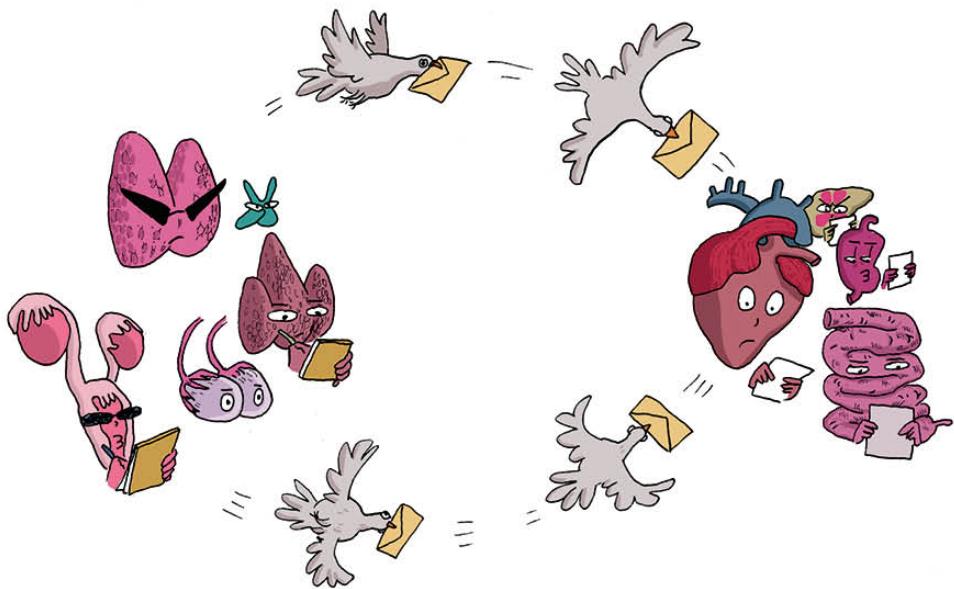


100 QUESTIONS/RÉPONSES



LES HORMONES ET LES MALADIES ENDOCRINIENNES

Pr André Nieoullon



LES HORMONES
PRINCIPES GÉNÉRAUX
DE LA PHYSIOLOGIE
ET DES RÉGULATIONS
ENDOCRINES

Une hormone est un agent impliqué dans la communication intercellulaire, sécrété par une glande dite « endocrine », représentant un tissu spécialisé dans cette fonction, libéré dans la circulation sanguine et destiné à agir de façon très spécifique sur un ou plusieurs organes cibles afin d'en modifier le fonctionnement (E. H. Starling, 1905). La première hormone définie en tant que telle a été l'adrénaline (fin du XIX^e siècle).

On dénombre dans l'organisme environ une soixantaine d'hormones. La plupart sont sécrétées par des cellules endocrines qui ne sont pas localisées dans des glandes endocrines *stricto sensu*, mais présentes dans de nombreux tissus (hypothalamus, thymus, pancréas, ovaires, testicules, rein, estomac, foie, intestin grêle, peau, cœur, tissu adipeux, placenta). Ce n'est finalement que dans de rares cas que certaines d'entre elles sont sécrétées à partir de glandes endocrines caractérisées comme telles (hypophyse, thyroïde, parathyroïdes, surrénales, glande pinéale).

Sécrétées en très faibles quantités, les hormones sont véhiculées dans l'organisme jusqu'à leur tissu cible par la circulation sanguine, faisant que leur action s'effectue dans la plupart des cas « à distance » de leur site de sécrétion. La notion de « tissu cible » d'une hormone donnée est relative à la présence de récepteurs « reconnaissant » spécifiquement ladite hormone, dont la distribution dans l'organisme peut être très large. Ainsi, une même hormone peut agir sur des tissus cibles multiples et produire des effets biologiques de nature différente.

Certaines hormones présentent la caractéristique d'avoir des effets plus proches de leur site de sécrétion. Dans ce cas on parle d'hormones « paracrines ». Dans d'autres cas, les hormones sont sécrétées par des cellules nerveuses (neuroendocrines).

Les hormones sont impliquées, dans l'expression ou la régulation de nombreuses fonctions de l'organisme (reproduction, croissance, développement, métabolisme général, digestion, réponse au stress, etc.) Elles sont aussi le vecteur de nombreuses réponses adaptatives (glycémie, pH sanguin, calcémie, pression artérielle, température corporelle, etc.) Compte tenu de leur rôle, toute altération de leur action va se traduire par des pathologies plus ou moins spécifiques, en rapport avec le siège de ces altérations (production de l'hormone, action sur les cellules cibles, conséquence de l'activation des récepteurs, etc.)

Tableau 1 – Les hormones (liste non exhaustive)

Adrénaline	Inhibine (A et B)
Aldostérone	Insuline
Angiotensinogène/angiotensine	Leptine
Calcitonine	Mélatonine
Calcitriol (forme active de Vit. D)	Ocytocine
Cholécystokinine (CCK)	Œstrogènes
Corticolibérine (CRH)	Parathormone (PTH)
Corticostérone	Peptide insulinothérapeutique glucodépendant (GIP)
Cortisol	Peptide natriurétique auriculaire (ANP)
Cortisone	Prolactine
Cytokines	Prolactine inhibiting hormone (PIH) identifié comme Dopamine
Erythropoïétine (EPO)	Prolactine releasing hormone (PRH)
Gastrine	Progestérone
Ghréline	Relaxine
Gonadolibérine (GnRH)	Rénine-angiotensine
Gonadotrophine chorionique	Somatocrinine (GHRH, growth-hormone-releasing hormone)
GLP-1 (glucagon like peptide)	Somatotoméline (IGF-1, insulin-like growth factor)
Glucagon	Somatostatine (GHIH, growth hormone inhibiting hormone)
Hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine	Sécrétine
Hormone corticotrope (ACTH) ou corticotrophine	Testostérone
Hormone de croissance (growth hormone, en anglais ; GH)	Thymosine
Hormone folliculo-stimulante (FSH)	Thyréolibérine (TRH, thyroid releasing hormone)
Hormone lutéinisante (LH)	Thyrotrophine (TSH, thyroid stimulating hormone)
Hormone mélanotrope (MSH)	Vitamine D
Hormone thyroïdienne T3, T4	
Adrénaline, Cholécystokinine, Dopamine, Monoxyde d'azote (NO), Noradrénaline et Sérotonine sont assimilables à des hormones par leur mécanisme d'action dans l'organisme mais représentent également des neurotransmetteurs dans le cerveau. D'autres agents, tels les interleukines ou les prostaglandines agissant comme des hormones, sont des agents de l'inflammation.	

2

Quel est le rôle général des hormones dans l'organisme ?

Le principe général de la physiologie endocrine, reconnue au sein d'une discipline représentée par l'endocrinologie, est basé sur l'intervention d'une cellule spécialisée (la cellule endocrine), qui va libérer (sécréter) dans la circulation sanguine générale une molécule signal spécifique, l'hormone, agissant « à distance » de son site de sécrétion par l'intermédiaire de récepteurs spécialisés, qui la reconnaissent spécifiquement. Il s'ensuit une réponse de la cellule cible, à même de modifier le fonctionnement de tel ou tel aspect de l'organisme.

Le **concept de « sécrétion interne »** suggère un mécanisme général impliqué dans le maintien de la stabilité du milieu intérieur, ce que l'on nomme « **l'homéostasie** », en particulier par exemple face à l'apport nécessairement irrégulier de nutriments, de minéraux, d'un métabolisme fluctuant ou encore de changements de l'activité de l'individu ou de son environnement.

La sécrétion de l'hormone est déclenchée le plus souvent par un signal particulier représenté par la modification d'un paramètre spécifique du milieu intérieur, par exemple la glycémie pour la sécrétion de l'insuline à partir du pancréas, et l'hormone va agir pour rétablir l'équilibre interne en modifiant la consommation et la mise en réserve des sucres, notamment par les tissus musculaires et adipeux. Il s'agit ainsi le plus souvent d'une **réponse adaptative** de l'organisme.

Toutefois, le rôle des hormones ne se limite pas à ces réponses adaptatives. Les hormones sont impliquées pour certaines d'entre elles et dans leur diversité dans des **fonctions spécifiques**, telles que celles liées au contrôle de la reproduction, de la croissance, plus généralement du développement ou encore du contrôle de la masse corporelle, et jusqu'au vieillissement et au comportement. À titre d'illustration, on peut citer l'action de l'ocytocine sur l'utérus au cours de l'accouchement. Dans certains cas, il existe des relations étroites entre système endocrinien et système nerveux.

Au total, les hormones agissent dans de nombreux cas en étroite synergie avec le système nerveux comme régulateur physiologique du métabolisme mais aussi comme intégrateur de l'action de plusieurs hormones, ce qui rend parfois complexe la caractérisation de leur impact sur certaines pathologies.

3

Pour quelles raisons considère-t-on que différents organes comme le cœur, le rein, le cerveau, la peau ou encore certaines composantes du système digestif, font partie du système endocrinien ?

Les glandes endocrines *stricto sensu* sont en nombre limité : les **glandes thyroïdes** sécrètent les hormones thyroïdiennes, les **glandes parathyroïdes**, la parathormone, les **glandes corticosurrénales**, le cortisol, les **méullo-surrénale**s, l'adrénaline, et la **glande pineale**, la mélatonine, par exemple. L'**hypophyse** est aussi une glande endocrine : elle sécrète dans la circulation générale, soit directement par des cellules endocrines de sa partie antérieure, plusieurs hormones dont la FSH, la LH, la TSH, l'ACTH, l'hormone de croissance ou encore la prolactine, soit indirectement à partir de cellules de l'hypothalamus, l'hormone antidiurétique et l'ocytocine, dans sa partie postérieure.

Les autres hormones sont sécrétées par des cellules endocrines disséminées dans des organes ayant d'autres fonctions. C'est le cas du **pancréas**, qui sécrète l'insuline à partir des cellules β , du **rein** qui sécrète la rénine, des **ovaires** à l'origine de l'action des stéroïdes sexuels, du **placenta** (gonadotrophine chorionique), des **testicules** qui produisent la testostérone, du **foie**, qui transforme le cholécalciférol en calciférol, ou qui produit l'angiotensinogène ou la ghréline, du **cœur** produisant le peptide natriurétique auriculaire, de l'**estomac** à l'origine de la sécrétion de gastrine, de cholécystokinine, de somatostatine, etc.

L'ensemble de ces hormones utilise la circulation générale pour atteindre leurs cibles et modifier leur fonctionnement, voire déclencher la sécrétion secondaire d'autres hormones. Tel est le cas des hormones de l'antéhypophyse, qui sont à l'origine de la sécrétion des stéroïdes sexuels par les gonades, de la TSH qui stimule la sécrétion des hormones thyroïdiennes, ou encore de l'hormone de croissance dont l'un des effets et de stimuler la production de la somatomédine (IGF-1).

Dans certains cas, l'action des hormones est « locale », de type « **paracrine** ». Dans ce cas les hormones agissent sur des cibles situées sur des cellules situées à proximité immédiate du site de sécrétion, sans avoir recours à un transport sanguin. À l'extrême, on parle d'action « **autocrine** » lorsque l'hormone agit directement sur la cellule qui l'a libérée. La cholécystokine est une hormone à action paracrine, sécrétée dans la paroi intestinale, elle agit localement sur d'autres cellules.

4

Quelles sont les relations entre système nerveux et système endocrinien ?

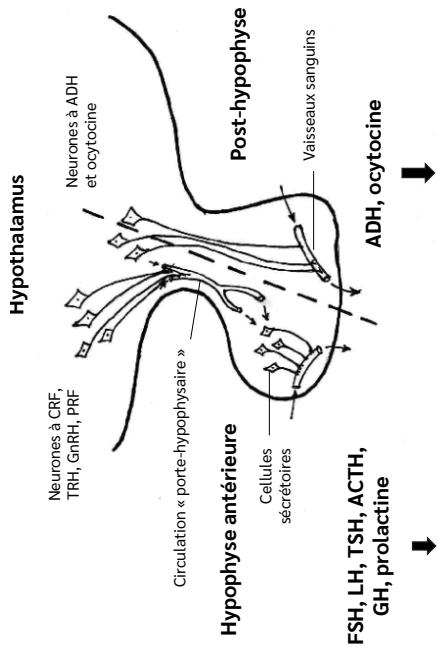
Au travers de l'hypothalamus, le cerveau contrôle la sécrétion de nombreuses hormones issues de l'hypophyse antérieure ou sécrétées directement dans la circulation sanguine dans l'hypophyse postérieure, telles **l'hormone anti-diurétique (ADH)** et **l'ocytocine**. **FSH, LH, ACHT, TSH, GH et prolactine**, sécrétées par le lobe antérieur de l'hypophyse, influencent de nombreuses fonctions de l'organisme comme la sécrétion de **testostérone** et des **œstrogènes (FSH, LH)**, la sécrétion de **cortisol (ACTH)**, de la **somatomédine** par le foie et/ou les reins sous l'action de **l'hormone de croissance (GH)** ou encore de la **prolactine**. Cette organisation représente « 5 axes » de régulation impliquant le lobe antérieur de l'hypophyse : gonadotrope (**FSH, LH**), thyrotrope (**TSH**), somatotrope (**GH**), corticotrope (**ACTH**) et l'axe **prolactine**.

Systèmes nerveux et endocrinien présentent au moins 3 caractéristiques communes :

- Certains neurones et les cellules endocrines sécrètent les hormones directement dans la circulation sanguine.
- Les deux types de cellules sont excitables et génèrent des potentiels d'action.
- Certains peptides – **cholécystokinine, somatostatine** – agissent également dans le cerveau comme neurotransmetteur; c'est aussi le cas de **l'adrénaline**, de la **noradrénaline** et de la **dopamine**; le **cortisol** a la faculté d'agir sur certains neurones.

Ces liens entre ces 2 systèmes sont à l'origine d'actions coordonnées neuroendocrines. Ainsi, dans le cas d'hypoglycémie, la chute des taux de glucose dans le sang est un danger pour le cerveau. Le résultat est une réponse « organisée » du système sympathique sécrétant de l'adrénaline, de l'hypothalamus, de la médullosurrénale et du pancréas, pour augmenter le taux de glucose circulant.

Dans le cas d'une forte diminution de la volémie suite à une hémorragie, les détecteurs de pression artérielle du système nerveux (barorécepteurs) sont activés, ce qui déclenche une action du système sympathique, de l'hypophyse postérieure, des corticosurrénales et des reins, se traduisant par une vasoconstriction pour rétablir le volume sanguin.



Action sur les organes cibles

FSH et LH : action sur les gonades
TSH : action sur la thyroïde et augmentation des taux de T3 et T4

ACTH : action sur les cortico-surrénales et augmentation de la sécrétion de cortisol

Prolactine : action sur les glandes mammaires pour la production de lait

GH : growth hormone ou hormone de croissance : agit notamment sur le foie pour sécréter les somatomédines qui influencent la croissance osseuse.

Action sur les organes cibles

ADH : action sur les cellules rénaliennes du rein pour augmenter la réabsorption de l'eau dans le tube urinaire. Si la pression artérielle diminue, la sécrétion d'ADH augmente et la pression artérielle se rétablit. S'il se produit une chute de sodium, l'osmolarité diminue et la sécrétion d'ADH diminue, ce qui augmente l'élimination de l'eau en vue du maintien de l'équilibre hydro-minéral.

L'aldostérone facilite la réabsorption du sodium et augmente l'osmolarité.

Oxytocine : action sur l'utérus pendant l'accouchement ; action sur les glandes mammaires pendant l'allaitement.

Figure 2 – Représentation schématique de l'organisation fonctionnelle des axes de régulation hypothalamo-hypophysaire

Le système hypothalamo-hypophysaire et l'organisation des axes de l'hypophyse antérieure gonadotrope, corticotrope, thyrotrope, somatotrope et contrôlant la sécrétion de prolactine, auxquels s'ajoutent les neurones hypothalamiques à ADH et à oxytocine sécrétant directement les hormones dans la post-hypophyse.

Autre exemple: la sécrétion d'**ocytocine** dans le lobe postérieur de l'hypophyse est déclenchée par la succion du mamelon pendant l'allaitement. Il s'agit d'une réponse réflexe impliquant des signaux nerveux, conduisant à l'éjection de lait et, pendant l'accouchement, à la contraction de l'utérus.

5

La nature de l'hormone détermine son mode d'action. De quelle manière ?

Les hormones appartiennent à 3 classes de molécules biologiques :

- Les amines, dérivées de la tyrosine, telles l'**adrénaline**, la **noradrénaline** la **dopamine** et les hormones thyroïdiennes ;
- Les protéines et les polypeptides, telles par exemple l'**insuline**, le **glucagon**, la **calcitonine**, la **somatostatine**, la **gastrine** ou l'**hormone de croissance** ;
- Les hormones stéroïdiennes, dérivées du cholestérol, de caractère liposoluble, tels les **œstrogènes**, la **testostérone**, la **progesterone**, le **cortisol**, l'**aldostérone**.

La catégorie chimique à laquelle appartiennent les hormones détermine leur mode d'action cellulaire au travers des récepteurs hormonaux. Elle détermine aussi les mécanismes de production (biosynthèse) et de sécrétion des hormones.

Une fois sécrétées, les hormones sont transportées jusqu'au niveau de leurs cellules cibles, où se trouvent leurs récepteurs. Le transport dans le flux sanguin se fait soit sous forme libre, soit sous forme liée à des protéines plasmatiques. Il est à noter que seule la fraction « libre » circulante de l'hormone (très faible) est active sur les récepteurs.

Les hormones peptidiques et dérivées de la tyrosine à l'exception des hormones thyroïdiennes interagissent avec des récepteurs localisés sur la membrane externe de leurs cellules cibles, c'est-à-dire qu'elles ne pénètrent pas dans ces cellules. Le système de transduction du signal hormonal à l'origine de la « réponse » de la cellule cible est dans ce cas lié à la production d'un second messager par la cellule cible et à la mise en jeu de protéines-kinases.

Les hormones thyroïdiennes et les stéroïdes, de caractère liposoluble, ont la particularité de franchir les membranes cellulaires et ainsi de pénétrer dans les cellules. Ces hormones vont agir sur les cellules qui expriment des récepteurs cytosoliques dont l'effet est de modifier l'expression du génome après transport vers le noyau. Ce type de mécanisme n'est pas exclusif de ces hormones et concerne également d'autres agents impliqués dans la communication intercellulaire tels la **vitamine D3** et divers dérivés de la vitamine D1 comme l'**acide rétinoïque** considéré

comme un facteur de croissance, ou encore certains acides gras et les **prostaglandines** intervenant également dans la régulation de l'expression génique encodant par exemple des gènes relatifs à des enzymes du métabolisme des lipides.

En rapport avec la catégorie chimique à laquelle elles appartiennent, le processus de biosynthèse des hormones est spécifique à chacune des molécules impliquées dans la signalisation endocrine.

Dans le cas des peptides, la biosynthèse est déterminée par l'existence de gènes spécifiques exprimés par la cellule endocrine. Cette biosynthèse peut se faire en plusieurs étapes. La séquence d'ADN correspondant à l'hormone peut initialement encoder une protéine de taille plus importante que celle du produit final, correspondant à une « pré-pro-hormone », inactive biologiquement, sur la base d'un mécanisme de transcription et de traduction impliquant possiblement plusieurs ARNm (ARN messager). Il s'ensuit un clivage enzymatique de ce précurseur conduisant à la production d'une pro-hormone, puis de l'hormone elle-même. À la suite de ce processus de maturation, l'hormone est stockée dans l'appareil de Golgi, dans des granules qui serviront à la sécrétion.

Dans les granules de sécrétion interviennent des mécanismes de maturation de l'hormone impliquant par exemple des processus de phosphorylation ou encore de glycosylation en présence d'une protéine dont le rôle reste à préciser, la chromogranine A, en particulier dans les cellules neuroendocrines.

Dans le cas de l'**adrénaline**, la biosynthèse fait intervenir des enzymes spécifiques produisant l'hormone en plusieurs étapes à partir de la tyrosine.

Les hormones thyroïdiennes sont produites à partir de la tyrosine par un processus enzymatique faisant intervenir une protéine spécifique, la thyroglobuline, sorte de prohormone thyroïdienne, et l'iode sous forme d'iodure. La conversion de la **T4** en **T3** dans les cellules cibles fait intervenir une thyroxine-5'-désiodase.

Dans le cas des stéroïdes sexuels, le cholestérol est transformé en **prégnénolone**, source en plusieurs étapes enzymatiques et selon les cellules concernées, de **progesterone**, **d'aldostérone** ou encore **d'oestradiol**.

Sécrétées dans la circulation sanguine, les hormones sont liées à des protéines, principalement des globulines ou encore l'albumine. Sous forme liée à ces protéines, les hormones sont inactives et seules de très faibles proportions dites « libres », représentant selon les cas seulement 1 à 2 % des hormones, sont actives et contribuent à l'effet biologique.

Comment les hormones sont-elles sécrétées dans la circulation sanguine ?

Les peptides et protéines ainsi que les catécholamines, sont présents dans des granules de sécrétion localisés dans les cellules endocrines, permettant de stocker les hormones. Ces cellules, excitables, libèrent les hormones par « exocytose », sous l'influence d'une entrée de calcium ionisé dans la cellule. La sécrétion s'effectue sous 2 formes : une sécrétion constante, faible, dite « constitutive », permettant un effet permanent de ces hormones ; une sécrétion dite « évoquée » lorsque les cellules sont transitoirement activées, par exemple lorsque l'adrénaline est sécrétée par les cellules de la médullo-surrénale en réponse à un stress.

Dans le cas des hormones thyroïdiennes et des stéroïdes sexuels, la sécrétion s'effectue dans la circulation sanguine à partir du cytoplasme des cellules endocrines (pas de stockage), par simple transfert à travers la membrane plasmique.

La régulation de la sécrétion hormonale s'effectue par 3 types de mécanismes :

- Un mécanisme de « rétrocontrôle » qui vise principalement à limiter la production de l'hormone lorsque le produit de son action augmente dans le sang. Par exemple, la sécrétion d'**insuline** par les cellules β des îlots de Langherans du pancréas diminue lorsque le taux de glucose dans le sang (la glycémie) diminue, et réciproquement.
- Second type de mécanisme : le contrôle nerveux. En réponse à une stimulation externe (le stress dans le cas de l'adrénaline) ou interne (la faim, la soif), la sécrétion des hormones augmente pour produire des réponses adaptatives. Ainsi, la succion du mamelon par le nouveau-né entraîne la sécrétion d'**ocytocine** et l'éjection de lait. Autre exemple : la sécrétion d'**aldostéron**e augmente en réponse à la posture érigée, modifiant le volume sanguin en vue du maintien de la pression artérielle, par l'intermédiaire de « barorécepteurs » nerveux.
- Troisième type de mécanisme : la sécrétion rythmique de certaines hormones en rapport avec des rythmes circadiens, menstruels, saisonniers, développementaux, ou encore pulsatiles. Exemple : la sécrétion de la **mélatonine** augmente la nuit à partir de la glande

pinéale pour favoriser l'état de sommeil. Dans ce cas, cette « d'horloge biologique » implique le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus influencé par des facteurs environnementaux (température, lumière du jour, etc.), par action sur des « gènes horloge ».

Comment les hormones agissent-elles sur leurs cellules cibles ?

Les hormones agissent sur leurs cibles par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques, sélectivement exprimés par ces cellules, selon 2 mécanismes :

- soit l'hormone correspond à un *signal externe* et le récepteur est situé dans la membrane de la cellule cible (hormones peptidiques, catécholamines) ;
- soit l'hormone pénètre dans la cellule cible pour atteindre le récepteur. Dans le cas des hormones lipophiles (stéroïdes, hormones thyroïdiennes) celles-ci représentent un *signal intracellulaire* agissant sur l'expression de l'ADN de la cellule cible.

Les récepteurs hormonaux réagissent à de très faibles quantités d'hormones circulantes, de l'ordre de 10^{-9} M. Les cellules cibles expriment un très grand nombre de récepteurs (de 2 000 à 10 000/cellule) mais il n'existe pas de saturation (taux d'occupation limité à 5 à 10 % d'entre eux). De ce fait, le nombre de récepteurs n'est pas considéré comme un facteur limitant de la réponse aux hormones. Il existe des mécanismes de régulation du nombre de récepteurs : dans le cas d'un excès d'hormones, le nombre de récepteurs membranaires diminue et réciproquement.

Les récepteurs membranaires sont des glycoprotéines couplées à des effecteurs conduisant à la production de seconds messagers intracellulaires. Le résultat est de modifier les cascades de signalisation par phosphorylation de substrats spécifiques (couplage à l'adénylate cyclase agissant sur les taux d'AMP cyclique et *in fine* sur la transcription des gènes). Dans d'autres cas, la réponse hormonale implique des récepteurs agissant directement sur les phosphorylations (récepteurs tyrosine-kinase), permettant une action sur le génome par des facteurs de transcription.

Les récepteurs intracellulaires permettent l'action des stéroïdes sexuels, des hormones thyroïdiennes et de la vitamine D. Ces protéines-récepteur présentent un site de liaison de l'hormone et un site de fixation à l'ADN. La liaison de l'hormone correspond à l'activation du récepteur. Le couple hormone-récepteur subit une phosphorylation dont la conséquence est une augmentation d'affinité pour l'ADN (notion

de récepteur nucléaire). Il en résulte une action sur le promoteur de différents gènes et l'implication des facteurs de transcription activant une ARN-polymérase, ce qui conduit à une activation ou à une répression de la transcription du gène cible.

Les hormones elles-mêmes sont le plus souvent les éléments régulateurs de leur propre fonctionnement. De quelle manière ?

La sécrétion des hormones dépend de facteurs propres à augmenter leur biodisponibilité, en rapport avec des situations visant à maintenir des constantes homéostasiques ou à assurer des fonctions propres. C'est notamment le cas des réponses au stress, par exemple, qui se traduisent par des sécrétions accrues de **catécholamines, de cortisol ou d'aldostérone**, mobilisant dans ce cas l'axe hypothalamo-hypophysaire sensible aux stimuli environnementaux. Par-là se produisent notamment une mobilisation énergétique de l'appareil musculaire, une augmentation de la glycémie pour favoriser leur activité ou encore une vasoconstriction pour optimiser les réponses comportementales.

Dans d'autres cas, c'est la réponse à l'action de l'hormone qui induit la régulation de sa propre sécrétion. Le meilleur exemple est celui de la sécrétion d'**insuline** et de **glucagon** par le pancréas, dont le niveau de sécrétion dépend directement de la glycémie.

Dans de nombreux autres cas, cependant, il existe des mécanismes régulateurs plus complexes. Ce type de mécanisme implique l'hypothalamus et l'hypophyse, qui sont ainsi sensibles à des informations représentées par le niveau des hormones libres circulantes. Parmi les systèmes sensibles à ces mécanismes de rétrocontrôle de la sécrétion des hormones par les hormones elles-mêmes on peut citer l'action inhibitrice des **hormones thyroïdiennes T3 et T4** exercée sur les neurones à TRH de l'hypothalamus et sur les cellules à TSH de l'antéhypophyse. Lorsque le taux circulant de ces hormones baisse, il s'ensuit un lever d'inhibition sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, ce qui se traduit par une augmentation de leur sécrétion par la glande thyroïde, et réciproquement.

C'est également le cas de **l'hormone de croissance**: lorsque les taux plasmatiques augmentent, il s'ensuit une action sur les cellules à somatostatine de l'hypothalamus, qui inhibe l'activité des cellules à GnRH et donc la sécrétion de l'hormone. Ce mécanisme implique parallèlement une action de l'**IGF-1**, qui inhibe l'activité des cellules sécrétant l'hormone de croissance dans l'hypophyse antérieure.

Des mécanismes similaires existent pour contrôler par exemple la sécrétion des **stéroïdes sexuels** tels que l'**œstradiol**, la **progesterone**

ou encore la testostérone. De même en ce qui concerne la sécrétion de **cortisol** par les cortico-surrénales en dehors de la réponse au stress.

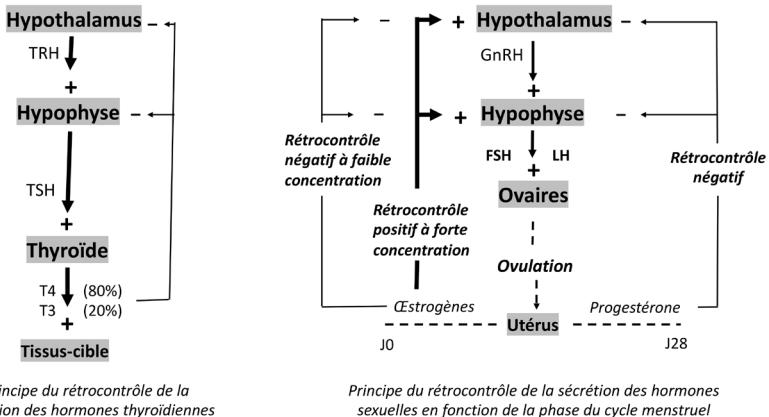


Figure 3 – Principe de la régulation par rétrocontrôle de l'action des hormones thyroïdiennes (à gauche) et des hormones sexuelles chez la femme (à droite).

La sécrétion des hormones thyroïdiennes est régulée par leur concentration plasmatique. Ces hormones agissent à 2 niveaux de l'axe thyréotrope hypothalamo-hypophysaire. Un excès d'hormones a pour effet de ralentir son activité par une action inhibitrice des hormones à la fois au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse. Dans le cas de l'axe gonadotrope, les mécanismes de régulation varient en fonction de la phase du cycle menstrual. En début du cycle, aucun follicule n'est développé; les œstrogènes sont sécrétés à faible concentration. Dans ces conditions, le complexe hypothalamo-hypophysaire est soumis à un rétrocontrôle négatif par les œstrogènes. La sécrétion de la FSH par l'hypophyse permet le développement d'un follicule, qui sécrète des œstrogènes. L'augmentation temporaire de la concentration plasmatique de l'hormone a pour conséquence de transformer le contrôle inhibiteur en un puissant contrôle positif de l'axe hypothalamo-hypophysaire, se traduisant par un pic de sécrétion de FSH et de LH, dont l'action déclenche l'ovulation. La progestérone est alors sécrétée par le corps jaune, associée à un second pic d'œstrogènes. L'action conjuguée de ces 2 hormones a alors pour effet d'inverser le rétrocontrôle hormonal sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, qui redevient négatif, bloquant le développement de nouveaux follicules. La chute des taux d'œstrogènes et de progestérone (dégénérescence du corps jaune à l'origine des règles) a pour conséquence une réduction du rétrocontrôle, ce qui a pour effet de permettre une nouvelle augmentation des taux de FSH et l'initiation d'un nouveau cycle.

Le modèle général de l'autorégulation par rétrocontrôle négatif est applicable à la sécrétion d'autres hormones dont le cortisol, l'hormone de croissance, l'IGF-1 ou encore la prolactine, parmi d'autres.

Quels sont les grands domaines du fonctionnement de l'organisme principalement concernés par les régulations endocriniennes ?

De façon quelque peu schématique, il est commun de considérer que les régulations endocriniennes, du fait de leur diversité, concernent globalement l'ensemble du fonctionnement de l'organisme, de la reproduction au vieillissement.

Dans le domaine de la reproduction, les hormones jouent un rôle clé dans le contrôle de la gestation, du cycle menstruel et du cycle ovarien, puis dans la parturition et l'éjection de lait. **Oestrogènes, progestérone, testostérone, FSH, LH, oxytocine et gonadotrophine chorionique** sont les principales hormones impliquées. Lors de la ménopause, un déficit de production de certaines de ces hormones est à l'origine de la symptomatologie qui accompagne cet état chez la femme.

Vitamine D, parathormone (PTH), calcitonine, cortisol, hormone de croissance (GH), insuline et hormones thyroïdiennes (T3, T4) jouent un rôle déterminant dans la croissance osseuse, la maturation des organes sexuels, la maturation nerveuse et du système musculaire.

La régulation endocrine du métabolisme et des constantes homéostasiques (calcémie, glycémie, pH sanguin, métabolisme énergétique, pression artérielle, rythme cardiaque, contrôle de la production des hématoïdes et leucocytes, etc.) est le fait d'hormones spécialisées, nommément **vitamine D, PTH, calcitonine, cortisol, aldostérone, hormone anti-diurétique (ADH), insuline, glucagon, hormones thyroïdiennes T3 et T4, ANP, mélatonine, EPO, thymosine**, parmi d'autres.

D'autres hormones sont impliquées dans la régulation des comportements alimentaires ou du système urinaire, parmi lesquelles **la leptine, la sécrétine, la CCK, la somatostatine**, mais aussi **la gastrine, l'ADH, l'aldostérone** ou encore **l'ANP**. La réponse au stress implique l'intervention de **l'adrénaline, du cortisol, de l'ACTH** et d'autres glucocorticoïdes, alors que les processus inflammatoires sont sous contrôle des **prostaglandines, des leucotriènes** ou encore du **cortisol**.

Les effets du vieillissement peuvent être corrélés à une altération de la production ou de l'efficacité de certaines hormones, ce qui est particulièrement évident dans le cas de la perte de fertilité liée à la ménopause, mais concernent également d'autres aspects du fonctionnement de l'organisme dont les régulations se trouvent moins efficientes.

Cellules endocrines	HORMONE	Tissu-cible	Principales fonctions contrôlées
Cœur	Peptidé natriurétique auriculaire (ANP, en anglais)	Adipocytes	Régulation de la volémie et de la pression artérielle ; métabolisme énergétique ; effet lipolytique
Intestin	Sécrétine Cholécystokinine Somatostatine	Panréas Panréas ; vésicule biliaire Panréas	Régulation de la sécrétion hydrique/bicarbonatée du pancréas exocrine Régulation de la sécrétion d'enzymes impliquées dans la digestion Régulation de la motricité et des sécrétions digestives
Estomac	Gastrine	Effet local ; système digestif	Régulation des sécrétions gastriques
Foie	Somatotémine Précureur de l'angiotensinogène	Tissu osseux Rein	Régulation de la croissance osseuse Régulation de l'équilibre hydrominéral et de la pression artérielle
Panréas endocrine	Insuline Glucagon	Muscle ; tissu adipeux Foie ; muscle	Régulation de la glycémie
Rein	Érythropoïétine (EPO) 1,25 dihydrocholécalciférol (Vit. D)	Moelle osseuse	Régulation de la production des hématoïdes Régulation du métabolisme osseux et de l'équilibre phosphocalcique
Corticosurrénales	Cortisol Aldostérone	Tous les tissus Rein, grande salive, muscles	Hormone du stress ; production de glycogène (effet catabolique) ; Régulation de l'équilibre hydrominéral (natrémie; kaliémie)
Médullosurrénales	Adrénaline	Système sympathique	Régulations cardio-vasculaires ; métabolisme
Thyroïde	Hormones thyroïdiennes T3, T4	Tous les tissus	Maturisation du cerveau ; croissance ; régulation du métabolisme ; thermogénèse
Parathyroïdes	Calcitonine	Os et rein	Régulation de la calcémie et du métabolisme du phosphore
Ovaïres	Parathormone	Os ; rein ; intestin	Régulation de l'homéostasie phosphocalcique
	Œstrogènes	Peau ; reins ; muscles ; tissu adipeux ; organes génitaux	Facteur de croissance et de développement ; fonctionnement de l'appareil génital
	Progestérone	Peau ; reins ; organes génitaux ; utérus	Reproduction féminine
Testicules	—	Peau ; muscle ; tissus adipeux ;	Facteur de croissance et de développement

Tableau 2 – Quelques exemples des principales composantes de systèmes endocriniens.

Quelles sont les principales pathologies associées à des troubles endocriniens et quelle est leur origine ?

Les causes les plus fréquentes des troubles endocriniens sont liées soit à un déficit d'action des hormones, soit à leur activité trop importante (hypo-sécrétion ou hypersécrétion des hormones). Un déficit d'action des hormones peut aussi être lié à une perte de sensibilité des récepteurs. Une sécrétion anormalement élevée des hormones peut correspondre à une tumeur ou un cancer des organes endocrines, ou à une perte de sensibilité des boucles de régulation des sécrétions hormonales. Dans le cas des hormones dépendantes de l'axe hypothalamo-hypophysaire, les dysrégulations hormonales peuvent être liées à une altération des structures hypothalamiques ou hypophysaires.

Parmi les pathologies les plus fréquentes, l'hypothyroïdie se traduit chez l'adulte par un **myxœdème** (œdème de la face, faiblesse musculaire, léthargie, sensibilité au froid). Au cours du développement, on parle **d'hypothyroïdie congénitale** dont les conséquences dramatiques se caractérisent par une arriération mentale et des troubles de la croissance. L'hyperthyroïdie chez l'adulte se caractérise par un goitre et une exophtalmie, marqueurs de la **maladie de Graves-Basedow**.

Le diabète (type I ou type II) est lié à un dysfonctionnement du pancréas endocrine. S'agissant du type I, le déficit en **insuline** est la conséquence de la destruction des cellules β des îlots de Langherans du pancréas, ce qui implique des administrations constantes de l'hormone pour maintenir la glycémie. Le diabète de type II n'est pas dépendant de l'insuline et traduit plutôt une perte de sensibilité à l'hormone. Une hyperinsulinémie (tachycardie, anxiété, faiblesse) peut aller jusqu'à un coma hypoglycémique.

D'autres pathologies sont liées au dysfonctionnement des glandes parathyroïdes, avec des taux de **parathormone** impactant la masse osseuse (fragilité osseuse ; calculs rénaux) notamment en cas **d'hyperparathyroïdie**. L'hypersécrétion de **cortisol** en rapport avec des atteintes de l'axe corticotrope (hyperactivité des glandes cortico-surrénales) est caractéristique de la **maladie de Cushing** (atrophie musculaire, **ostéoporose**, hyperglycémie).