

III. Régulations endocriniennes

SYSTEME D'INTEGRATION DE L'ORGANISME

L'**homéostasie** est la capacité que peut avoir un système à conserver son équilibre de fonctionnement en dépit des contraintes qui lui sont extérieures (Claude Bernard). Il s'agit de maintenir constantes ou de réguler dans certaines limites les variations de certaines propriétés : pH, glycémie, température...

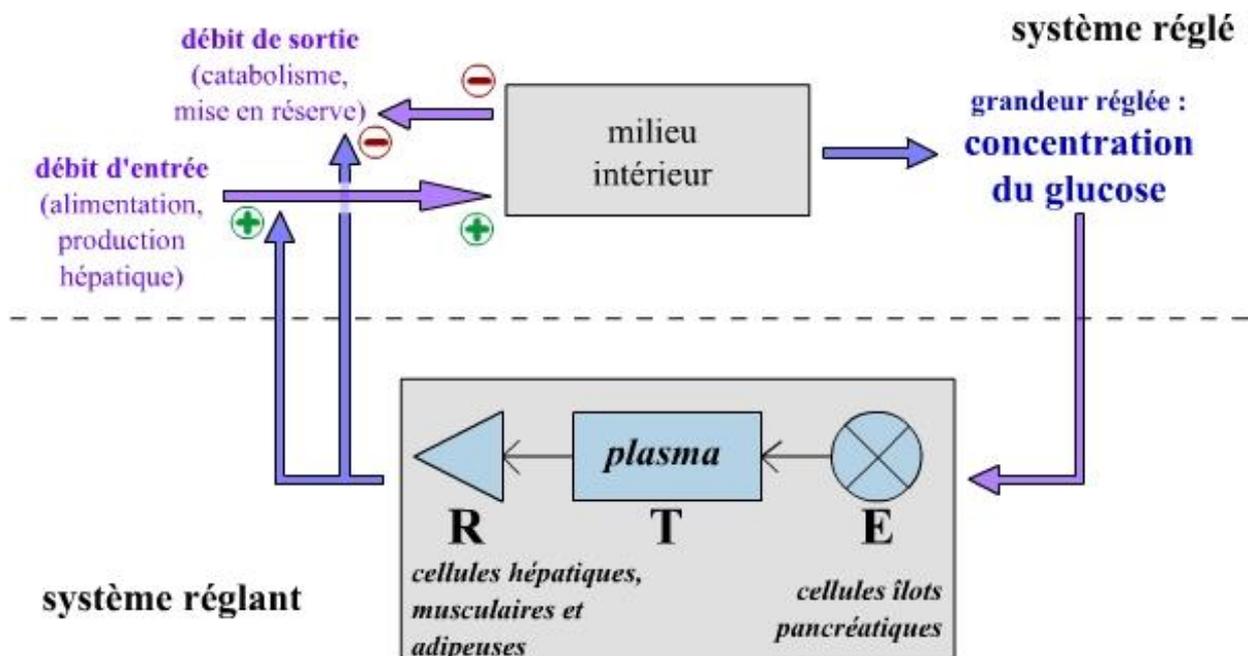
Il existe **2** systèmes de maintien de l'homéostasie de l'organisme qui sont eux même en interaction : le système neuronal et le système endocrinien. Ils se différencient par plusieurs aspects :

- Le **système neuronal** : l'information est d'abord transmise sous forme d'un signal électrique (le potentiel d'action) puis par l'intermédiaire d'un signal chimique (le neurotransmetteur), il s'agit d'un réseau «câblé» dans la mesure où il ne se disperse pas à distance, il va d'un point à un autre, son action est très localisée, rapide et brève.
- Le **système endocrinien** : l'information est transmise sous forme d'un signal chimique (l'hormone), réseau «wifi», il se disperse et se propage à distance souvent par la circulation sanguine, il a une action générale, lente mais durable.

Des boucles de régulations assure un équilibre, ainsi la variable **X** reste constante et les entrées et sorties du compartiment sont égales. La régulation met en jeu: un capteur/comparateur, qui mesure lors d'une perturbation du compartiment, l'écart entre la valeur de la variable **X** et la valeur de référence du système réglé (**X-X₀**), un transmetteur, qui envoie un message codé par les nerfs ou le sang informant de l'écart avec la valeur référence, et un effecteur/récepteur qui décode le message et modifie en fonction des besoins les entrées ou les sorties en variable **X** du compartiment.

Les systèmes hormonaux font partie des grands systèmes d'intégration. Ils ont une fonction de contrôle et de régulation du milieu intérieur et du métabolisme, de croissance et de maturation de l'organisme, de reproduction, et de réponse de l'organisme face au milieu extérieur (adaptation à l'environnement).

Boucle de régulation

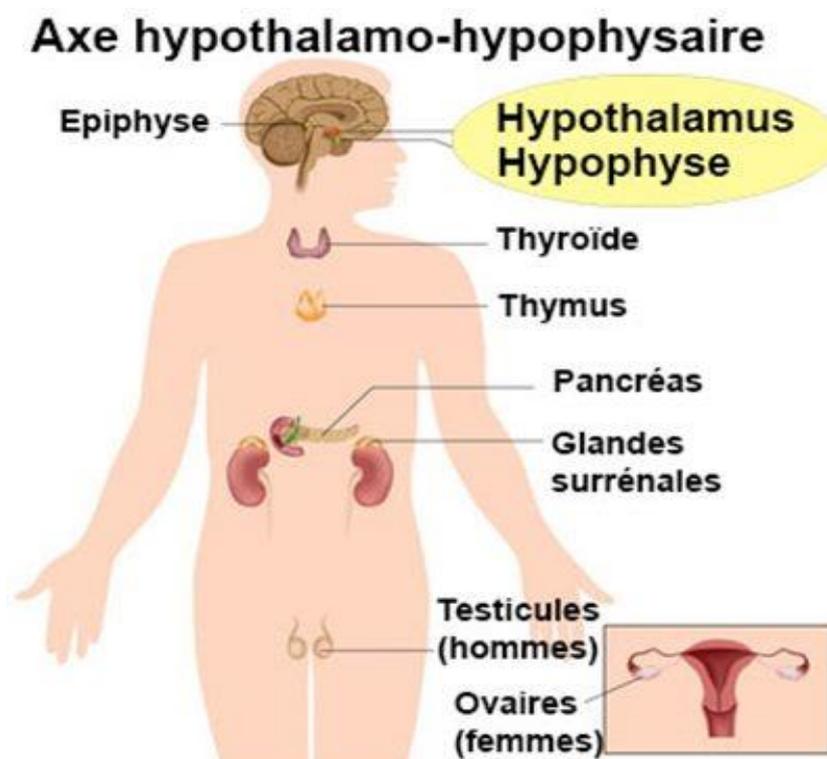


LES HORMONES

Les hormones transmettent des informations pour la régulation des fonctions organiques et métaboliques. Les hormones endocrines sont véhiculées par la circulation sanguine. Elles sont issues soit de glandes endocrines, soit de cellules/tissus endocriniens situés dans des organes ayant d'autres fonctions associées.

A. Les principales glandes :

- **La glande pinéale (épiphyse):** elle régule les rythmes biologiques avec la mélatonine
- **L'hypothalamus:** agit, entre autres, sur le poids et la température, il sécrète TRH, CRH, GHRH, GnRH
- **L'hypophyse:** régule les autres glandes endocrines et le bilan en eau, elle sécrète la TSH, ACTH, ADH, ocytocine, GH, LH, FSH
- **Le thymus:** régule l'immunité avec la sécrétion de chémokines (stimulation et migration des leucocytes)
- **Les glandes surrénales:** régulent la pression artérielle et la réponse au stress par le biais du cortisol, adrénaline, noradrénaline
- **La thyroïde et parathyroïde:** agit sur le métabolisme et la régulation phospho-calcique grâce à la T3, T4 et la PTH (parathormone)
- **Le pancréas :** régule la glycémie avec le glucagon et l'insuline
- **Les ovaires et testicules :** jouent un rôle dans la reproduction en sécrétant œstrogène, progestérone et testostérone.



Les cellules cibles possèdent des récepteurs spécifiques pour répondre à l'hormone (ligand), cette interaction est de très forte affinité, ainsi il suffit d'une concentration très faible en hormone pour transmettre un signal à la cible.

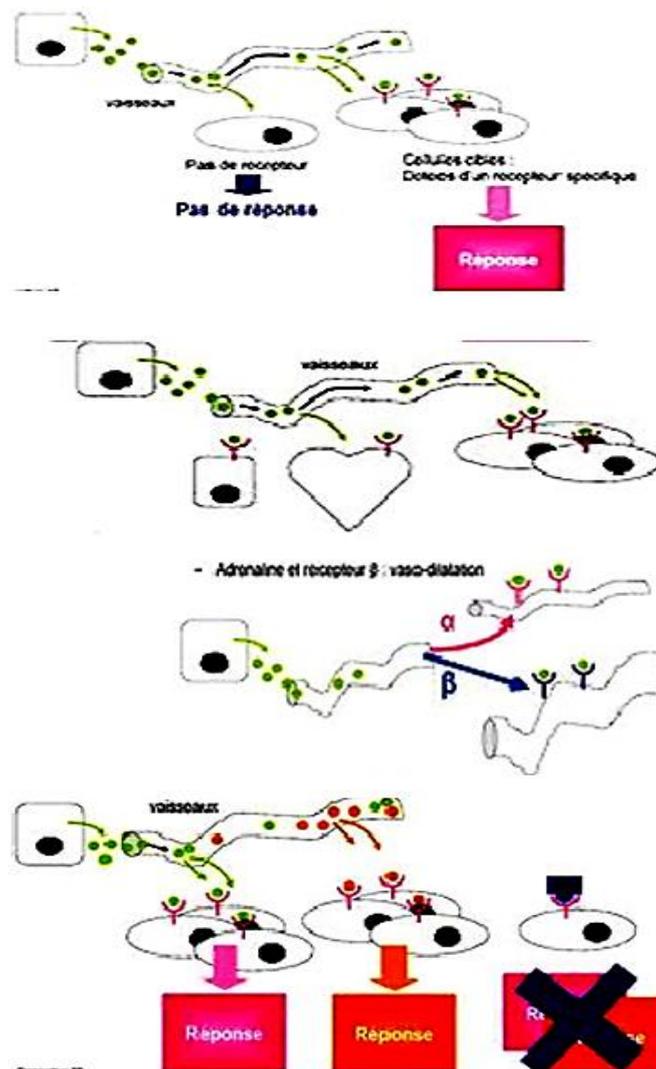
Une même hormone, sur un même type de récepteur peut provoquer une réponse différente en fonction du type cellulaire de la cible. Par exemple l'adrénaline sur les cellules hépatiques, stimule la glycogénolyse, sur les cellules cardiaques, accélère la fréquence cardiaque, sur les adipocytes, stimule la lipolyse.

Une même hormone, sur une cellule cible identique peut provoquer des effets différents en fonction du type de récepteur. Les récepteurs alpha de l'adrénaline provoquent une vasoconstriction (rétrécissement du diamètre des vaisseaux), tandis que les récepteur bêta provoquent une vasodilatation.

Un même récepteur, sur une cellule cible identique peut engendrer des effets différents en fonction de l'hormone. D'autre part, si le récepteur est bloqué et occupé par un antagoniste, il n'y a pas d'effet de l'hormone, car elle ne peut atteindre sa cible.

L'**ADH** a des effets sur différents tissus et récepteurs:

- Récepteur **V1a** des cellules musculaires lisses: vasoconstriction
- Récepteur **V2** du rein : réabsorption d'eau
- Récepteur **V3** ou **V1b** de l'hypophyse : production d'**ACTH**



Nature chimique des hormones

1. Les hormones polypeptidiques (hydrophiles):

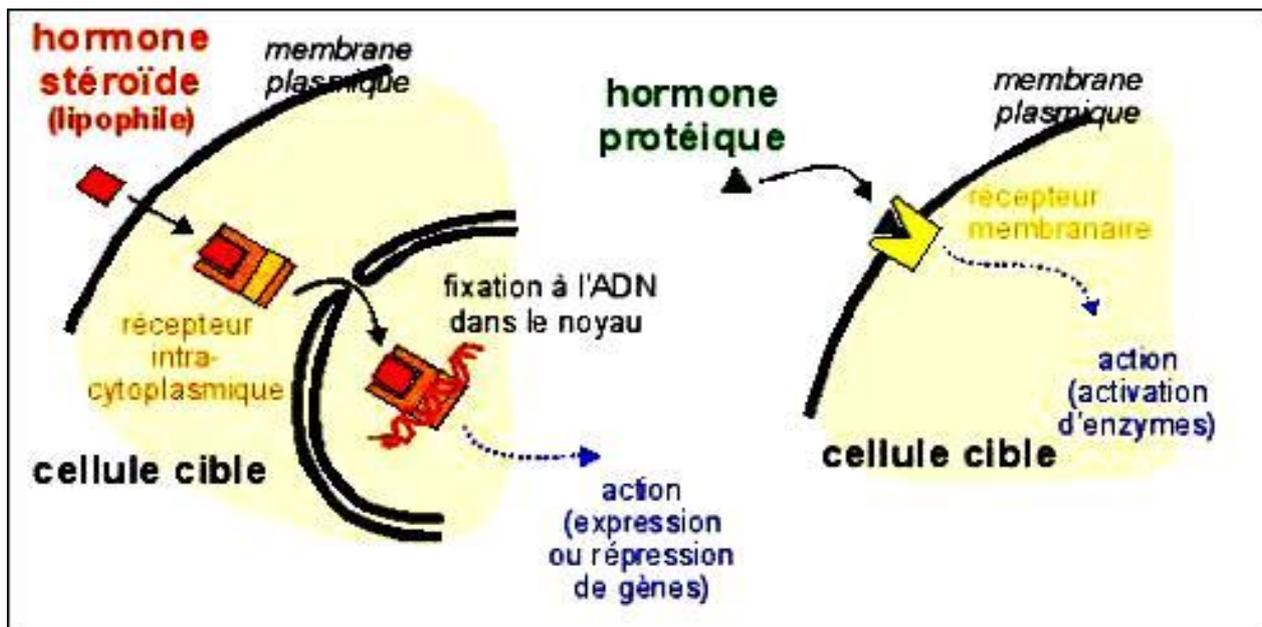
- ✓ elles sont **stockées** dans des granules sécrétoires et libérées par **exocytose**
- ✓ elles circulent sans transporteurs mais ne diffusent pas à travers la membrane (lipophobe) et nécessite donc la présence d'un **récepteur membranaire**.
- ✓ l'ADH, l'adrénaline, la PTH, l'orexine, la leptine, les chémokines, la ghreline, l'insuline, GH, LH, FSH, ACTH, TSH et l'ocytocine.

2. Les hormones aminées :

- ✓ dérivées d'acides aminés (la tyrosine)
- ✓ il y a les catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine) qui sont hydrophile
- ✓ les hormones thyroïdiennes (T3,T4) sont intermédiaires (entre hydrophiles et lipophiles).

3. Les hormones stéroïdes (lipophiles) :

- ✓ issues du métabolisme du **cholestérol**
- ✓ elles ne sont **pas stockées** mais produites en fonctions des **besoins**.
- ✓ le cortisol, œstrogène, progestérone et testostérone
- ✓ elles nécessitent un **transporteur** pour atteindre la cellule cible car elles sont hydrophobes
- ✓ elles **diffusent** à travers la membrane et agissent sur un récepteur intracellulaire donc le site est l'**ADN**.
- ✓ La thyroxine partage les caractéristiques d'une hormone lipophile.



Le complexe hypothalamo-hypophysaire

L'hypothalamus forme avec l'hypophyse sous-jacente un ensemble fonctionnel appelé complexe hypothalamo-hypophysaire. L'hypophyse est une glande endocrine, qui est composée de deux lobes : l'un antérieur (antéhypophyse) est aussi appelé l'adénohypophyse, et l'autre postérieur (posthypophyse) ou neurohypophyse. Ces deux lobes sont différents du point de vue anatomique et du point de vue de leur fonctionnement.

- ✚ **La post-hypophyse** : cette zone de l'hypophyse est sous le contrôle neuronal de l'hypothalamus. En effet, un neurone véhicule l'information par voies nerveuses il s'agit d'une relation axonale entre l'hypothalamus et la post-hypophyse. Cette région est responsable de la sécrétion de deux neurohormones l'**ADH** (vasopressine) et l'**ocytocine** qui sont synthétisées dans l'hypothalamus puis stockée dans l'hypophyse avant la sécrétion, ce sont les seules hormones hypothalamiques présentes dans la circulation générale.
- ✚ **L'anté-hypophyse** : cette zone de l'hypophyse synthétise et sécrète des hormones sous l'influence des releasing hormones sécrétée par l'hypothalamus et véhiculées par la circulation sanguine via système porte hypothalamo-hypophysaire (2 capillaires sanguins consécutifs en série) qui permet aux hormones d'atteindre l'anté-hypophyse en concentration importante sans passer par la circulation générale qui les diluerait.

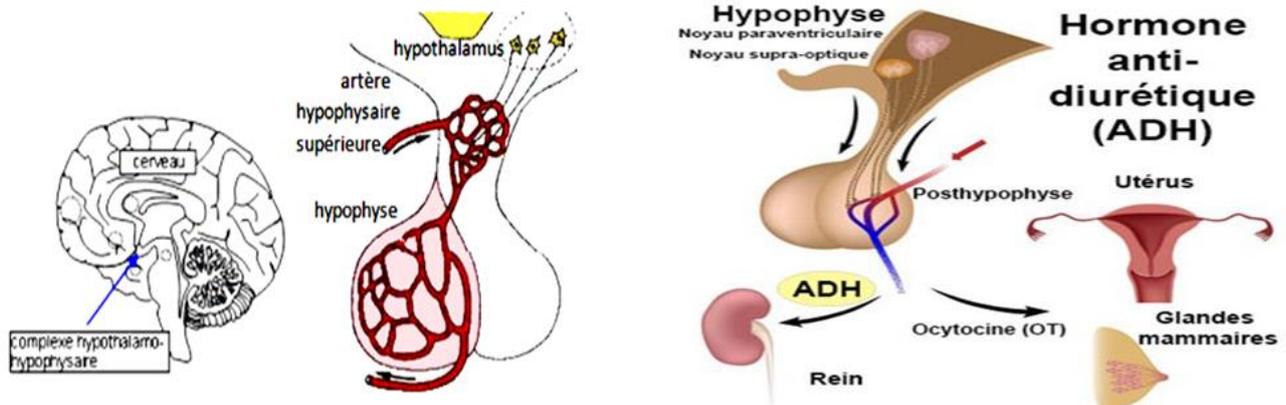
Les releasing hormones de l'hypothalamus sont transmises à un premier réseau capillaire puis sont véhiculées jusqu'à un second irriguant l'anté-hypophyse. Il s'agit là d'une relation vasculaire.

Hormones du lobe antérieur

Le lobe antérieur de l'hypophyse produit et libère (sécrète) 6 hormones principales :

1. **L'hormone de croissance (GH)** qui régule les processus de croissance et de développement physique et a d'importantes conséquences sur la structure de l'organisme en stimulant la formation des muscles et en diminuant le tissu adipeux.

2. **L'hormone thyroéotrope (TSH)** qui stimule la production d'hormones thyroïdiennes par la thyroïde.
3. **L'hormone adrénocorticotrope (ACTH)** également appelée corticotropine, qui stimule la sécrétion de cortisol et d'autres hormones par les surrénales
4. **hormone folliculostimulante (FSH)** ; 5. **hormone lutéinisante (LH)** :
(les gonadotrophines) qui stimulent la production de spermatozoïdes par les testicules, d'ovocytes par les ovaires et d'hormones sexuelles (testostérone et œstrogènes) par les organes sexuels.
6. **La prolactine** : qui stimule la sécrétion lactée par les glandes mammaires.



Les étapes et intermédiaires de transmission

Il peut y avoir plusieurs étapes et plusieurs intermédiaires dans la transmission d'un message. Plusieurs glandes ou cellules endocrines peuvent être impliquées dans un circuit hormonal avant que le signal atteigne le tissu cible pour provoquer la réponse physiologique.

Par exemple, une stimulation dans le système nerveux central peut atteindre un 1^{er} relais neuro-hormonal l'hypothalamus, qui lui-même a pour cible l'hypophyse, le 2^{ème} relais hormonal, qui elle-même stimule un 3^{ème} relais hormonal ou un tissu pour une réponse métabolique.

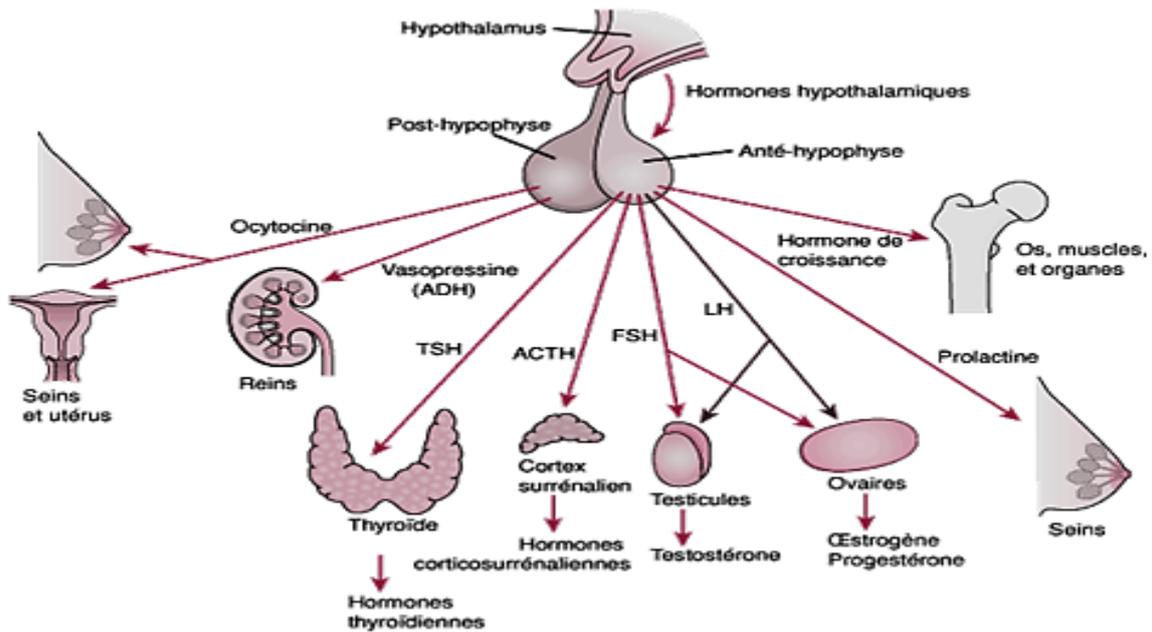
Il existe plusieurs axes hiérarchisés :

L'axe thyroéotrope : la TRH sécrétée par l'hypothalamus (1^{er} relais) provoque la sécrétion de la TSH par l'antéhypophyse (2^{ème} relais) qui stimule la glande thyroïde qui sécrète alors la T3 et T4.

L'axe corticotrope : la CRH sécrétée par l'hypothalamus (1^{er} relais) stimule l'anté-hypophyse avec sécrétion de l'ACTH (2^{ème} relais) puis stimule les surrénales avec sécrétion de cortisol (3^{ème} relais).

L'axe somatotrope : l'hypothalamus sécrète la GHRH (1^{er} relais) qui stimule l'anté-hypophyse avec sécrétion de GH, l'hormone de croissance (2^{ème} relais) qui peut agir directement sur certains tissus, ou provoque la sécrétion d'IGF par le foie (3^{ème} relais).

L'axe gonadotrope : la GnRH est sécrétée par l'hypothalamus (1^{er} relais) provoque la sécrétion de LH et FSH par l'anté-hypophyse (2^{ème} relais) et enfin la sécrétion des hormones androgènes, la testostérone chez l'homme au niveau des testicules, et œstrogène et progestérone chez la femme au niveau des ovaires.

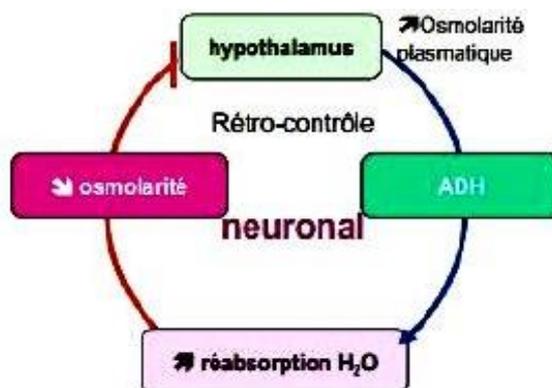


Boucles de rétrocontrôle

Elles agissent à l'entrée ou à la sortie du système afin de réguler la variable X, un paramètre physiologique, à la valeur de référence. On parle de feed back ou rétrocontrôle positif/négatif (augmentation ou diminution de la sécrétion). On distingue des boucles courtes qui agissent à la fin de l'axe hiérarchique, au niveau du 3ème relais ou des tissus cibles, et des boucles longues lorsque la régulation s'opère au niveau du 1er relais, l'hypothalamus. **L'axe hypothalamo-hypophysaire** bénéficie de rétrocontrôles.

- ✓ **post-hypophyse** : L'activité musculaire déclenche la sudation, La sudation entraîne une diminution du volume plasmatique : hémococoncentration et augmentation de l'osmolarité, L'augmentation de l'osmolarité sanguine stimule l'hypothalamus, L'hypothalamus stimule la post-hypophyse, La post-hypophyse sécrète l'ADH (Anti-diuretic hormone), Effet de l'ADH sur les reins : augmentation de la réabsorption de l'eau, effet sur la volémie par action sur les sorties et correction de l'osmolarité.

L'**ADH** (vasopressine) sécrétée par la post-hypophyse est une hormone antidiurétique, elle provoque une réabsorption d'eau au niveau rénal et une vasoconstriction. Elle est régulée de deux manières : soit par l'osmolarité grâce à deux récepteurs au niveau du 3ème ventricule cérébral (diencéphale), soit par la pression artérielle (ou volumétrie) grâce aux barorécepteurs aortiques.



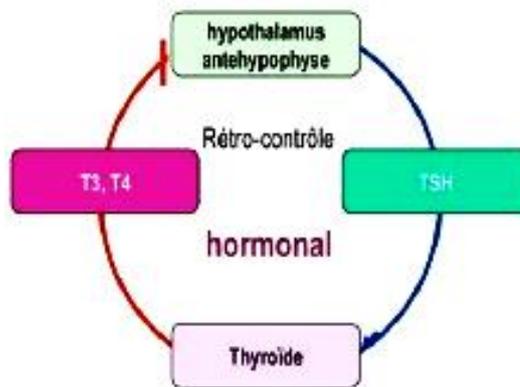
Par exemple, lors d'un effort physique, la sudation provoque une augmentation de l'osmolarité sanguine (perte d'eau, concentration en ions plus élevée) qui stimule l'hypothalamus, qui elle-même provoque au

niveau de la post-hypophyse la sécrétion d'ADH et ainsi la réabsorption rénale de l'eau et la baisse de l'osmolarité. La boucle de rétrocontrôle se fait de manière neuronale au niveau de l'hypothalamus par les variations d'osmolarité.

✓ L'anté-hypophyse :

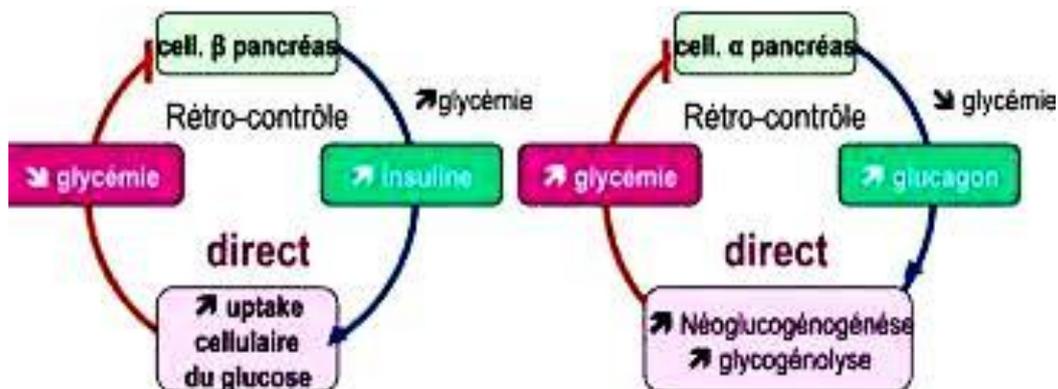
De nombreuses hormones sont sécrétées par cette région de l'hypophyse, nous prendrons comme exemple de boucle de rétrocontrôle : la **TSH**

La **TSH** est sécrétée par l'anté-hypophyse sous l'influence d'une releasing hormone issue de l'hypothalamus, la **TRH**. La TSH induit par la suite la sécrétion de **T3** et **T4** par la glande thyroïde. Le rétrocontrôle provoqué par la concentration de T3 et de T4 agit de deux façons, d'une part la concentration de T3 influence la sécrétion de TRH par l'hypothalamus, mais également en régulant le nombre de récepteurs à la TRH au niveau de l'hypophyse (et ainsi agir sur la sécrétion de TSH). Ce rétrocontrôle est hormonal.



La régulation de la glycémie constitue elle un exemple de boucle de rétrocontrôle direct au niveau des tissus. Le glucose est un élément énergétique indispensable qu'on consomme continuellement. Certains organes sont complètement gluco-dépendants : le cerveau, l'épithélium des gonades, la rétine et comme les entrées en glucose sont intermittentes (prise des repas) sa concentration doit être finement régulée. La glycémie à jeun devrait être comprise entre 5 et 5,5 Mol (soit 0,9 g/l) et peut fluctuer de plus ou moins 30% soit de 3,9 à 7,2 Mol (de 0,7 à 1,3 g/l).

Lors de la prise alimentaire, la glycémie augmente, ainsi elle stimule la sécrétion d'insuline par les îlots bêta du pancréas, donc augmente l'insuline plasmatique, ce qui provoque la captation du glucose au niveau du muscle et des adipocytes et la régulation des sorties au niveau du foie. Ainsi la glycémie diminue.



Dans le cas contraire, à jeun, la glycémie diminue, et ainsi stimule la sécrétion de glucagon par les îlots

alpha du pancréas, donc augmente le glucagon plasmatique, ce qui provoque au niveau du foie, glycogénolyse, néoglucogenèse, et synthèse de corps cétoniques. Ainsi la glycémie augmente ainsi que la concentration de corps cétoniques.

Il s'agit ainsi d'une régulation directe provoquée par les variations de la glycémie et agissant sur les îlots alpha ou bêta du pancréas.

L'appétit bénéficie aussi d'une boucle de rétrocontrôle: le système ghréline/leptine. En effet la ghréline stimule l'appétit, elle est sécrétée par l'estomac, tandis que la leptine participe à la satiété et ainsi diminue l'appétit, elle est sécrétée par les tissus adipeux.

Rythmes biologiques

La sécrétion des hormones ne s'effectue pas de façon continue et monotone, elle subit des variations physiologiques sur une période donnée. Si on raisonne en journée de 24h on parle de cycle circadien, on peut également découper le temps par mois (cycle menstruel chez la femme), ou par 9 mois (grossesse).

La mélatonine participe au cycle veille sommeil, elle est sécrétée par la glande pinéale. la nuit, suite à l'obscurité et à l'influence de l'horloge interne, elle faciliterait le sommeil.

D'autre part, la température est au minimum la nuit et au maximum le soir, les hormones de croissances sont sécrétées en plus grande quantité la nuit, le cortisol augmente au matin.