

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Mostafa Benboulaïd Batna2

Faculté de Médecine

Département de médecine



GENERALITES SUR LES HORMONES

Cours destiné aux étudiants de 2ème année médecine

Année universitaire 2024-2025

Plan :

I/ Introduction

II/ système neuroendocrinien

III/ les différents types de communications intercellulaires

V/ Définition d 'une hormone

VI/La nature chimique des hormones

VII/Stimulation des hormones

VIII/ La classification des hormones

IX/ Transport des hormones dans le sang

X/ Récepteurs des hormones

XI/Types de récepteurs hormonaux

XII/Mécanismes physiopathologiques des endocrinopathies (de la signalisation).

I/Introduction

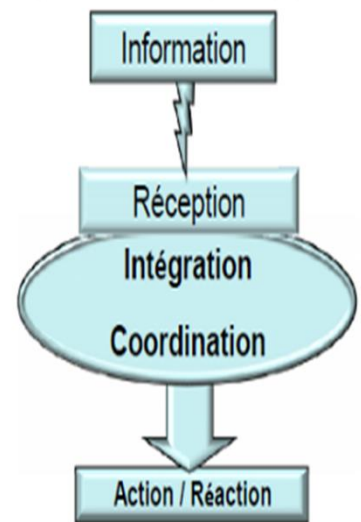
L'organisme a besoin d'être informé en permanence sur toutes les caractéristiques du milieu.

Objectif : Assurer les adaptations nécessaires pour y vivre.

Ceci entraîne l'existence de moyens de communications (émissions –réceptions) qui vont permettre d'agir et de réagir.

Ces mécanismes existent aussi bien au niveau d'une cellule qu'au niveau d'un organisme pluricellulaire.

- Chez les êtres vivants la transmission et l'intégration des informations s'effectue par voie nerveuse et chimique



Exemple :

Communication nerveuse

(1) émetteur : système somatodentritique du neurone (corps cellulaire)

(2) transmetteurs : axone + synapse

(3) récepteur : Cellule en contact avec la terminaison nerveuse.

L'information est caractérisée par :

- la fréquence du Potentiel d'action qui est généré au niveau du corps cellulaire
- la concentration du neuromédiateur qui est libéré au niveau de la synapse.

Conclusion : C'est un système de communication privé qui fonctionne en modulation de fréquence (au niveau de l'axone) et en modulation d'amplitude (au niveau de la synapse).

Communication hormonale

(1) émetteur : Cellule endocrine (Glande)

(2) transmetteurs : sang circulant.

(3) récepteur : Cellules cibles (cellules possédant des récepteurs spécifiques à l'hormone).

- Information : c'est la concentration de l'hormone

Conclusion : C'est un système de communication public parce qu'il s'effectue par voie sanguine. Il va faire circuler des hormones dans l'organisme et il fonctionne en modulation d'amplitude

II / Système neuroendocrinien

Les deux systèmes endocrinien et nerveux interviennent dans le maintien relativement constant du milieu intérieur (l'homéostasie).

L'homéostasie est la faculté que possède un organisme de maintenir les équilibres de son milieu intérieur de façon stable et indépendante des fluctuations du milieu extérieur.

Maintien de l'homéostasie par :

- Système endocrinien (hormonal) :

_ Sécrétion d'hormones dans le sang

_ Action lente mais soutenue (durable)

_ Action à distance.

- Système nerveux :

_ Influx nerveux

_ Action rapide, mais brève

_ Action locale

**Les deux systèmes interagissent l'un sur l'autre
= Système neuro-endocrinien**

Le Système endocrinien assure la transmission de messages par le biais de substances chimiques appelées hormones.

Il assure trois grandes fonctions :

- il maintient l'équilibre des fonctions internes du corps humain
- répond adéquatement aux stimuli internes et externes
- gère-le développement du stade embryonnaire à l'âge adulte.

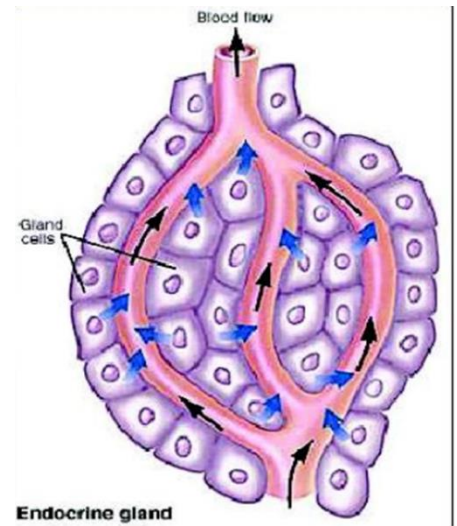
III/ Glandes

1. Glandes endocrines

ce sont glandes qui déverse leurs produits de sécrétion dans le sang (sécrétion interne).

Les glandes endocrines (cellule ou groupe de cellule) suite à une stimulation, sécrètent par exocytose leurs produits (les hormones) dans l'espace interstitiel (milieu extracellulaire = milieu intérieur) qui entoure les cellules sécrétrices (et non dans des canaux).

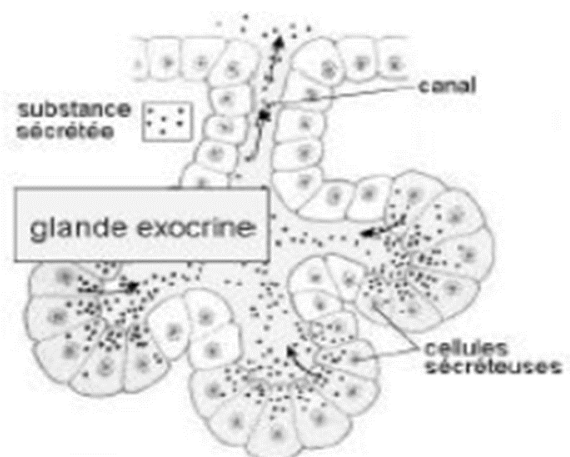
Les sécrétions diffusent ensuite dans des capillaires sanguins et sont transportées par le sang. Les glandes endocrines constituent un système de communication entre les différentes cellules organiques leur permettant de coordonner leurs actions en vue du maintien de l'homéostasie ; de leur croissance et leur développement.



2. Glandes exocrines

Les glandes exocrines sont en relation avec la surface de l'organisme (glande sudoripare, sébacée) ou la lumière d'un organe creux par l'intermédiaire d'un canal excréteur (pancréas, vésicule biliaire).

C'est par l'intermédiaire de ce canal excréteur que sera drainé le produit de la sécrétion glandulaire.



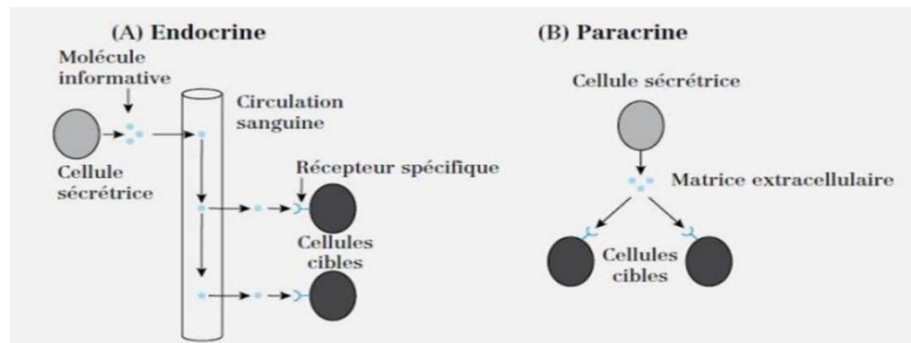
Cependant il existe des glandes exocrines situées dans l'épaisseur d'un épithélium de revêtement ; c'est le cas des glandes exocrines unicellulaires et des glandes exocrines de surface.

IV/ LES DIFFÉRENTS TYPES DE COMMUNICATIONS INTERCELLULAIRES

Mode de transmission du signal

1. Endocrine

C'est la mode de communication utilisant la circulation générale pour véhiculer l'hormone.

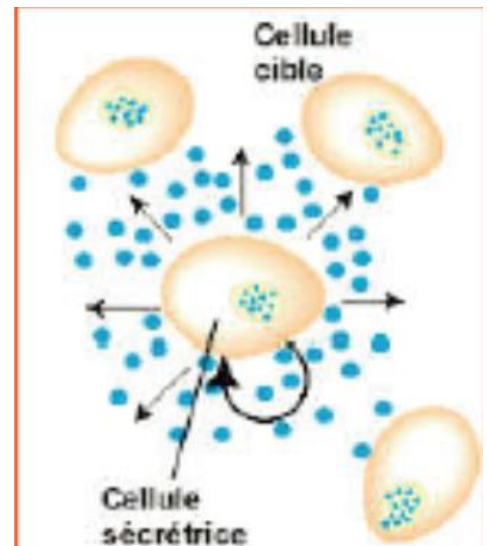
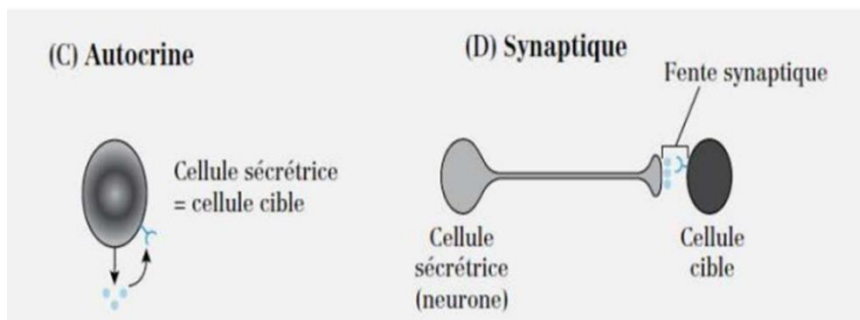


2. Paracrine

Ce mode utilise uniquement le milieu extra-cellulaire pour véhiculer l'hormone. Ex : les hormones de l'inflammation dans la paracrinie, les molécules sont sécrétées localement et modulent l'activité de cellules adjacentes au sein du même tissu (par exemple, le TNF produit par les macrophages activés dans la moelle osseuse stimule la synthèse d'ADN par les ostéoblastes voisins).

3. Autocrine

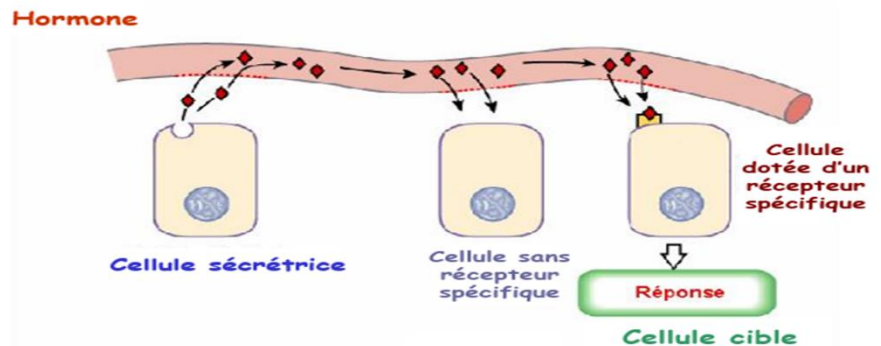
Dans l'autocrinie, les molécules de signalisation modifient l'activité de la cellule qui les a produites ou des cellules voisines de même type, réalisant ainsi une régulation en feed-back (ou rétro-action). Lymphocyte produisant des cytokines ou tumorigénèse.



V/ Définition d'une hormone

Hormone est donc une substance chimique, porteuse d'information:

- sécrétée en faible quantité par des tissus spécialisés (cellules endocrines)
- déversée directement dans le courant sanguin et transportée par le système vasculaire. Elle agit donc à distance.
- Elle agit sur des cellules spécifiques en produisant des effets spécifiques.
- Être chimiquement déterminée



VI/La nature chimique des hormones

- selon leur structure propre
 - les hormones polypeptidiques, c'est-à-dire formées de plusieurs acides aminés (éléments de base entrant dans la constitution d'une protéine) :c'est le cas de l'insuline ;
 - les hormones stéroïdes, provenant du cholestérol : c'est le cas du cortisol et de ses dérivés cortisone);
 - les hormones issues d'un seul acide aminé comme les hormones thyroïdiennes (T3 et T4)
- Selon leur type de fonction

Sur un plan plus général, il existe dans l'organisme un grand nombre d'hormones. Certaines ont des actions très **spécifiques** ou très **temporaires**, comme pour les hormones commandant respectivement la lactation ou les contractions de l'utérus, fonctionnant uniquement pendant la grossesse.

D'autres n'ont qu'un rôle indirect, en ordonnant elle-même la sécrétion d'une autre hormone ; il s'agit de toutes les hormones de commande sécrétées par la glande hypophyse, et tenant sous leur contrôle le cortisol, les hormones génitales, les hormones thyroïdiennes, etc

VII/Stimulation des hormones

Les hormones réagissent par rétro-inhibition, c'est à dire qu'un stimulus externe ou interne déclenche d'abord la sécrétion de l'hormone, puis l'augmentation de sa concentration inhibe sa propre libération tout en agissant sur les cellules-cibles. Le taux sanguin d'hormones varie donc très peu.

Les hormones sont actives même à dose très faible, leur durée d'action dépend de la rapidité de leur destruction (dans les cellules-cibles) ou de leur élimination par le rein ou le foie.

Les stimuli en cause peuvent être :

Hormonaux

- Hormones hypothalamiques agissant sur l'hypophyse.
- Hormones hypophysaires agissant sur les autres glandes endocrines.

Humoraux

- Variation de taux d'ions ou de nutriments (Ca^{++} et parathormone, glycémie et insuline...).

Nerveux

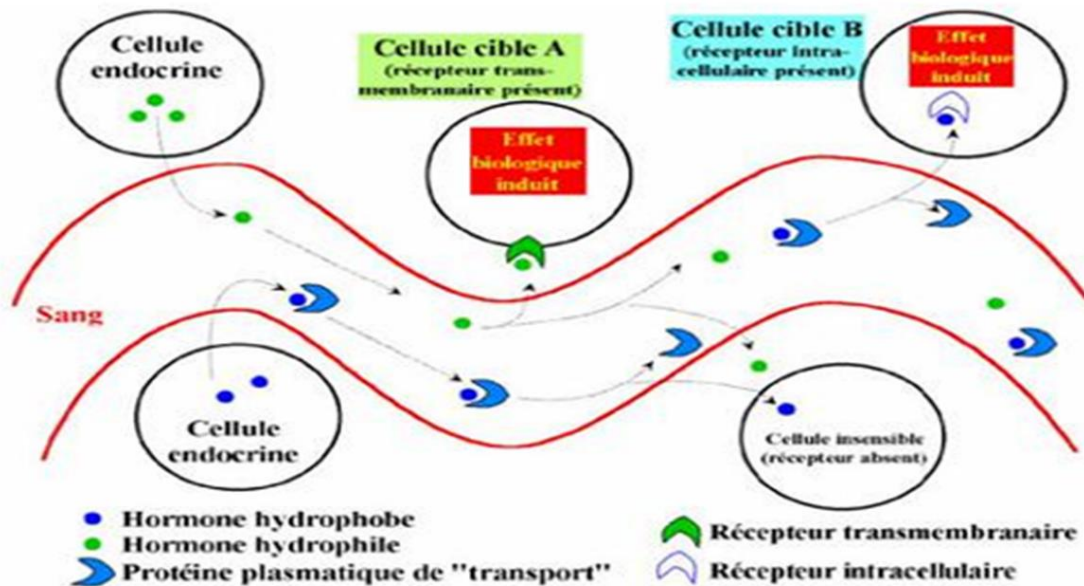
- Le système nerveux sympathique provoque la sécrétion d'adrénaline par les surrénales lors du stress.
- L'hypothalamus stimule la sécrétion d'hormones par l'hypophyse.

VIII/ La classification des hormones

1. À l'état libre (H. hydrophiles)
2. À l'état liée à des protéines de transport + une petite fraction libre (H. lipophiles)

On trouve en fait deux familles de molécules informatives à mode d'action différent :

- **Les molécules hydrophiles** : Quand il y a contact avec la membrane plasmique de la cellule cible, ces molécules ne rentrent pas ; elles ont besoin d'un système de reconnaissance capable de générer des effets dans la cellule pour provoquer l'effet biologique souhaité. Ex : peptides, catécholamines
- **Les molécules lipophiles** : Ces molécules rentrent plus facilement dans la cellule cible et vont agir rapidement sur la cible intracellulaire (récepteurs). Ex : Hormones thyroïdiennes, stéroïdes , Elles circulent dans le sang liées à une protéine de transport (albumine...)



IX/ Transport des hormones dans le sang

L'hormone sécrétée puis libérée dans la circulation sanguine circule généralement couplée à une protéine du sérum sanguin, appelée albumine ou globuline selon les cas, et qui va moduler et réguler son action.

C'est ainsi que l'on pourra, dans le dosage sanguin des hormones, distinguer la partie libre de la partie combinée, ces deux fractions n'ayant pas obligatoirement la même activité. Mais elle peut aussi être fixée, voire même sécrétée, par des éléments figurés du sang, telles que les plaquettes sanguines pour la sérotonine.

Les hormones plasmatiques sont libres ou bien liées par des liaisons de faible énergie à des protéines de transport

Rôle de ces protéines de transport :

- Protection contre la dégradation.
- Réservoir tampon.

- Facilite le transfert membranaire.

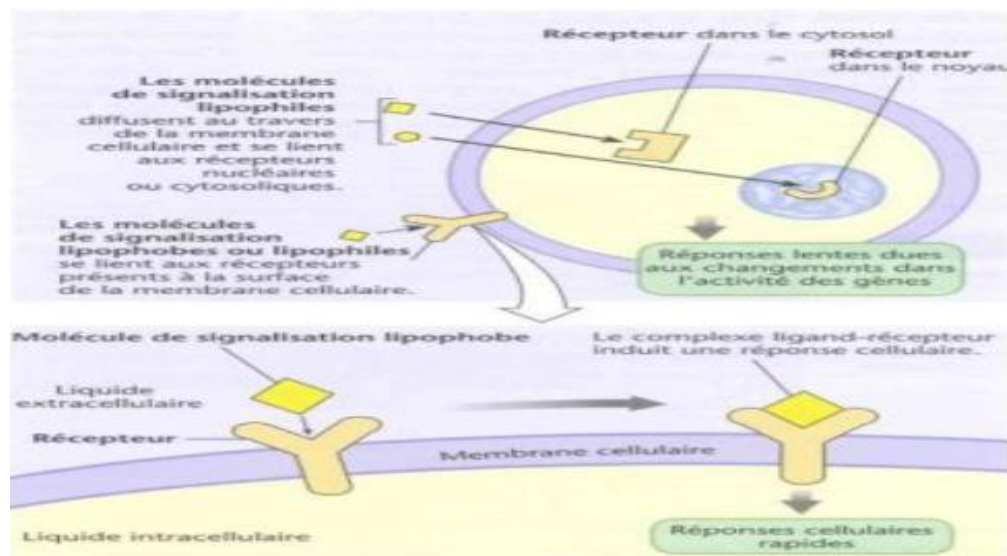
Protéines plasmatiques de transports	Hormone
Corticosteroid binding protein (CBG)	Glucocorticoïdes
Sex steroid binding protein (SBP)	Testostérone et Œstradiol
Thyroxine binding globulin (TBG)	T3, T4
Vitamin D binding protein (DBP)	25-OH-cholécalciférol
Growth hormone binding protein (GH BP)	GH
Insulin like growth factor binding protein (IGF BPs)	IGF-1 et IGF-2

X/ Récepteurs

Certaines cellules sont dites « cellules cibles ou effectrices », parce qu'elles possèdent des sites de liaison spécifique, de haute affinité « **les Récepteurs** », à l'hormone correspondante.

Ces récepteurs sont localisés à la surface d'une membrane cellulaire ou sont situés à l'intérieur de la cellule, dans le cytoplasme (récepteurs cytoplasmiques).

Cette interaction provoque les effets que les hormones exercent sur des cellules cibles et des organes.



XI/Types de récepteurs hormonaux

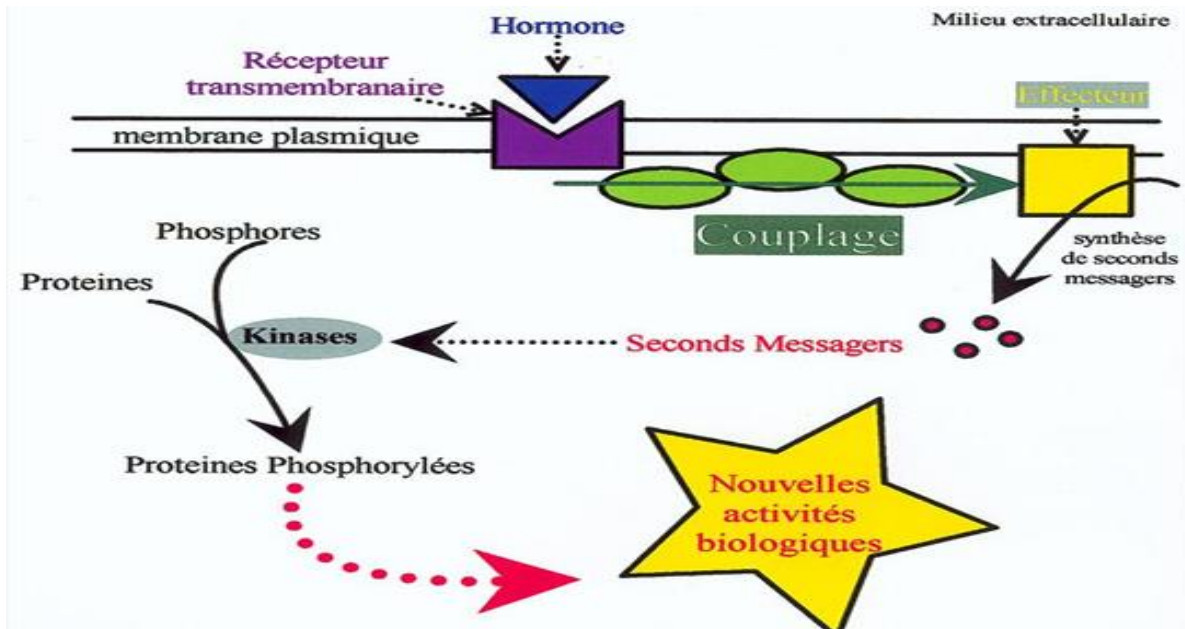
A/ Récepteurs membranaires

Le plus souvent, le récepteur est présent sur la membrane d'une cellule (**récepteur membranaire**) ; c'est le cas des récepteurs d'hormones peptidiques qui sont souvent des protéines transmembranaires de type récepteurs couplés aux protéines G, récepteur

sensoriel ou Récepteur ionotrope.

Ce type de récepteurs fonctionne généralement via un ou des intermédiaires intracellulaires (Messager secondaire)

1. Adénosine monophosphate cyclique ou AMP cyclique (AMPC)
2. L'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3)
3. Du calcium jouant un rôle de signal biochimique dans un système $[Ca^{2+}]$ – calmoduline



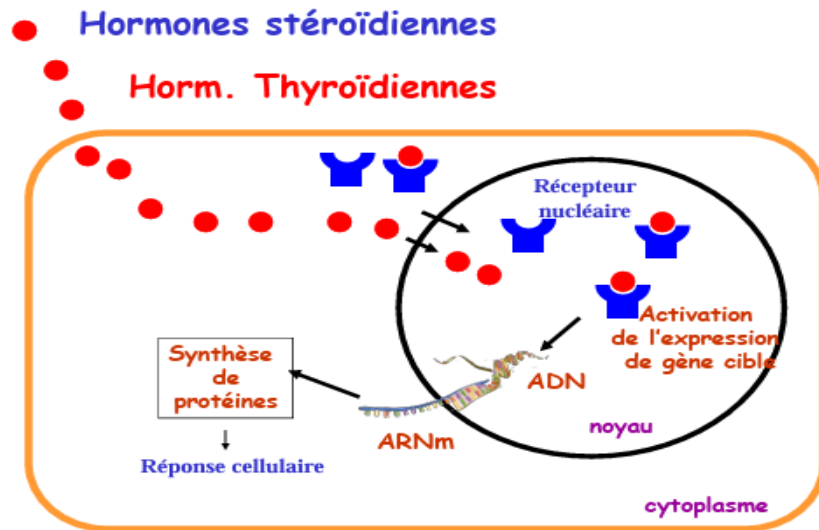
B/ Récepteurs intra cellulaire

Dans le cas des hormones stéroïdes, les récepteurs ne sont pas membranaires mais **intracellulaires** ; les hormones stéroïdes sont en effet liposolubles, ce qui leur permet de franchir la membrane plasmique par simple diffusion et d'agir dans la cellule en activant ou inhibant certains gènes.

Leurs éléments de réponse sont des séquences d'ADN (promoteurs).

Les récepteurs eux-mêmes sont dits doigts de zinc (ce sont de petits motifs structuraux situés dans certaines protéines et capable d'ordonner en complexe un ou plusieurs ions zinc pour stabiliser leurs plis

Ces récepteurs sont par exemple ceux des Glucocorticoides, d'œstrogènes, d'androgènes, d'hormone thyroïdienne (T3), du calcitriol (forme active de vitamine D) des rétinoïdes (vitamine A)

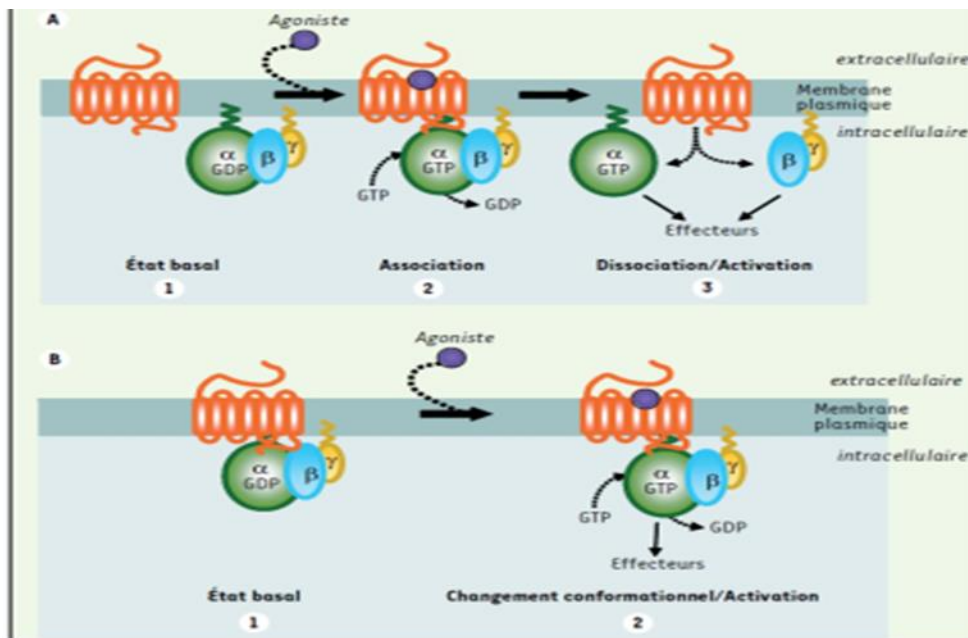


Récepteurs membranaires

Tous les récepteurs membranaires, à la surface des cellules, lient une molécule de signalisation extracellulaire et transmettent le message sous forme d'une ou plusieurs molécules de signalisation intracellulaire qui modifient le comportement de la cellule.

1/Récepteurs monomériques à 7 domaines transmembranaires

- Récepteurs couplés aux protéines G
- Caractérisé par une très grande diversité des sites de liaison et donc par la grande variété des agonistes capables d'activer ces récepteurs
- L'extrémité C terminale cytoplasmique et la partie N terminale dans l'espace extracellulaire
- L'extrémité N-terminale et les boucles extracellulaires forment le site de reconnaissance et de liaison pour l'agoniste
- L'extrémité C-terminale est située dans le cytoplasme, en relation avec le cytosquelette
- Les protéines G, localisées sur la face cytosolique de la membrane sont constituées de 3 sous-unités : alpha, bêta et gamma
- Le récepteur transmet l'information aux protéines-G intracellulaires, qui à leur tour activent ou inhibent des effecteurs intracellulaires.



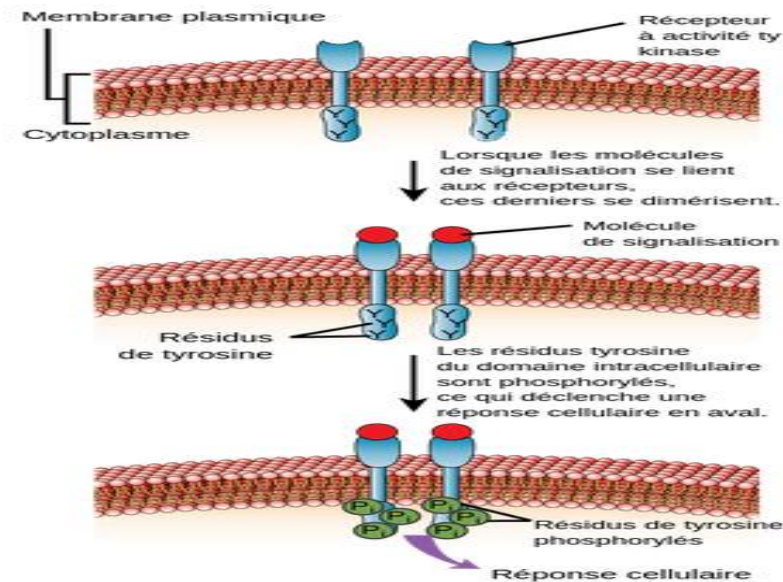
Modèle A à l'état basal, la protéine G se trouve sous forme d'un hétérotrimère composé des sous-unités $G\alpha\beta\gamma$ fortement associées entre elles et physiquement dissociées du récepteur (1). L'activation du récepteur par le ligand agoniste entraîne le couplage de la protéine $G\alpha\beta\gamma$ au récepteur avec pour conséquence, un échange GDP/GTP au niveau de la sous-unité $G\alpha$ (2). Cet échange entraîne la dissociation du récepteur et des sous-unités $G\alpha$ et $G\beta\gamma$ libres capables d'activer leurs effecteurs (3).

Modèle B à l'état basal, la protéine G hétérotrimérique est déjà associée au récepteur (1). La liaison d'un ligand agoniste induit un changement conformationnel du récepteur au sein du complexe préexistant entraînant l'activation de la protéine G, capables d'activer ces effecteurs

2/ Récepteurs à activité tyrosine-kinase

- Récepteurs des facteurs de croissance
- Ce sont des glycoprotéines transmembranaires
- Composées d'un domaine extracellulaire capable de fixer le ligand, un domaine transmembranaire permettant l'ancrage dans la membrane cellulaire et d'un domaine intracellulaire (cytoplasmique) qui renferme l'activité tyrosine kinase
- L'activité enzymatique des RTK est localisée dans le cytoplasme et permet le transfert du phosphate γ de l'ATP vers l'hydroxyle des tyrosines des protéines cibles et/ou du récepteur lui-même autophosphorylation
- Les RTK sont d'importants régulateurs de la communication intercellulaire cycle cellulaire, la migration cellulaire, le métabolisme, la croissance, la prolifération et la différenciation cellulaire
- Les RTK sont une famille de 58 récepteurs de surface cellulaire de type I comportant des caractéristiques structurales et fonctionnelles similaires.

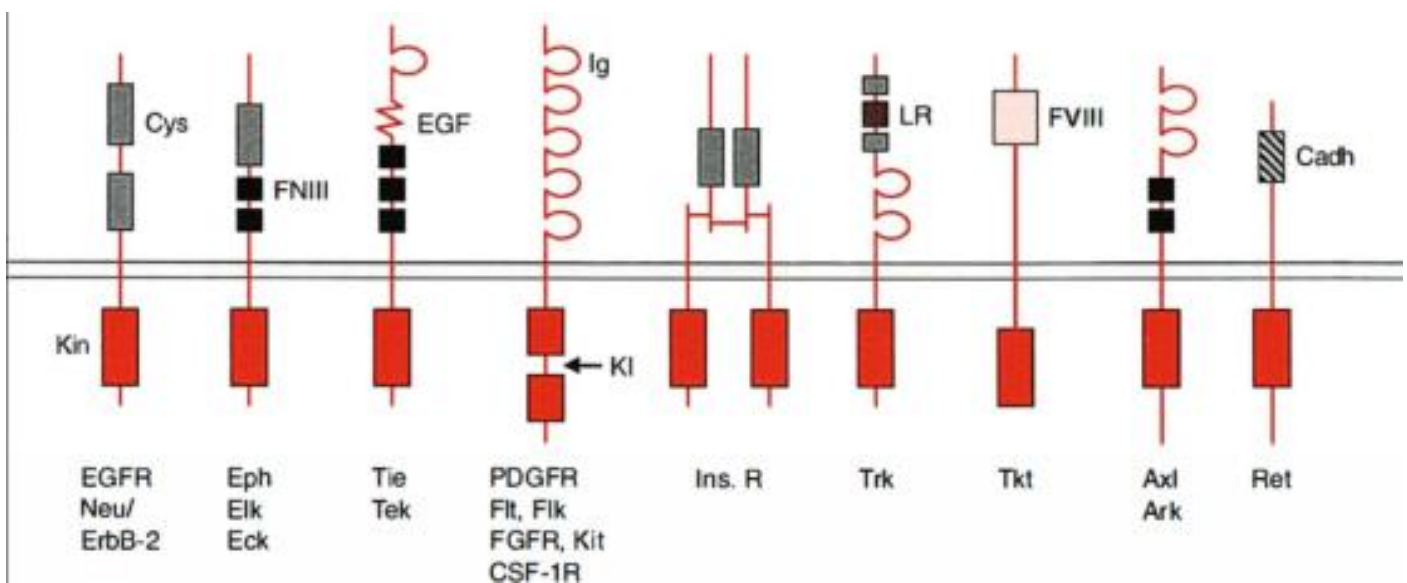
- On distingue les récepteurs à l'insuline (IR), les récepteurs aux facteurs de croissance de l'épiderme (EGFR), les récepteurs aux facteurs de croissance dérivée des plaquettes (PDGFR), les récepteurs aux facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) et les récepteurs aux facteurs de croissance des fibroblastes (FGFR).



La liaison d'une molécule de signalisation au domaine extracellulaire entraîne la dimérisation du récepteur.

Les résidus tyrosine du domaine intracellulaire sont alors autophosphorylés, déclenchant une réponse cellulaire en aval.

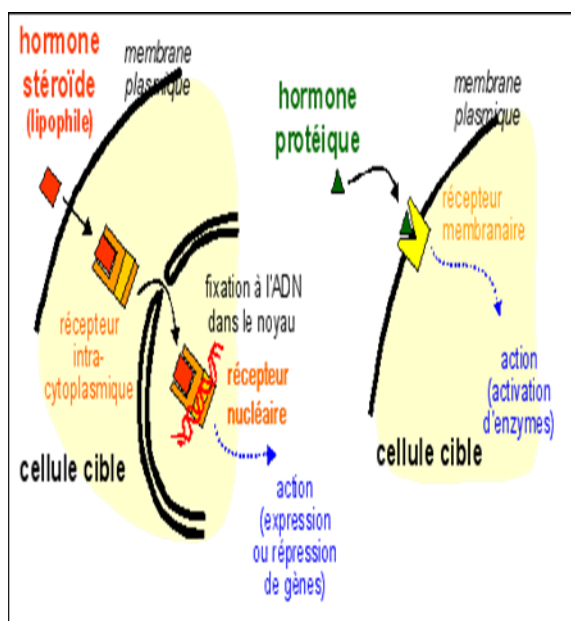
Le signal est interrompu par une phosphatase qui élimine les phosphates des résidus phosphotyrosine



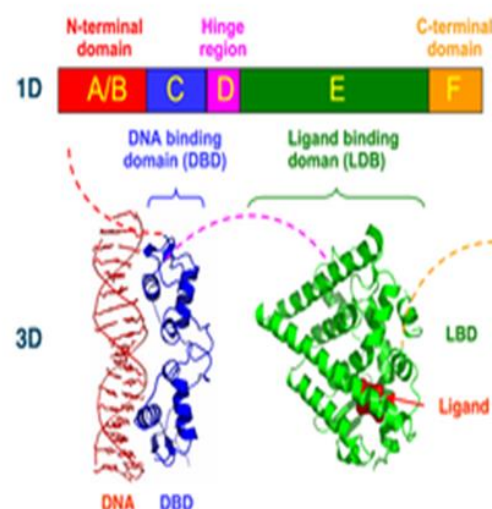
Les différents récepteurs sont représentés avec leur domaine intracellulaire {domaine catalytique tyrosine kinase [Kin] et l'insertion située dans le domaine kinase [KI]} et les différents motifs structuraux de la région extracellulaire. Cys : région riche en résidus cystéine ; FN/11 : répétition de type fibronectine III; EGF: répétition de type EGF (epidermal growth factor) ; tg : région présentant une homologie de structure avec celle des immunoglobulines ; L R : région riche en résidus leucine; FVI/I : région homologue aux unités C1 et C2 de la région carboxy-terminale du facteur VIII de coagulation ; Cadh : motif de type cadhérine; Ins.R : récepteur de l'insuline. EGFR, PGDFR, CSF- 1R:récepteurs de l'EGF, du PGDF, du FGF et du CSF- 1

Récepteurs nucléaires

- Quatre domaines fonctionnels au moins sont en général présents
 - Le domaine A/B de transactivation
 - Un centre le domaine de liaison à l'ADN (DBD, pour *DNA binding domain*)
 - L'extrémité carboxy-terminale le domaine de liaison du ligand (LBD, pour *ligand binding domain*)
- Les récepteurs nucléaires comportent deux doigts de zinc . Ils sont constitués de huit résidus cystéines chélatant le Zn^{2+}
- DBD comporte une structure dite en « doigt de zinc »
- Le LBD participe aussi à la liaison des cofacteurs du récepteur (coactivateurs et corépresseurs)
- La liaison à l'ADN s'effectue par le DBD au niveau d'une séquence le plus souvent consensus et propre à chaque type de récepteur dénommé HRE



Structural Organization of Nuclear Receptors



XII/MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES ENDOCRINOPATHIES (de la signalisation)

A/ Insuffisance d'activité hormonale :

1/ Anomalie d'émission du signal de l'hormone :

- anomalies génétiques du gène de structure de l'hormone ou des régions régulatrices
- destruction des cellules productrices par : infection, inflammation, tumeur, traumatisme ou infiltration
- émission retardée du signal

2/ Détournement/séquestration du signal :

- par des anticorps anti-signal
- par augmentation de la concentration des protéines plasmatiques de transport

3/ Anomalies de réception du signal :

- lésions importantes du tissu cible (par anomalie génétique du récepteur)

4/ Anomalie post-récepteur :

- anomalie structurale des composants moléculaires intracellulaires de la voie de signalisation : - protéine kinase A, C

B/ EXCES d'ACTIVITE HORMONALE :

1/ émission trop intense du signal

2/ absence de liaison plasmatique : baisse ou absence de protéines de transport

3/ activation persistante du récepteur : anomalie structurale du récepteur acquise ou congénital

4/ anomalies post-récepteur :

- anomalies structurales des protéines de couplage (Gs) provoquant leur activité permanente
- anomalie structurale du système effecteur membranaire provoquant son activation permanente (adénylate cyclase)

V/ CANCEROGENESE et ALTERATION de LA VOIE de SIGNALISATION

Au niveau cellulaire, plusieurs voies de signalisation régulent la prolifération, la migration et la différenciation des différents types cellulaires.

Dans une cellule saine, ces voies de signalisation sont hautement régulées par l'environnement intra et extracellulaire, et leur activation ne peut se faire que dans des conditions précises ; c'est la liaison d'un ligand extracellulaire à un récepteur membranaire qui les active.

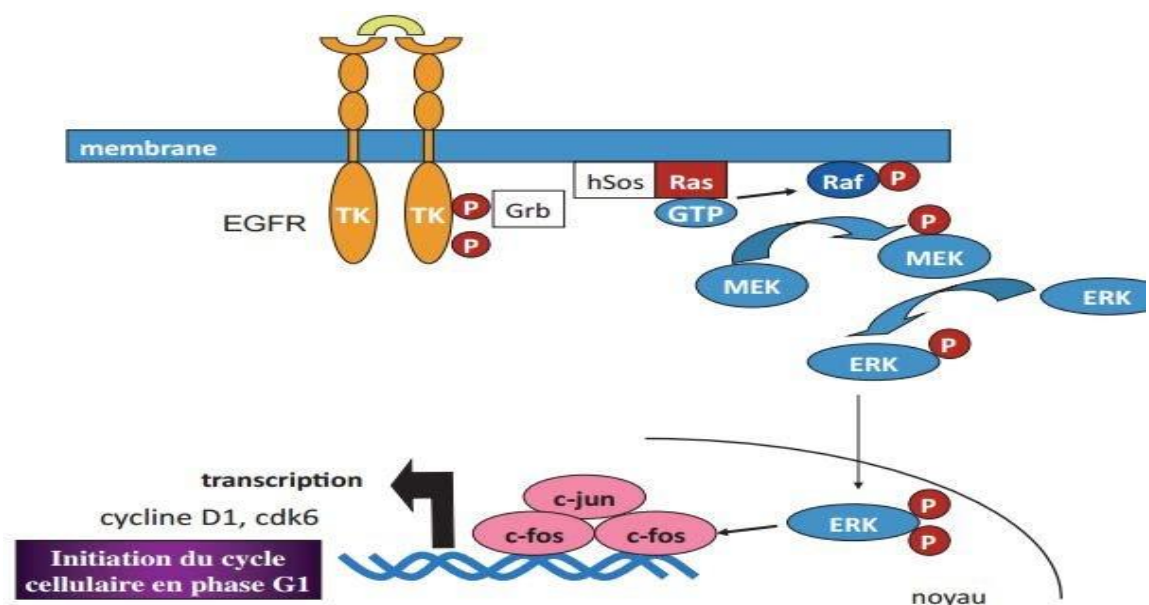
Dans la cellule tumorale, cette régulation est altérée.

La voie de signalisation RAS/MAPK constitue avec la voie PI3K/AKT une des voies de transmission du signal les mieux étudiées aboutissant après une cascade de phosphorylation successives à la mise en jeu de facteurs de transcription de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, mais aussi dans l'invasion et la migration cellulaire, l'angiogenèse et la survie cellulaire.

Parmi les facteurs de croissance capables d'activer cette voie sont EGFR et les autres membres de la famille HER, FGFR (fibroblast growth factor recept) IGFR (insulineGFR) et le PDGFR (plaquette derived GFR).

La voie RAS/MAPK est anormalement activée dans de nombreux cancers dont le cancer coloréctal.

L'activation anormale de l'EGFR dans les cancers : il a été démontré que l'EGFR jouait un rôle important dans la genèse de nombreux cancers épithéliaux où ce récepteur est surexprimé dans 30 à 85% des cas.



La protéine RAS est une des oncogènes les plus actives dans les cancers par la présence d'une mutation entraînant une accumulation de la forme active en rapport avec le GTP liée à l'altération de l'activité intrinsèque GTPase. La présence d'une telle mutation est responsable d'une activation acquise de la voie

RAS/MAPK en aval de l'EGFR indépendamment de la fixation du ligand à ce dernier conférant aux cellules tumorales une résistance aux anticorps anti EGFR

L'activation oncogénique de l'EGFR dans les cancers, peut se faire par plusieurs mécanismes :

- 1/ Augmentation de son expression liée à une augmentation du nombre de récepteur à la surface de la cellule. Ce mécanisme peut résulter d'une augmentation de la transcription ou d'une stabilité accrue de la protéine.
- 2/ Mutation du gène EGFR au niveau du domaine extracellulaire, responsable de la synthèse d'un récepteur anormal ayant perdu ce domaine, ou une mutation du domaine tyrosine kinase intracellulaire.
- 3/ Augmentation de la quantité de ligands de l'EGFR responsable d'une activation continue d'EGFR
- 4/ / Amplification du gène EGFR

