles sous forme de **granules de sécrétions**.

<b>Propriétés des principaux types d'hormones</b>				
	<b>Hormones Lipophiles</b>		<b>Hormones Hydrophiles</b>	
Caractéristiques	<b>Stéroïdes</b>	<b>Iodothyronines</b>	<b>Peptides et protéines</b>	<b>Catécholamines</b>
Rétrocontrôle sa synthèse	Oui	Oui	Oui	Oui
Mise en réserve de l'hormone	Nulle à très faible	Importante (stock pour 1 mois)	Faible à moyenne (quelques heures à 1 jour)	Plusieurs jours (medullo-Surrénale)
Mécanisme de Sécrétion	Diffusion à travers la membrane plasmique	Protéolyse de Thyroglobuline + diffusion	Exocytose des vésicules Sécrétoires	Exocytose des vésicules Sécrétoires
Protéines de transport	Oui	Oui	Non / rare (ex : GH)	Non
Demi-vie plasmatique	Heures	Jours	Minutes à heures	Secondes
Récepteurs	Noyau et/ou cytosol	Noyau	Trans-membranaire	Trans-membranaire
Mécanisme D'action	Stimulation/inhibition de la transcription par le complexe récepteur-hormone	Stimulation/inhibition de la transcription par le complexe récepteur-hormone	Amplification cytosolique par seconds messagers ou activité tyrosine-kinase	Amplification cytosolique par seconds messagers ou modification du potentiel de membrane
Durée d'action	Heures à jours	Jours	Minutes à heures	

## 1 LES HORMONES DE TYPE AMINES :

Soit des hormones synthétisés à partir du **même précurseur : la tyrosine** qui donne la familles des **catécholamine** (hydrophiles) ou des **iodothyronine** (hydrophobes) selon la voie enclenchée.

- **Catécholamine** (très hydrophiles, souvent des neuromédiateurs) : la tyrosine va donner de la **dopamine** puis de l'**adrénaline** et de la **noradrénaline**.
- **Iodothyronine** : la tyrosine s'associe et s'iode pour donner des hormones hydrophobes **T4** et **T3** ( chiffre = nombre de mol d'iode ). On peut les administrer par voie orale, durée de vie très courte (surtout T4). T3 est la forme biologiquement active, obtenu à partir de la thyroïde ou en T4 avec l'aide d'une 5'MDI.



⚠ **Les hormones amines + stéroïdes ne sont pas codées par un gène car issues d'une synthèse enzymatique.** Les pb de cette synthèse peuvent être la cause de défaillance hormonales dû à des **défaillances d'enzymes** : Quand on a une mutation, en amont : précurseur qui s'accumule et en aval : manque du stéroïde en question.

Pathologies : hypo ou hyperthyroïdie qui sont des maladies graves

## 2 SYNTHÈSE DES HORMONES THYROÏDIENNES :

La cellule doit extraire l'iodure (oligo élément, présent à **très très faible** quantité dans l'organisme) de l'environnement interstitiel, apporté via l'alimentation :

1. Pompage de l'iodure au pôle baso latéral des cellules épithéliales de la glande thyroïdienne via **transport actif secondaire symport sodium-iodure**. Concentration d'un facteur 50 de l'iode dans la cellule thyroïdienne, puis fuite de l'iodure via un canal au pôle apical (via gradient de concentration) dans le **colloïde**. (« on capte on concentre et on transfère l'iodure »)

2. Fabrication de la molécule dans laquelle vont se structurer les molécules d'H thyroïdienne : la **thyroglobuline** (grosse molécule). Cette thyroglobuline, une fois formée, est transférée grâce à une vésicule au pôle apical où il y aura accumulation de thyroglobuline : **colloïde** (structure amorphe).

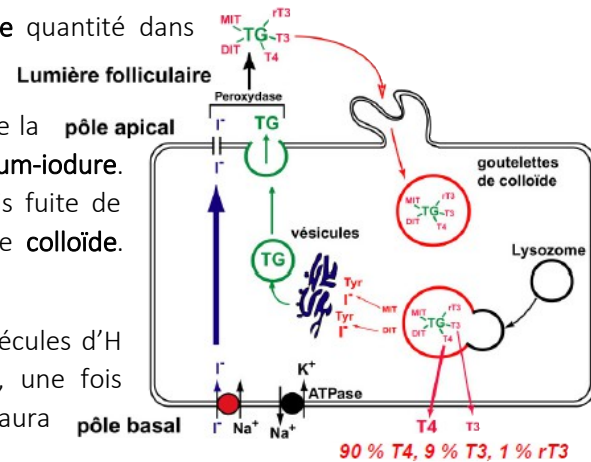
3. Dans les vésicules, on aura le transfert de l'iodure sur la thyroglobuline : association des résidus tyrosine via des peroxydases.

→ RQ : tout ceci se passe dans la lumière de la vésicule thyroïdienne, donc **en dehors de la cellule**

4. la cellule thyroïdienne va envoyer des prolongements cytoplasmiques englobant ainsi la vésicule de TG, et va la rapatrier dans le cytosol. Elle y sera digérée par un **lysosome** (phagolysosome) permettant de digérer la TG en libérant des **AA**, des molécules de **iodures seules** (ne servent à rien) et des **dimères de tyrosine iodée** : les **hormones thyroïdiennes**.

T4 et T3 vont diffuser et passer via le pôle baso-latéral dans l'environnement cellulaire où elles seront prises en charge par des **molécules de transport** (plusieurs types pour les préserver de la cristallisation)

RQ = rT3 biologiquement inactive.



### 2.1 ORTHOTHÉRAPIE : SUBSTITUTION HORMONALE

#### 2.1.1 Catécholamine :

- **Demi-vie très brève** (qlq secondes) et **forte dégradation hépatique** (impossible de les donner en voie orale) : administration **parentérale** (réanimation mais cas extrême) ou **transmuqueuse**.
- Attention à la diffusion systémique (risque de HTA) !
- Formes transformées pour passage par voie orale (méthylation = pseudoéphédrine) : décongestionnant des muqueuses mais **effets systémique qui peuvent être graves** (infarctus)

#### 2.1.2 Hormones thyroïdiennes :

- **Absorption intestinale aisée** et **demi-vie longue** : administration quotidienne d'une dose de **thyroxine** (T4 en général, parfois T3)
- ➔ Très facile de remplacer, voie orale. Mais l'équilibre des dosages n'est pas facile

### 3 LES HORMONES PROTÉIQUES ET PEPTIDIQUES :

Leurs tailles varient bcp ex : TRH 3AA et PRL (demi vie courte) : 199 AA et GH (demi vie longue) = 191 AA ; TSH, LH, FSH = hétéro-dimères

Leurs mutations (que pour les protéines) peuvent avoir des conséquences très importantes.

Répondent aux caractéristiques de protéines hydrophiles.

**Insuline** : durée de vie de 10/15min. Hormone rapidement active. Au deb : hormone très longue peu active (pro insuline = boucle avec deux ponts disulfures) puis au fur et à mesure qu'elle est clivée par une peptidase (maturation) son action augmente (insuline + peptide C que l'on dosait avant).

### 4 OPOTHÉRAPIES / SUBSTITUTION HORMONALES :

#### 4.1 PROTÉINES ET AA :

Voie **parentérale** = évite le tube digestif, pour les H digestibles. **Injection sous cutanée** ++, mais aussi intraveineuse, intramusculaire (réanimation ++). Parfois voie transmuqueuse si petite taille (sublinguale (-) ou nasale ++)).

Ex : **ADH** ou ABP = hormone antidiurétique, avant on utilisait en inhalable (arginine vasopressine) : seule une forme transformée pour être moins digestible (**desmopressine\***) est utilisable, permettant ainsi une administration par voie orale et 1 fois par jour.

\*Desmopressine = 1<sup>er</sup> aa désaminé et une d-Arginine remplace la L-Arginine.

#### 4.2 LES HORMONES STÉROÏDES :

⚠ Problèmes proviennent uniquement des mutations des enzymes qui le produisent, puisqu'elles ne sont pas codées directement par nos gènes.

La Vit D est un dérivé du cholestérol, avec de nombreuses transformations dans l'organisme (hydroxylation en 25 et 1alpha). Elle provient de l'**alimentation** (animaux ou céréales)

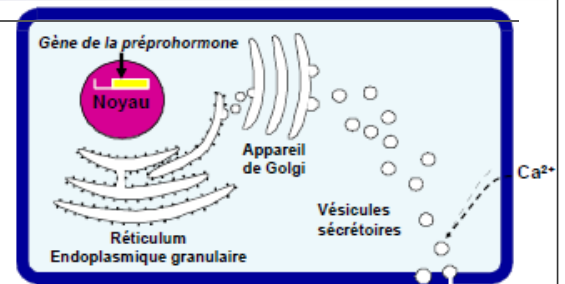
→ **ergocalciphérol** ou bien de la **photosynthèse** via nos **kératinocytes** + rayons UVB → **cholécalficérol**

**RQ** : les gens avec la peau très foncée ont une capacité de synthèse de VIT D beaucoup plus faible car la mélatonine fait office de filtre UV

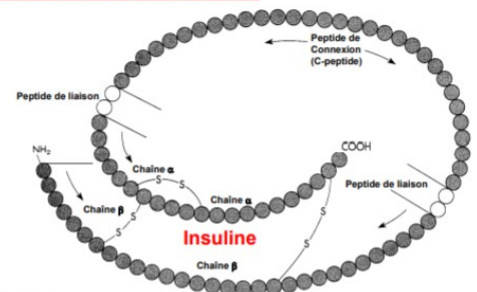
Le cholécalficérol/ ergocalciphérol sont des **précurseurs** de vitamine : **pas actifs** mais **stockable dans les adipocytes** : si rupture d'approvisionnement, on mobilise la forme que l'on a stocké.

Ces précurseurs vont atteindre le foie et subir **hydroxylation** sur le C25 : forme toujours physiologiquement inactive, va jusqu'au **rein** qui va l'hydroxyler sur **C1** (mitochondries) : on obtiendra donc une forme di-hydroxylée : 1-25 (OH)<sub>2</sub> D3 = **calcitriol**, forme **biologiquement active**, qui se dégrade par hydroxylation sur le C24 (toujours via le rein) et devient 24-25 (OH)<sub>2</sub> D (si excédant de 25 (OH)<sub>2</sub> D) ou 1-24-25 (OH)<sub>3</sub> D, physiologiquement inactives.

#### Synthèse et sécrétion des hormones peptidiques

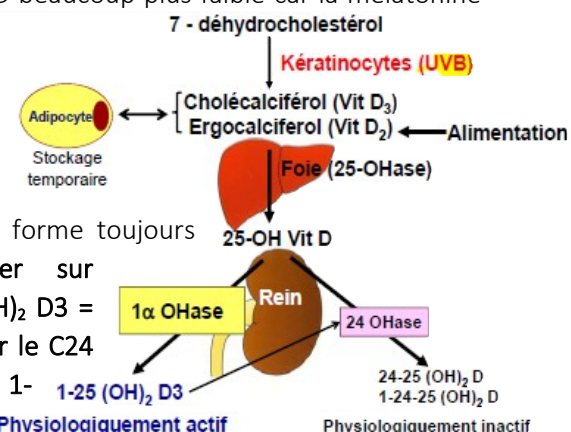
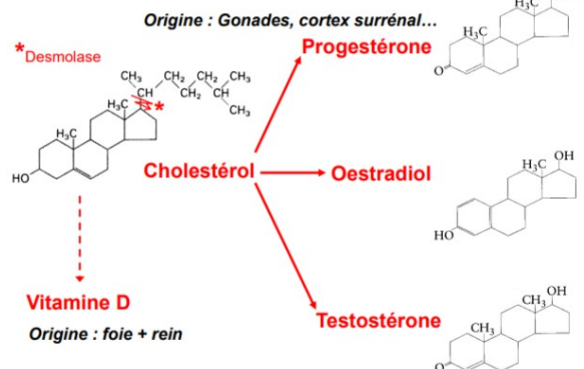


ÉVÉNEMENTS : TRANSCRIPTION-TRADUCTION D'UN GÈNE DÉDIÉ



TRH : 3 AA  
GH : 191 AA et PRL : 199 AA  
TSH, LH, FSH : hétéro-dimères

#### Transformation enzymatique d'un substrat



L'insuffisance rénale aboutit à un pb osseux (**ostéomalacie**) car pas de transformation de la vit D qui n'est jamais activé (maintenant on a des solutions)

#### 4.2.1 VIT D :

- Absorption intestinale aisée et **fort effet de premier passage qui favorise l'anabolisme** (hydroxylation en 25). **Stockage** de la forme précurseur dans le **tissu adipeux** (1 ampoule/dose tous les 1 à 3 mois). Ne redoute pas le passage hépatique, on peut l'administrer par voie orale.
- Forme active (**calcitriol**) administrable sans problème : effet **puissant ++** et demi vie inférieure à 12h = donner 2 fois par jour chez les gens dont l'activité alpha hydroxylase est défaillante (pb rénaux).

→ LA VIT D EST A RISQUE DE SURDOSAGE → DANGEREUX !!

#### 4.2.2 Stéroïde sexuels

- Absorption par **voie orale** : absorption intestinale aisée (œstrogène, testo, progestérone) mais **fort effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique** (destructions massive) pour l'œstrogène : on donne des doses massives de l'hormone pour dépasser cette action de dégradation du foie, mais cela exposait à des **cancers/ dysfonctionnement du foie** donc pas ouf = on est donc obligé de les modifier (méthylations).
- Administration **transcutanée** = **pommade** (maintenant fabrication petites pastilles → chargées en molécules d'œstradiol pendant deux à trois jours la dose se diffuse), **implants** (œstradiol qui diffuse par dose continue permanente) ou **transformations** (méthylations : modifier chimiquement la molécule d'intérêt, ici l'œstradiol, pour qu'elle ait le même effet mais des propriétés différentes, ici plus faible métabolisme hépatique, ½ vie plus longue. C'est ce procédé qui est utilisé pour les pilules de contraception).

## 5 TRANSPORT DES HORMONES :

---

### 5.1 PEPTIDES , PROTÉINES CATÉCHOLAMINES :

Exocytose de **vésicules sécrétoires** (Ca dépendant et stimulé par AMPc)

Libres dans plasma sauf les hormones de l'axe somatotrope = **axe de la croissance** (GH, IGF-1) dont la demi-vie est ainsi allongée.

Pourquoi ? pcq sinon la GH aurait pas eu une demi-vie très longue or on a besoin d'une grande imprégnation lors de la croissance. Pour l'IGF1 car elle peut rester dans les tissus grâce à une protéine porteuse et lorsque l'on a besoin (blessure, lésion) elle peut exercer son action paracrine en se libérant = stimulation en collagène et réparation des cellules. → Très bonne solubilité.

*Attention : la circulation de fragments de dégradation peut poser des pb de dosage (ex : PTH = parathormone dont on dosait la partie Cterm qui n'était pas représentative (pas tjrs active) maintenant on dose la forme bio active = Nterm et Cterm)*

### 5.2 STÉROÏDES ET HORMONES THYROÏDIENNES :

**Stéroïdes** : diffusion simple post synthèse : réponse post stimulation reflète la capacité de synthèse (utilisé en diagnostique pas utilisable pour les protéines ou thyroïde car on peut en stocker donc on ne sait pas si on libère du stock ou des molécules nouvellement formée)

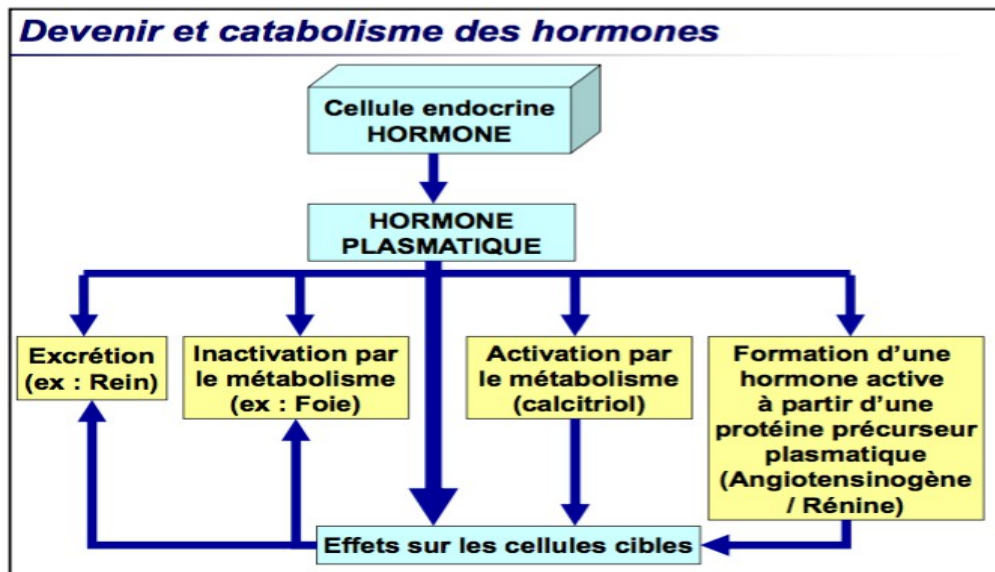
**Hormone thyroïdienne** : Stockage (pour palier à la rareté de l'iode dans l'alimentation) de la thyroglobuline iodée dans le colloïde (**3-4 semaines**) puis diffusion simple après digestion des phagolysosomes. **Hormones thyroïdiennes est donc stockée sous forme de précurseur.**

**Les deux : hydrophobes**, nécessitent un **transport** partiel par une protéine plasmatique vectrice qui peut les stabiliser (Binding protein)

- **spécifique** (ex : TBG pour la T4, VDBP spécifique pour Vit D sinon hydroxylation anormale)
- **non spécifique** (albumine pour H.sexuelles et un peu vit D et cortisol).

Liaison à la BP d'autant **plus importante qu'hydrophobe** (T4 liée à 99,96% et T3 liée à 99,6% donc que 0,4% de libre) ce qui allonge la demi-vie ( T4= 6jours et T3= 24h).`

!! Seule la forme libre est active!!



#### Cas particuliers : Angiotensine 2

La forme envoyée dans le plasma est son précurseur = **l'angiotensinogène**, qui n'a **aucune activité biologique**. Pour donner de l'angiotensine, il faut que le rein sécrète de la **rénine** qui ira se coupler et cliver avec l'angiotensinogène et former la forme active de **l'angiotensine 2**, qui sera après action inactivé par les voies classiques.

La plupart du temps, on retrouve le trajet vertical.