

METABOLISME DES HORMONES

I-GÉNÉRALITÉS

1.1. Historique

On peut distinguer plusieurs étapes dans l'évolution de l'endocrinologie

- Pendant la deuxième moitié du XIX^e siècle, une période "médicale" anatomo- clinique, où l'on définit la nature et l'action physiologique des principales glandes endocrines : surrénale, hypophyse, thyroïde... C'est la période de la **physiologie endocrinienne classique** (ablation, greffe, opothérapie à l'aide d'extraits glandulaires...). En 1905, Bayliss et Starling créent le terme d'hormone pour désigner une substance, la sécrétine, qui est sécrétée par la muqueuse duodénale, au passage du bol alimentaire, pour "exciter" à distance la sécrétion des enzymes du suc pancréatique.

- La première moitié du XX^e siècle est dominée par la **biochimie endocrinienne**. L'adrénaline est la première hormone isolée (1901) et synthétisée (1904). L'ocytocine est la première hormone peptidique synthétisée (1952). L'insuline (isolée en 1922) est la première hormone protéique dont la séquence peptidique est identifiée (Sanger, entre 1944 et 1953, prix Nobel en 1958). Cette période permet de mettre en évidence la plupart des hormones, de les isoler et d'en préciser la structure.

- La deuxième moitié du XX^e siècle est caractérisée par des recherches sur le mode d'action des hormones (travaux de Sutherland entre 1950 et 1965, prix Nobel en 1971), sur l'adrénaline et le glucagon, puis d'autres hormones polypeptidiques, qui mettent en évidence le rôle de l'AMP cyclique. Le mode d'action des stéroïdes, étudié par Jensen, O'Malley, Baulieu, n'est pas encore totalement élucidé. La mise au point du dosage radioimmunologique des hormones (Berson et Yalow) permet à Guillemin et Schally (prix Nobel en 1977 avec Yalow) de purifier et d'identifier (à partir de 1969) un certain nombre d'hormones hypothalamiques. C'est alors un renouvellement de l'endocrinologie dite moléculaire, avec :

- l'étude approfondie de la liaison des hormones avec leur protéine vectrice et surtout de leur action au niveau des récepteurs membranaires ou intracellulaires. Les hormones peuvent être classées selon deux grands groupes :

- les hormones peptidiques ou protéiques, qui circulent à l'état libre dans le sang, ont une demi-vie assez courte (en général moins de 60 min), un temps de latence (délai de réponse) assez bref (quelques secondes pour l'effet hyperglycémiant du glucagon), ne pénètrent pas dans les cellules et agissent au niveau d'un récepteur membranaire spécifique ; leur structure a varié au cours de l'évolution (GH, insuline...)

- les hormones stéroïdes (gonades, corticosurrénales) ou thyroïdiennes, qui circulent dans le sang couplées à une protéine de transport (TBG, CBG, SBG, albumine), pénètrent dans la cellule où elles vont s'associer à une protéine spécifique du noyau. Elles vont agir au niveau de l'ADN. Elles ont un temps de latence assez long (quelques heures). Leur structure a peu ou pas varié au cours de l'évolution.

- le développement de la neuro-endocrinologie. C'est la découverte de la neuro- sécrétion hormonale par des neurones hypothalamiques (Scharrer, 1928 ; Bargmann, 1949) qui a ouvert le champ de la neuro-endocrinologie ; celui-ci a subi récemment un extraordinaire

développement après la caractérisation de toute la gamme des neurohormones hypothalamiques (Guillemin, 1969 ; Schally, 1971) et de leur contrôle fonctionnel par des réseaux neuronaux complexes d'origine hypothalamique, cérébro-tronculaire et limbique. On notera également que c'est à partir d'études immunocytochimiques sur les neurones endocrines de l'hypothalamus qu'on a découvert ultérieurement. l'utilisation des **mêmes signaux neurochimiques** comme neurohormones (neuro-endocrinologie) ou comme neurotransmetteurs ou neuromodulateurs (neurophysiologie) (TRH, CRH, LH-RH, SRIF, ADH, Ot...), voire comme hormones périphériques (endocrinologie) (CCK, VIP, noradrénaline, adrénaline...). C'est aussi la découverte des endorphines et des enképhalines ouvrant des perspectives non encore maîtrisées sur l'analgésie : mise en évidence dans le cerveau de peptides présents dans certaines cellules du tube digestif (CCK), ou inversement dans le tractus digestif d'hormones peptidiques présentes dans le cerveau (somatostatine). L'activité des neurones hypothalamiques neurosécréteurs est modulée par des neurones aminergiques (β -endorphine...).

1.2. Endocrinologie et physiologie des régulations

La complexité croissante des organismes pluricellulaires a conduit à la mise en place de systèmes de régulations responsables d'un contrôle coordonné des "grandes fonctions" végétatives et sexuelles, dans le cadre de leurs interactions réciproques et de leur adaptation à l'environnement. Au cours de l'Évolution, trois systèmes de régulations se sont ainsi successivement développés :

- à partir des Cœlentérés, le **système nerveux central** (SNC), spécialisé dans l'interface environnement / organisme (organes sensoriels), et dans une régulation rapide sur des cibles individuelles ;
- à partir des vers, le **système neuro-endocrinien**, puis **endocrine** périphérique, spécialisé dans un contrôle plus lent et soutenu, exercé sur des cibles diversifiées ;
- à partir des invertébrés supérieurs, le **système immunitaire**, spécialisé dans la destruction des protéines étrangères à l'individu (protéines du non-soi).

Au niveau élémentaire, un système de régulation se définit comme une collection de "composants" interconnectés et interagissants, avec notamment : des composants détecteurs (transducteurs de signaux physiques ou chimiques internes ou externes), des composants d'intégration de signaux d'origines diverses, y compris génétiques, et des composants de transmission, assurant la continuité de la transmission inter-cellulaire de l'information codée (influx nerveux, pulsativité hormonale) à l'intérieur des systèmes de régulation.

Les signaux de **communication intercellulaire** sont de nature physique (potentiel d'action, potentiel récepteur) ou chimique. Les principaux signaux chimiques sont des stéroïdes, des acides aminés ou leurs dérivés, et des peptides. Quelle que soit leur nature chimique, ils se distinguent au niveau fondamental, avant tout par le compartiment du milieu intérieur à travers lequel ils assurent la communication inter-cellulaire. On distingue ainsi :

- les signaux diffusant dans le liquide interstitiel : facteurs locaux paracrines et autocrines (facteurs de croissance et de développement, facteurs de la réaction inflammatoire et de l'immunité cellulaire), et neurotransmetteurs diffusant dans l'espace synaptique ;
- et les signaux sécrétés dans le sang et utilisant la convection sanguine pour atteindre leurs cibles

cellulaires : hormones et anticorps.

Le concept d'hormones n'est donc pas fondé sur une définition chimique ou d'origine cellulaire, mais uniquement sur une définition physiologique concernant le sous-compartiment liquidien dans lequel ces signaux sont véhiculés. C'est ainsi, par exemple, qu'un signal de régulation chimique qui est sécrété par un neurone dans une synapse interneuronale est un neurotransmetteur ou un neuromodulateur, alors que s'il est sécrété dans le sang (système hypothalamo-hypophysaire) il est une neuro-hormone.

1.3. Le système nerveux

Le système nerveux de la **vie de relation** (système nerveux central et système nerveux périphérique) permet les relations avec le milieu extérieur. Les **récepteurs** périphériques reçoivent les stimulus provenant du milieu extérieur et les transforment en messages codés qui parviennent aux centres. Le stimulus peut donner lieu à une réponse réflexe (centre essentiellement médullaire et cérébro-tronculaire) ou à une réponse volontaire (centre cortical : cortex cérébral). Le signal sensoriel pour le centre comme le signal moteur pour l'effecteur (muscle strié) sont transmis de façon caténaire, par une chaîne de neurones connectés par des synapses. Le temps de latence est bref, de l'ordre de la seconde ou de la fraction de seconde. Ce système nerveux permet l'adaptation de l'individu au milieu extérieur.

Le système nerveux de la **vie végétative** est caractérisé par des voies motrices qui constituent deux ensembles (orthosympathique et parasympathique) fonctionnant de façon couplée et parfois antagoniste ; il constitue un système coordonnateur et régulateur du milieu intérieur. Il contrôle en effet les grandes fonctions de l'organisme : digestion, respiration, circulation, sexualité et intervient dans la régulation de la température interne, de la pression artérielle, du rythme cardiaque...

1.4. Le système hormonal (glandes endocrines et cellules endocrines ou neuro-endocrines)

Le système hormonal intervient dans le métabolisme des glucides, lipides et protéides, dans la croissance, la sexualité, la régulation de la température interne, de la glycémie, de la calcémie, de l'équilibre hydrominéral...

Les cellules endocrines déversent dans le sang des hormones qui vont agir à distance, sur des cellules cibles, à des concentrations voisines de la nanomolarité. Leur temps d'action varie de moins de 5 min pour les hormones hypothalamiques à quelques heures pour les hormones stéroïdes. Une cellule endocrine peut fonctionner comme un **volorécepteur** sensible à la variation de la volémie, comme un **chimiorécepteur** sensible à la concentration ionique (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ...), ou à une substance hormonale (celle qu'elle sécrète, c'est alors une rétroaction (feed-back) courte, ou à une autre hormone dont elle constitue alors la cellule cible).

L'activité des hormones est liée à la qualité de leur liaison avec une protéine vectrice, à leur affinité pour des molécules protéines "récepteurs" présentes dans la membrane (hormones hydrosolubles) ou dans le noyau (hormones liposolubles) des cellules cibles, à leur vitesse de dégradation (par exemple le foie) et d'excrétion (par exemple le rein).

En fait, le fonctionnement de ces deux systèmes est étroitement intriqué. En particulier, ils contractent des relations étroites (corrélations neuro-humorales) au niveau de l'hypothalamus, qui constitue une véritable "plaque tournante" entre le système nerveux et le système hormonal, entre le milieu extérieur et le milieu intérieur. Ces cellules de l'hypothalamus se sont différenciées dans un sens à la fois nerveux et sécréteur (cellules neurosécrétrices) qui leur permet de répondre à des stimulus **nerveux** (d'origine psychique, sensorielle...), **ioniques** (variation de la natrémie), **chimiques** (variation de la glycémie), **hormonaux** ou **physiques** (pression osmotique). Une agression exogène ou endogène constituant un état de stress mettra en jeu cette plaque tournante ainsi qu'un autre organe neurosécréteur, la médullo-surrénale.

Le système nerveux central et le système hormonal contribuent ainsi à maintenir la constance du milieu intérieur (homéostasie). Une telle régulation est assurée par un mécanisme de rétro-contrôle : feed-back dit négatif, car il tend à annuler toute variation des constantes physiologiques.

1.5. Le système immunitaire

Impliqué essentiellement dans la défense de l'organisme contre des agressions externes ou des modifications internes (transformation virale ou cancéreuse), il intervient de fait dans l'homéostasie. Les cellules immunitaires sécrètent des substances qui agissent comme certaines hormones hypothalamiques ou hypophysaires et sont sensibles (par des récepteurs spécifiques) à de nombreuses hormones (GH, ACTH, prolactine, insuline, adrénaline, enképhalines et endorphines...) dont la sécrétion est particulièrement accrue lors du stress. D'autre part, la stimulation antigénique retentit sur l'activité électrique du cerveau qui exerce une influence stimulatrice ou inhibitrice sur le système immunitaire. Des mécanismes de rétro-contrôle tendent enfin à moduler et à réguler toutes les réactions du système immunitaire.