

Université ABDERRAHMANE MIRA

Faculté de Médecine de BEJAIA

**Cours : 2<sup>ème</sup> année Médecine**

**(2021/2022)**

**Biochimie Clinique**

**Généralités sur les Hormones**

**Dr. Benyoussef**

## **Introduction**

### **I- Place des Hormones au sein des messagers intercellulaires**

### **II- Classification des Hormones**

- 1- Selon leur nature chimique
- 2- Selon leur solubilité

### **III- Synthèse et sécrétion des Hormones**

- 1- Organisation architecturale des cellules productrices d'Hormones
- 2- Mécanismes de Synthèse et de Sécrétion
- 3- Régulation/modification

### **IV- Transport plasmatique et métabolisme des hormones**

- 1- Modalités de transport des Hormones
- 2- Niveaux plasmatiques des Hormones
- 3- Catabolisme et élimination des Hormones

### **V- Modes d'action des Hormones**

- 1-Classification des récepteurs hormonaux
- 2-Mécanismes de transduction du signal hormonal

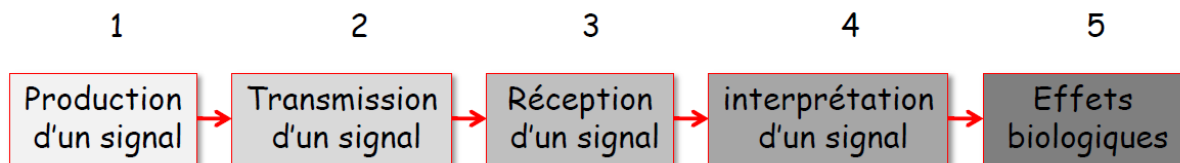
### **VI- Effets physiologiques des Hormones**

## Introduction

Les cellules de l'organisme ont une autonomie limitée et doivent communiquer entre elles afin de maintenir l'**homéostasie** et l'intégrité de l'ensemble de l'organisme

Cette communication est assurée par un système d'information qui utilise des voies électriques (système nerveux) ou bien des voies chimiques (système hormonal)

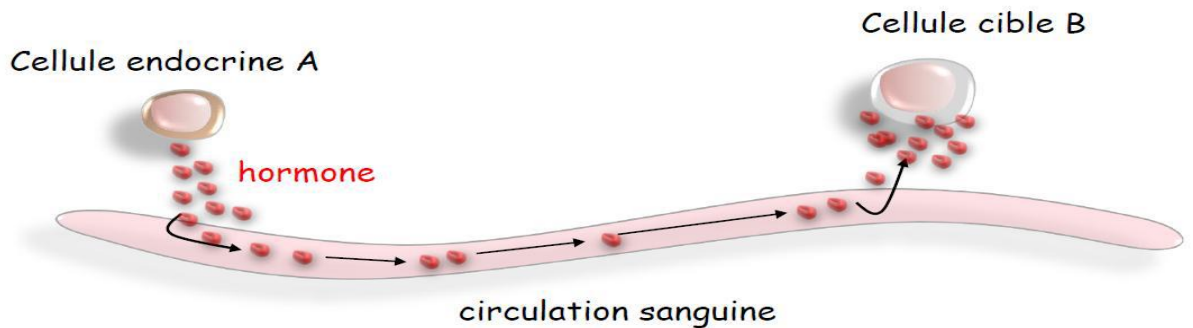
Dans le système hormonal, les messagers sont des molécules signal (médiateurs) produites par des cellules émettrices et agissent sur des cellules réceptrices dont elles modifient le fonctionnement



## I- Place des Hormones au sein des messagers intercellulaires

La transmission de la molécule signal peut se faire selon 3 voies :

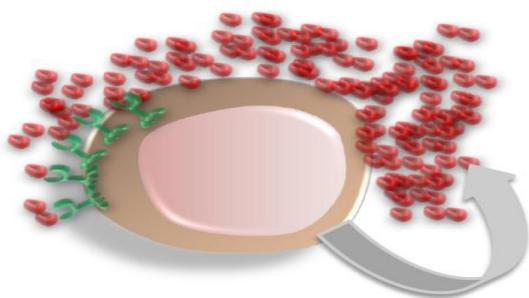
- **Endocrine** (le signal atteint la cellule cible via la circulation sanguine)

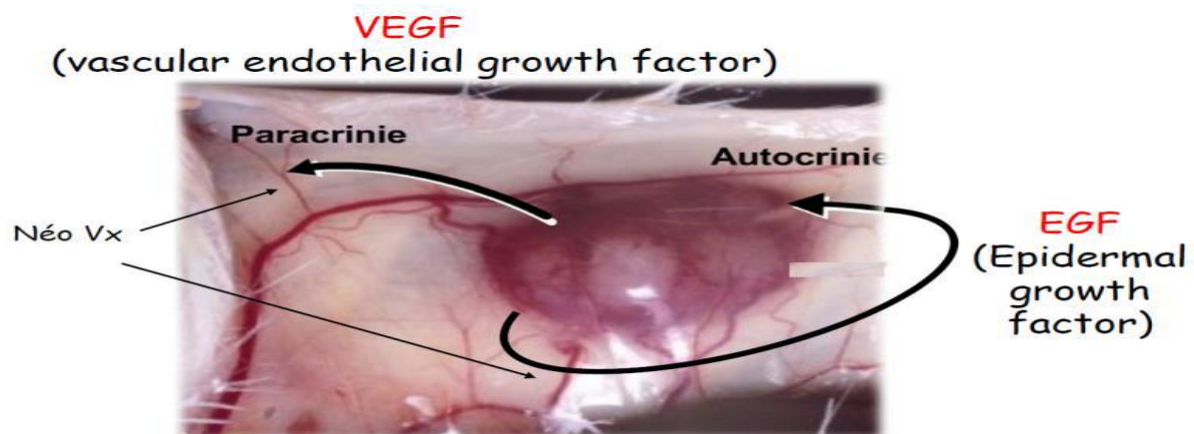


- **Paracrine** (les cellules cibles sont au voisinage des cellules émettrices). Exemple : Cytokines, Facteurs de croissance, Neurotransmetteurs, Prostaglandines



- **Autocrine** (le signal agit sur la cellule émettrice). Exemple : Cytokines, Facteurs de croissance, Prostaglandines





Une hormone est une molécule informationnelle produite à des concentrations faibles, par une **glande endocrine**, transportée dans la **circulation sanguine** et reconnue par un récepteur d'une **cellule cible** en vue de produire un **effet spécifique** sur cette cellule.

Cet effet peut concerner plusieurs fonctions de l'organisme (la croissance, le développement, la reproduction, le métabolisme, l'équilibre hydrominéral, la nutrition, l'adaptation aux changements de l'environnement...)

## II- Classification des Hormones

Les hormones peuvent être classées selon plusieurs critères : nature chimique, solubilité, localisation du récepteur, classification physiologique...etc

## 1- Selon la nature chimique

### A. Dérivés d'acides aminés

- Dérivés de la Tyrosine :
  - ➔ **Catécholamines** : dopamine, noradrénaline, adrénaline.
  - ➔ **Hormones thyroïdiennes** : T3, T4
  
- Dérivés du Tryptophane (Indolamines): **Sérotonine, Mélatonine**

### B. Hormones peptidiques

CRH, TRH, ACTH, ADH, Ocytocine, PTH, Calcitonine, Insuline, Glucagon

### C. Hormones protéiques

- Glycoprotéines : **TSH, FSH, LH, HCG**
- Une chaîne polypeptidique : **GH et la prolactine**

### D. Hormones stéroïdes (dérivées du Cholestérol)

- Minéralocorticoïdes : **Aldostérone**
- Glucocorticoïdes : **Cortisol**
- Androgènes : **Testostérone, DHEA, SDHEA**
- Hormones ovariennes : **Progestérone, Oestrogènes.**
- Vitamine D : **Calcitriol**

## 2- Selon leur solubilité

On distingue deux groupes : Hormones **lipophiles** (groupe I) = insolubles dans l'eau ; et Hormones **hydrophiles** (groupe II) = hydrophiles

	Groupe I	Groupe II
Types	Stéroïdes, Hormones thyroïdiennes, rétinoïdes	Polypeptides, protéines, glycoprotéines, catécholamines
Solubilité	Lipophile	Hydrophile
Transporteur plasmatique	Oui	Non (en général)
Demi-vie plasmatique	Longue (quelques heures)	Courte (minutes)
Récepteur	Intracellulaire	Membrane plasmique

## III- Synthèse et sécrétion des Hormones

### 1- Organisation architecturale des cellules productrice d'Hormones

- **Glandes endocrines** organisées en organe bien individualisé anatomiquement : **Hypophyse, Thyroïde, parathyroïdes, surrénale, thymus, épiphyse, ....**

- **Amas de cellules endocrines** dispersées dans l'organisme, exp : cellules de Leydig des testicules, îlots de Langerhans du pancréas...
- **Système endocrine diffus** ; exp : cellules neuroendocrines du tube digestif, cellules à gastrine d'estomac...
- Enfin, certains tissus ou organes peuvent jouer un rôle endocrinien : les adipocytes secrètent la leptine, et le placenta pendant la grossesse (HCG)

## **2- Mécanismes de Synthèse et de Sécrétion**

### **A- Hormone dérivés d'Acides Aminés**

- **Hormones Thyroïdiennes**

Lieu = cellules folliculaire de la thyroïde (thyrocyte)

#### **Etapas**



### → **Captation de l'iode**

L'iode sous forme d'iodure est capté par le thyrocyte grâce à un cotransporteur (ATPase) de sodium pour la traversée de la membrane basale et, à l'existence canaux anioniques pour le passage dans la colloïde.

### → **Fixation de l'iode** sur les groupes **Tyrosyl** de la Thyroglobuline

L'iodure, qui arrive dans la colloïde, partie centrale du follicule thyroïdien, est activé (oxydé) par la **Thyroperoxydase** membranaire pour qu'il se fixe sur les noyaux Tyrosine de la thyroglobuline pour former des résidus de monoiodotyrosine (MIT) et de diiodotyrosine (DIT).

### → **Couplage**

Un résidu de monoiodotyrosine et un résidu de diiodotyrosine se combinent pour former la **triiodothyronine, T3**, et deux résidus de diiodotyrosine pour former la **tétraiodothyronine ou thyroxine, T4** : T3 et T4 restent fixées à la thyroglobuline.

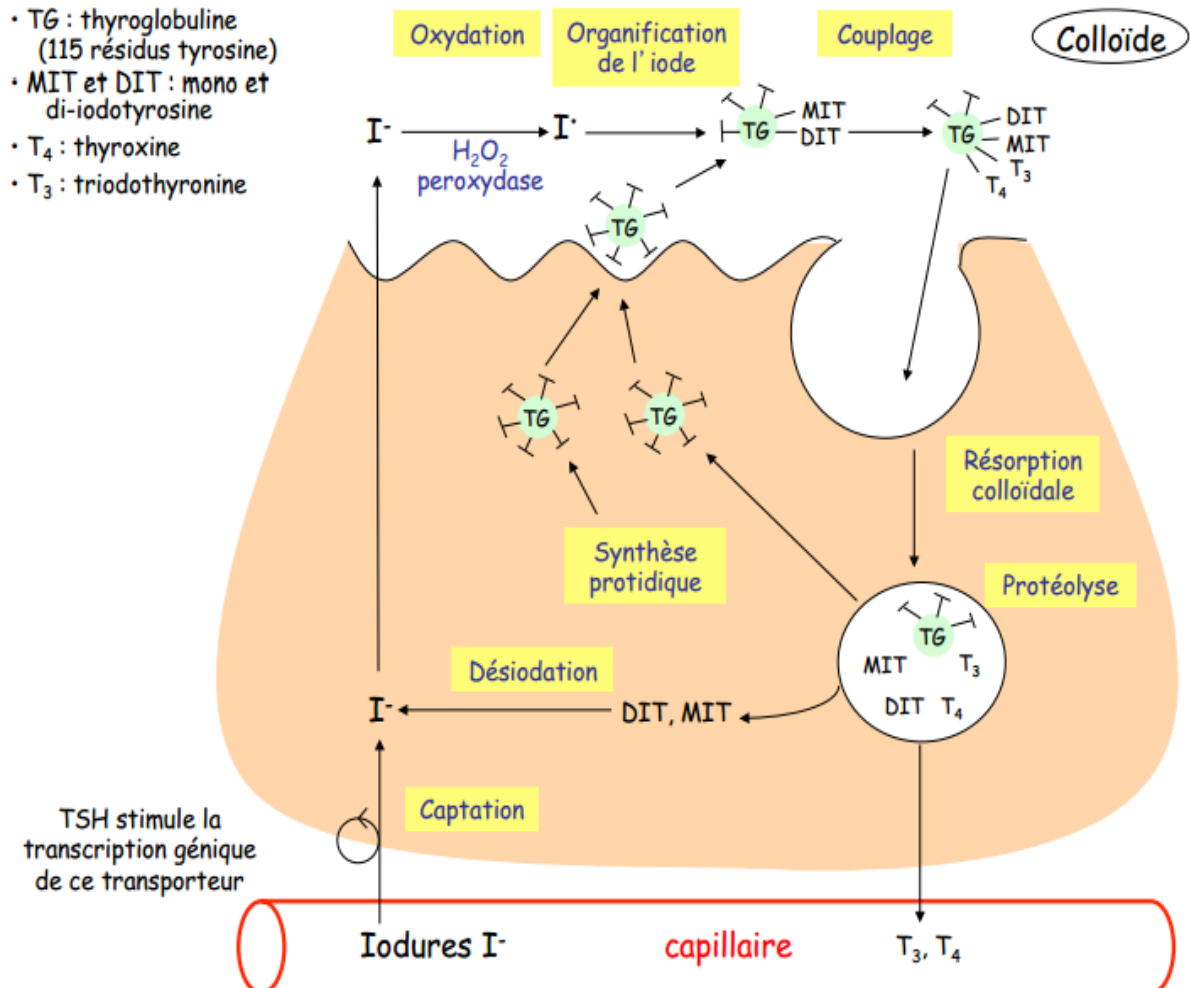
### → **Stockage**

L'ensemble thyroglobuline avec ses molécules T3, T4, MIT et DIT, attachées, est stocké dans la colloïde.

### → **Libération**

Après son passage par endocytose de la colloïde dans la cellule épithéliale folliculaire, la TG est hydrolysée par des enzymes protéolytiques libérant ainsi les hormones thyroïdiennes T3 et T4 qui sont ensuite sécrétées dans le plasma.

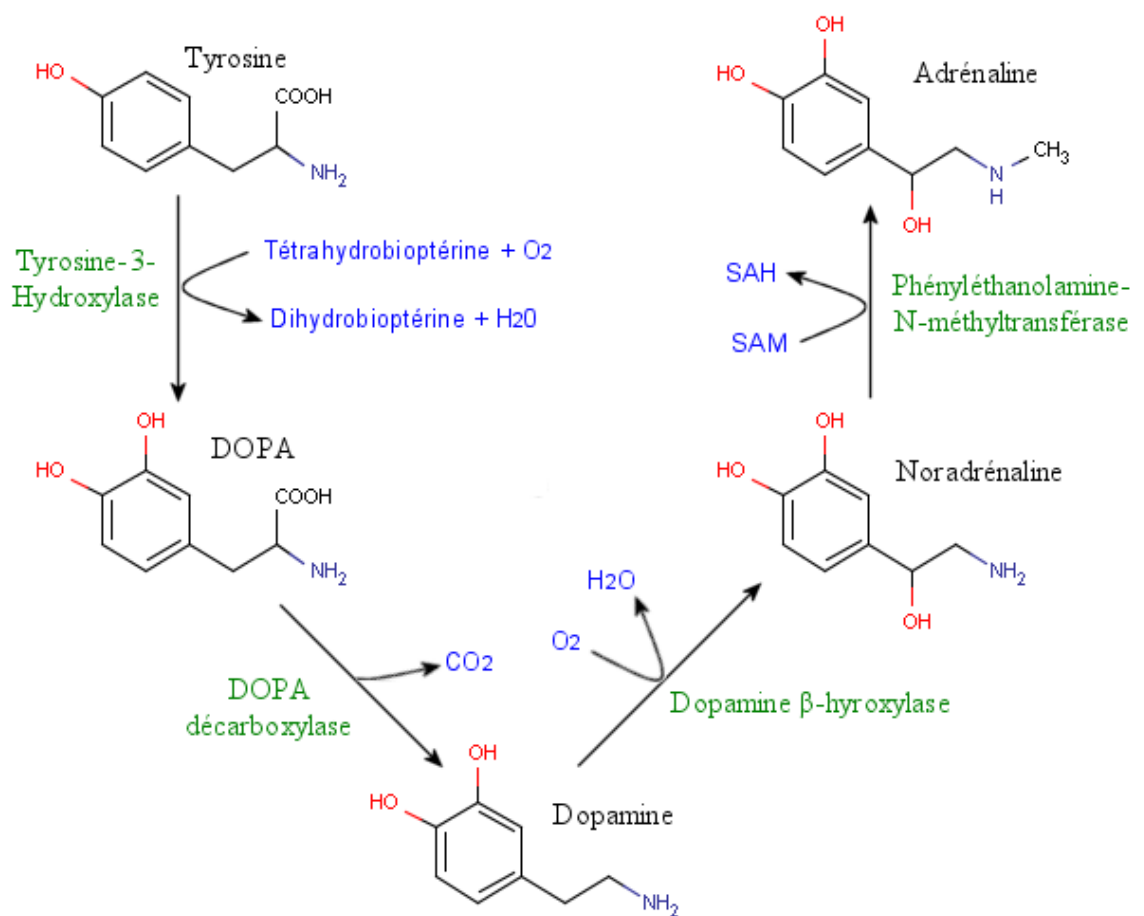
NB : L'ensemble de ces étapes est stimulé par la **TSH**



## • Catécholamines

**Lieu** = Cellules chromaffines de la médullosurrénale, fibres poste-synaptiques (post-ganglionnaires) sympathiques

## Etapes



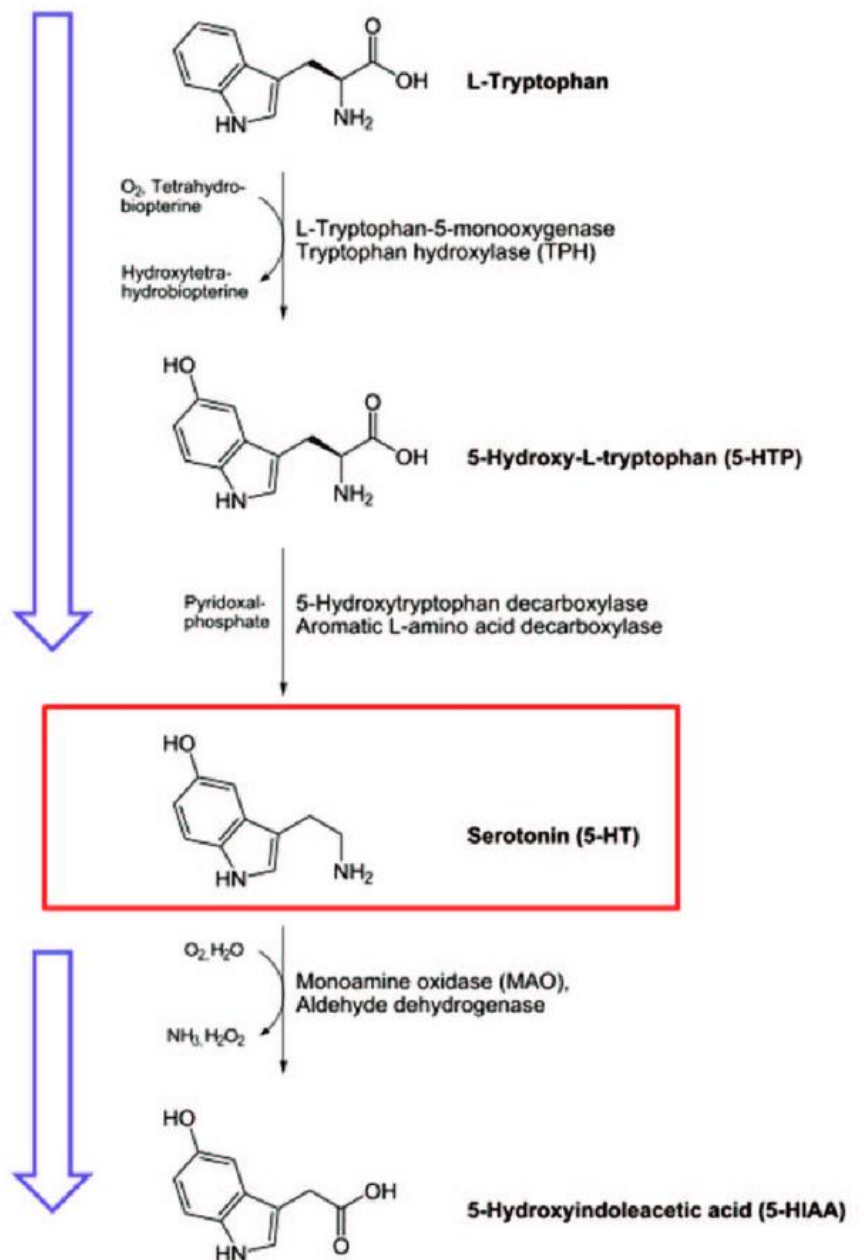
Après leur synthèse, les catécholamines sont stockées dans des vésicules de stockage, complexés à une protéine (**chromogranine**)

- **Indol-amines (Sérotonine)**

Lieu de synthèse = SNC, cellules entérochromaffines (paroi digestive), Thrombocytes

Etapes

## Biosynthèse



## Dégradation

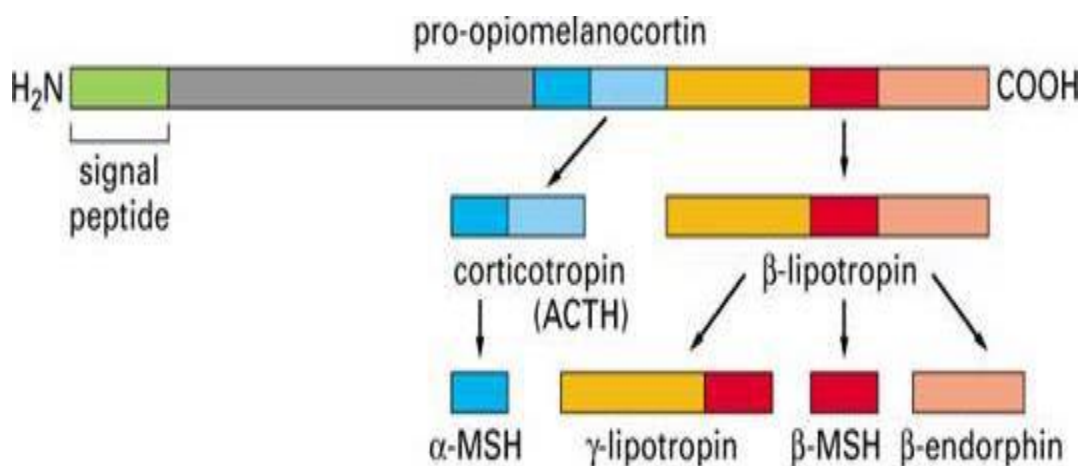
### B- Hormones peptidiques et protéiques

Les hormones polypeptidiques sont généralement synthétisées, après expression génique, sous forme de **précurseurs inactifs** de plus grande taille, dont la maturation nécessite plusieurs modifications post-traductionnelles

### Etapes

- Transcription du gène du précurseur en ARN m
- Traduction de l'ARNm en polypeptide
- Modifications post-traductionnelles de ce polypeptide et mise en réserve dans des granules sécrétoires

### Exemple (ACTH)



Chaque type cellulaire dispose d'un équipement enzymatique réalisant des clivages spécifiques avec génération de peptides hormonaux (ACTH, MSH, lipotropines, endorphine) propres

## **C-Hormones Stéroïdes**

Précurseur commun = **Cholestérol**

### **Lieu de synthèse**

**Cortisol** : Couches fasciculée et réticulée de la corticosurrénale

**Androgènes surrénaliens** (DHEA, SDHEA,  $\Delta^4$ -Androstènedione) :

Couches fasciculée et réticulée de la corticosurrénale

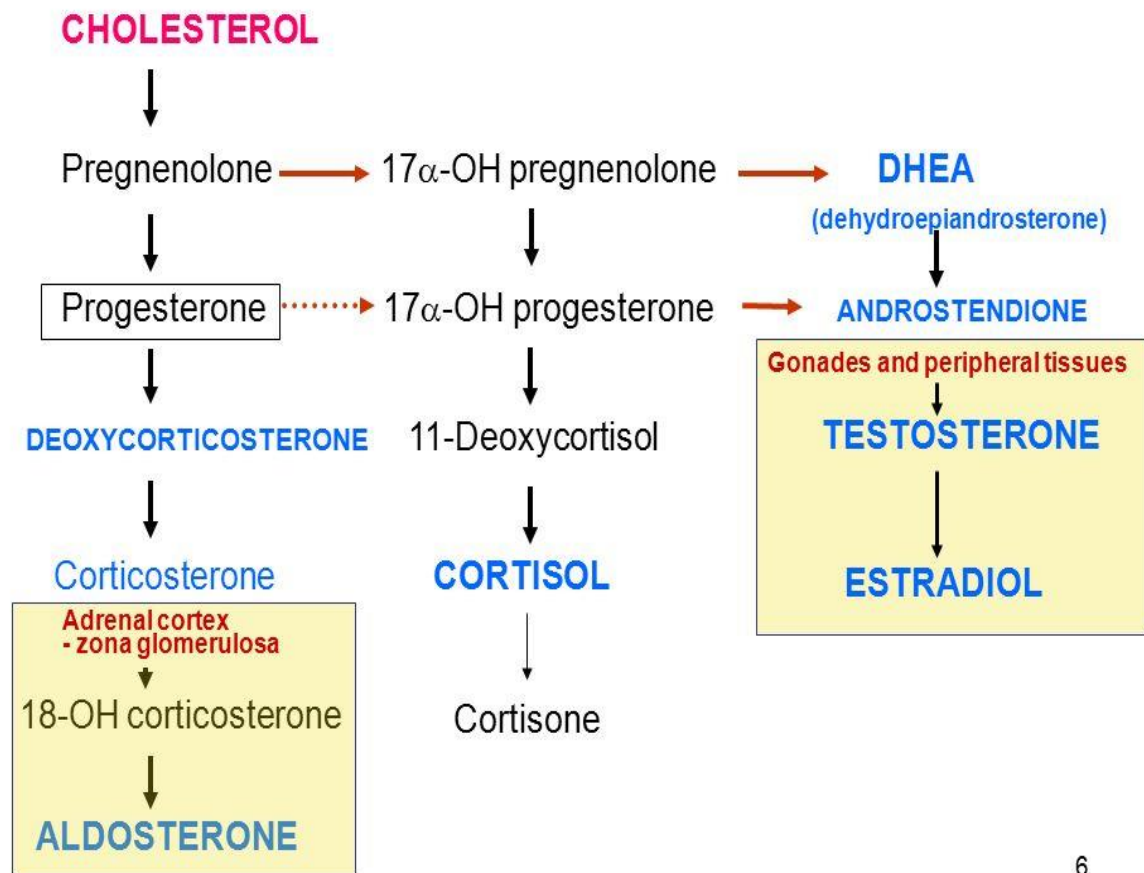
**Aldostérone** : Couche glomérulée de la corticosurrénale

**Testostérone** : Cellules de Leydig du testicule

**Estradiol** : Cellules de la Granulosa et le corps jaune de l'ovaire

**Progestérone** : corps jaune

# Steroidogenesis



6

Pas de stockage des hormones stéroïdiennes, elles sont directement libérées

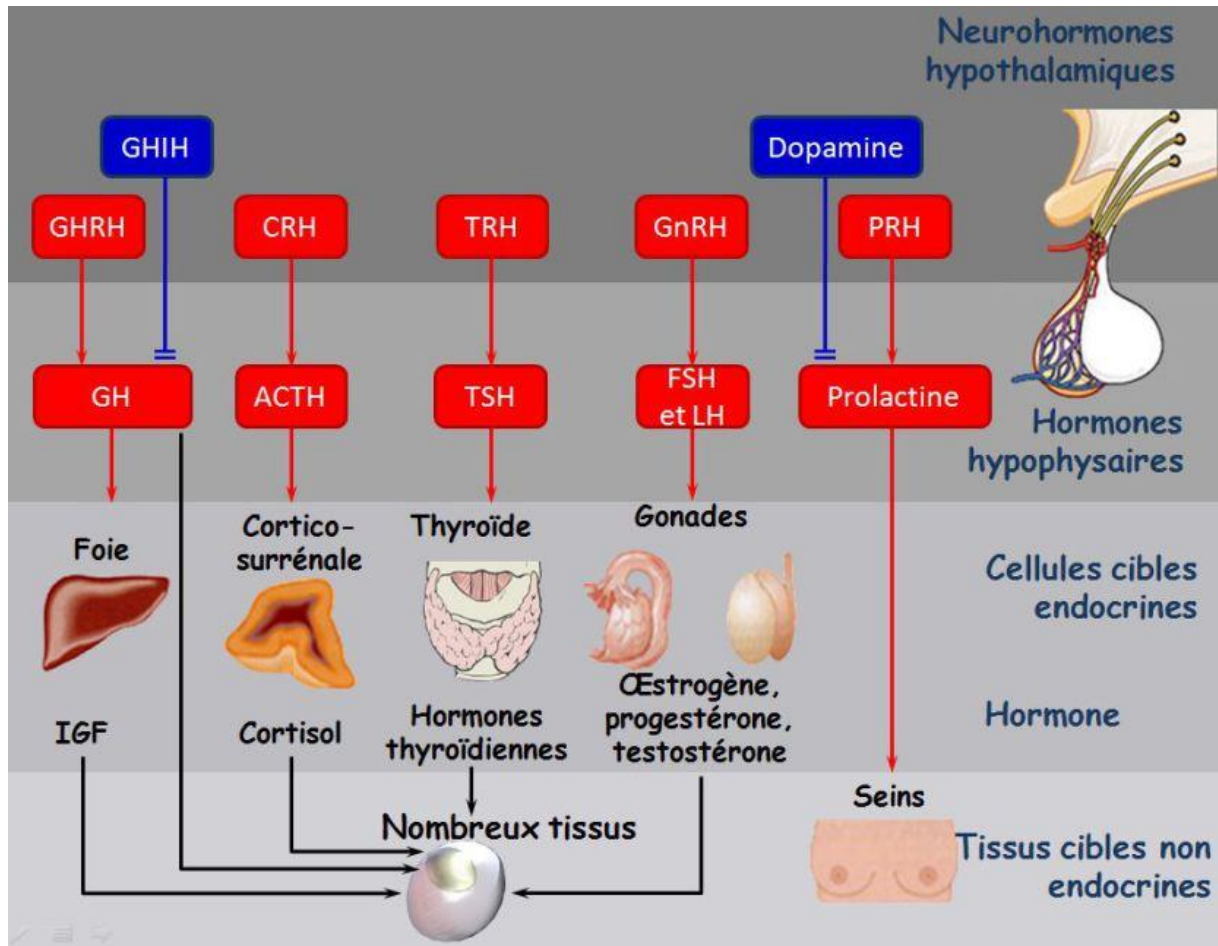
## 3- Régulation/modification

La synthèse et la libération des hormones sont contrôlées soit par un système de régulation hiérarchisé (Axe hypothalamo-hypophysaire), soit par une boucle de régulation simple

### ➤ Axe hypothalamo-hypophysaire

Concerne la plupart des glandes endocrines, et comporte différents niveaux :

- SNC
- L'hypothalamus
- L'hypophyse
- Glandes périphériques



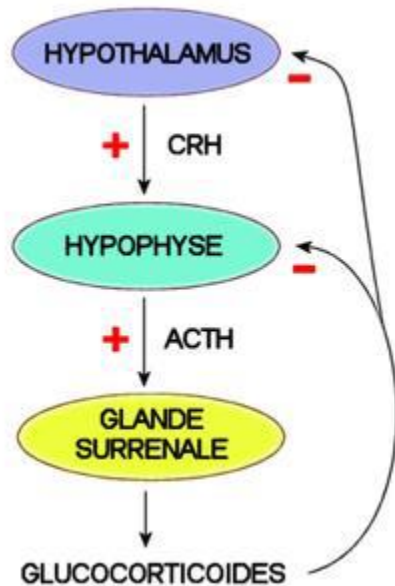
L'hypothalamus, stimule les sécrétions endocrines du lobe anté-hypophysaire via des **Libérines** (Releasing Hormones) et les inhibe via des **Statines** (Inhibiting Hormones)

L'hypophyse stimule les sécrétions endocrines de glandes périphériques via les **tropines** (Stimulating Hormone)

Les hormones périphériques modulent les sécrétions hypophysaires et hypothalamiques par rétro-contrôle, généralement **négatif**



Exemple : axe corticotrope



➤ **Régulation par une boucle simple**

La sécrétion d'autres hormones est contrôlé par des facteurs nerveux ou humoraux

**Exemples :**

**Aldostérone** : stimulée par le potassium (HyperKaliémie)

**Catécholamines** : stimulés par des fibres sympathiques (AcétylCholine)

**Insuline** : stimulée par le glucose et certains acides aminés (Leu, Lys) Inhibée par la somatostatine et les fibres sympathiques

**PTH** : freinée par le  $\text{Ca}^{2+}$  (hypercalcémie)

## IV- Transport plasmatique et métabolisme des hormones

### 1- Modalités de transport des hormones

#### → Hormones hydrophiles

Les hormones hydrophiles, étant soluble dans le plasma circule librement après leur sécrétion, à l'exception de l'IGF1 qui est transporté par une protéine spécifique = IGF-BP

Ces Hormones ont une durée de vie plasmatique courte (minutes)

#### → Hormones lipophiles

A cause de leur faible solubilité dans le plasma, ces hormones circulent majoritairement sous forme liée à des protéines de transport spécifiques (et accessoirement à l'Albumine de façon non spécifique)

- **Transthyrétine (préAlbumine) → T4, T3**
- **Transcortine (Cortisol Binding Globulin = CBG) → Cortisol et Progestérone**, accessoirement Aldostérone
- **TBG (Thyroxine Binding Globuline) → T4, T3**
- **VDBP (Vitamin D Binding Globulin) → Vitamine D**
- **RBP (Retinol Binding Protein) → Vitamine A**
- **ShBP (Sex Hormon Bindig Protein) → Testostérone, Estradiol**

Ce sont les formes libre (minoritaires) qui peuvent quitter la circulation pour se fixer sur leurs récepteurs, ou être métabolisé ou excrétée → **Forme active de l'hormone**

Les formes liées sont retenues plus longtemps dans la circulation, ce qui **prolonge la durée de vie de l'hormone** - qqs heures (cortisol) à qqs jours (hormones thyroïdienne)

## **2-Niveaux plasmatiques des hormones**

Le taux plasmatique des hormones dépend de

- Importance et rythme de leur sécrétion
- Leur **clairance** (excrétion rénale, modifications ou dégradation hépatiques, dégradation plasmatique ou au sein même des cellules cible)
- Taux des protéines transporteuses (modification **transitoire**)

La sécrétion hormonale est souvent pulsatile et non pas continue et suit un rythme biologique.

→ **Rythme ultradien < 20h**

- Sécrétion pulsatile des **neurohormones**, due à une stimulation asynchrone des neurones hypothalamiques.
- Sécrétion pulsatile de l'**insuline** rythmée par la prise de repas.

→ **Rythme circadien = 24h**

- Sécrétion pulsatile du **cortisol** et **ACTH** avec un maximum le matin.
- Sécrétion pulsatile de la **GH** avec un max pendant le sommeil surtout chez le jeune enfant.

→ **Rythme infradien > 28h**

- Sécrétion cyclique des **œstrogènes et progestérone** (cycle menstruel)
- Sécrétion hormonale par le placenta « grossesse ».

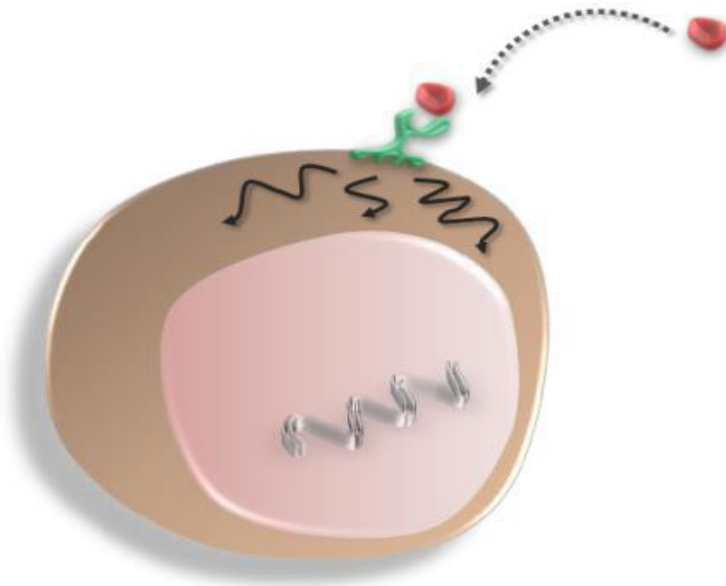
**NB : il est primordial de tenir compte de ces rythmes, lors des dosages de ces hormones**

### **3- Catabolisme et élimination des Hormones**

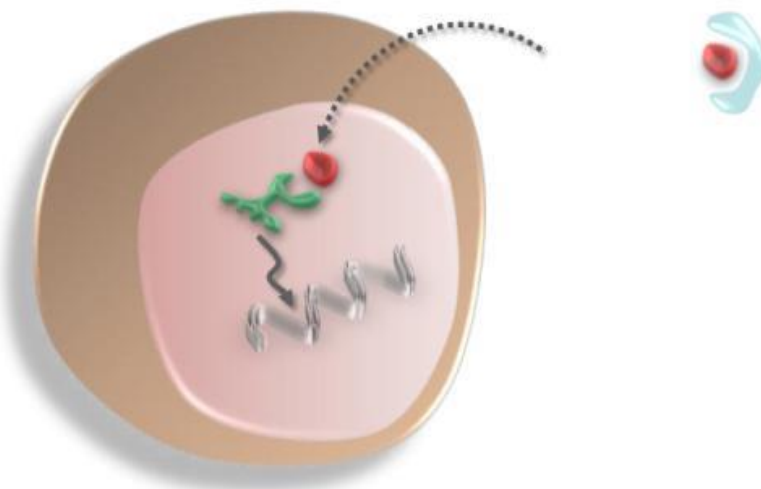
<b>Hormone</b>	<b>T 1/2</b>	<b>Lieu du catabolisme</b>	<b>Réactions du catabolisme</b>	<b>Elimination</b>
<b>T4 T3</b>	8jrs 1jr	Hépatique +++ Rein Thyroïde	Désiodation Désamination oxydative Décarboxylation Conjugaison	Rénale+++ Biliaire
<b>Adrénaline Noradrénaline Dopamine</b>	2 à 4min	Foie +++ Médullosurrénal e Tissus cibles	Méthylation (COMT) Désamination oxydative (MAO)	Rénale
<b>Aldostérone</b>	20min	Foie	Réduction Conjugaison	Rénale
<b>Cortisol</b>	90min	Foie	Réduction Conjugaison Oxydation (cortisone)	Rénale Salivaire
<b>Testostérone</b>	1 à 12 jrs	Foie (+tissus cibles)	Réduction (DHT, androstandiol) Oxydation Conjugaison	Rénale +++ Peau, prostate, vésicule séminales
<b>Oestradiol</b>	90min	Foie	Réduction (Estriol) Oxydation (Estrone) Conjugaison hydroxylation du cycle aromatique	Rénale

## V- Mode d'action des Hormones

Les hormones **hydrophiles** se lient sur des **récepteurs membranaires**, représentés par 3 groupes de récepteurs et transmettent le signal à l'intérieur des cellules grâce à un second messager



Les hormones **lipophiles** peuvent traverser facilement la membrane cellulaire et se lient à des **récepteurs intracellulaires**, qui constituent le 4<sup>ème</sup> type de récepteur

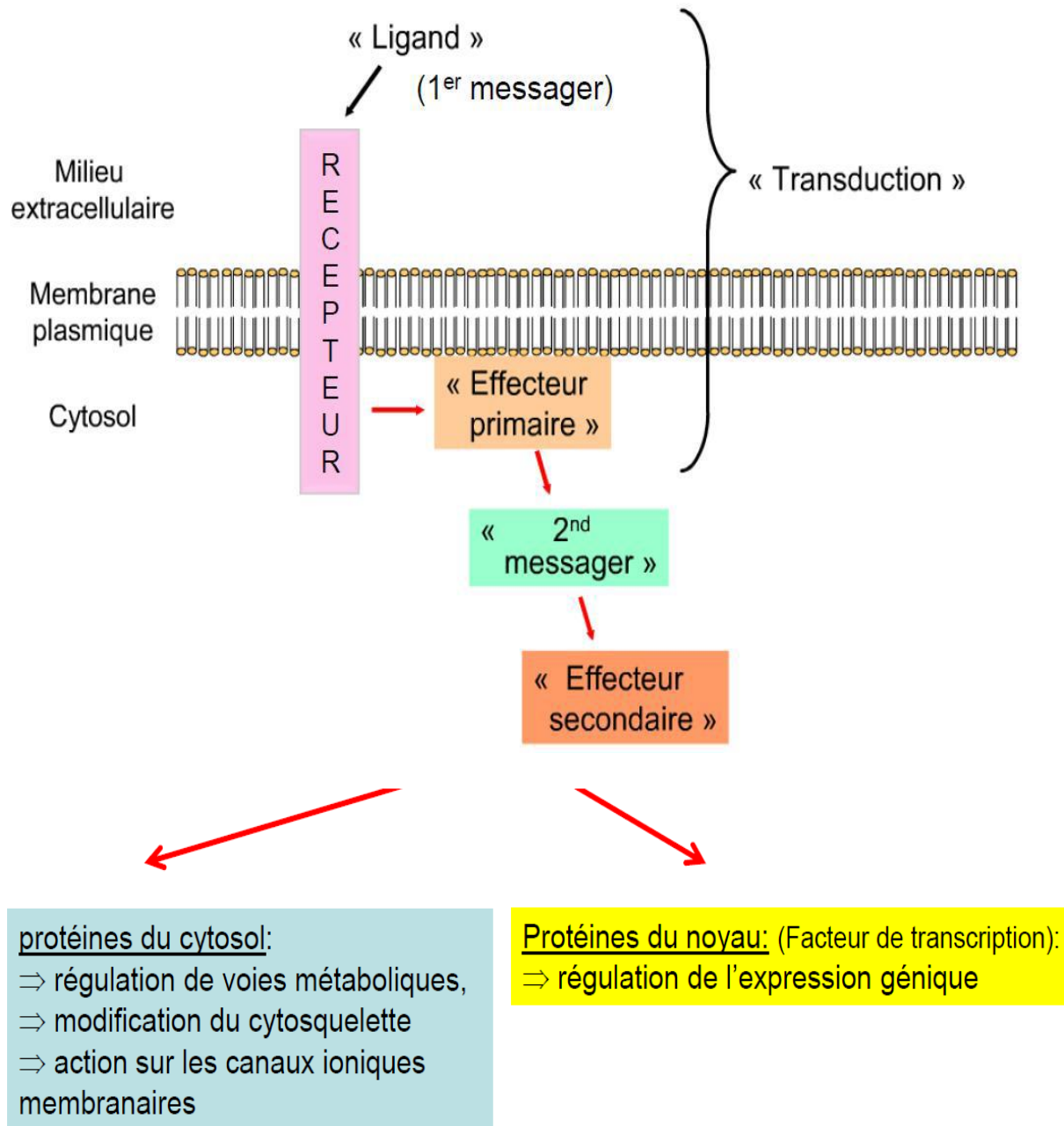


## Propriétés communes aux récepteurs :

- ▣ **Spécificité** : aptitude à fixer un type de ligand donné.
- ▣ **Haute affinité** : Capte le ligand présent à **faible concentration**.
- ▣ **Saturabilité** : nombre de molécules de ligands pouvant se fixer est limité.
- ▣ **Réversibilité** : La liaison entre récepteur et ligand étant de nature non covalente, le complexe Ligand-Récepteur se dissocie quand la concentration du ligand diminue.
- ▣ **Couplage** : La fixation d'un ligand au récepteur transmet un signal à la cellule.

## **1-Classification des récepteurs**

- **Récepteurs membranaires**



## 1-Récepteurs Enzyme (type I)

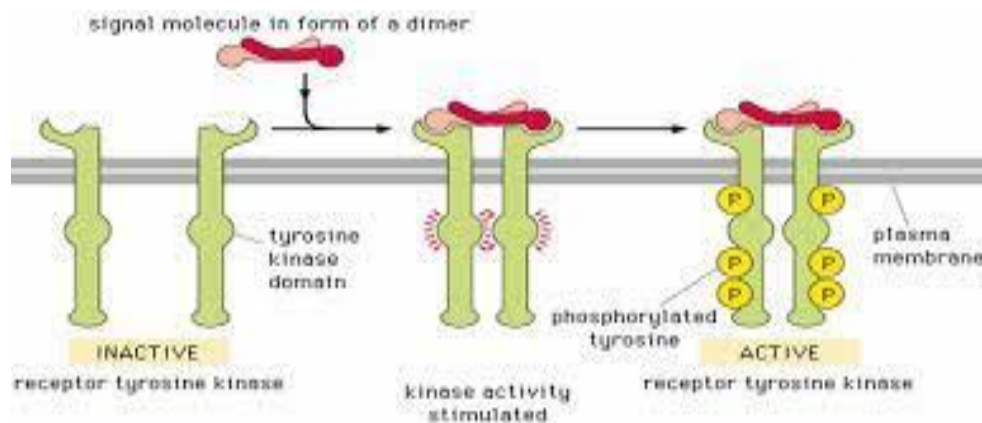
Traversent la membrane plasmique d'une face à l'autre : du côté externe ils possèdent un site de liaison à l'hormone, du côté interne (cytoplasmique) ils possèdent un domaine à activité enzymatique



### ➤ Récepteur à activité Tyrosine Kinase

Les RTK sont des récepteurs membranaires possédant une activité enzymatique tyrosine kinase, c'est-à-dire : de phosphorylation de résidus tyrosines.

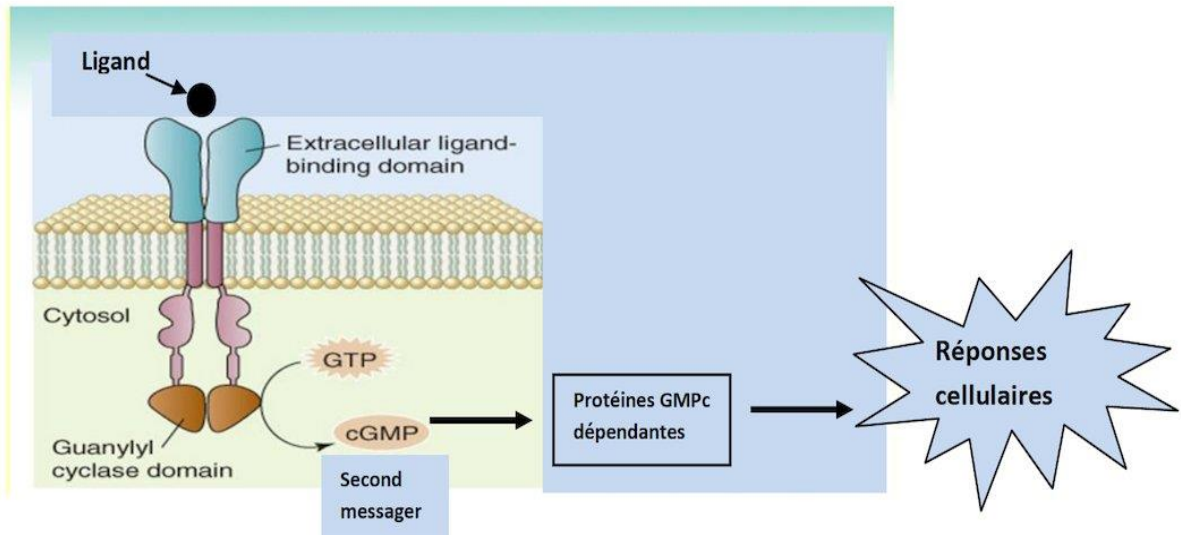
Après liaison de l'hormone, l'activité TK est stimulée, et phosphoryle des tyrosines sur sa propre chaîne (auto-phosphorylation)



Exemples de ligands utilisant ce type de récepteur : **Insuline, IGF-1, EGF (Epidermal Growth Factor)**

### ➤ Récepteur à activité Guanylate cyclase

Après liaison à l'hormone, l'activité GC catalyse la formation de *GMP* cyclique à partir de *GTP* ; le *GMPc* active plusieurs protéines qui propagent l'**effet** de l'hormone

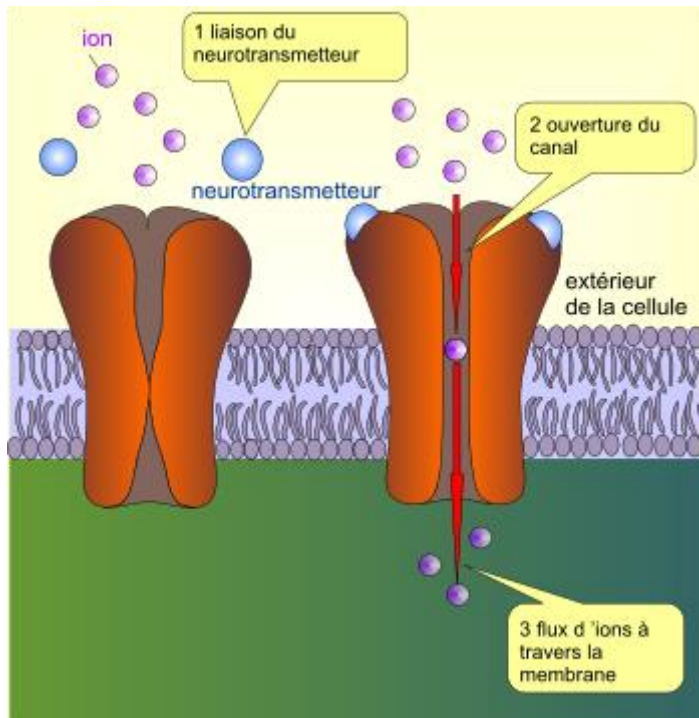


Exemples d'hormones utilisant ce type de récepteur : **ANP** (Atrial Natriuretic Peptide)

## 2-Récepteurs Canal Ionique (Type II)

Ce récepteur est perméable à un ou plusieurs ions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ )

Lors de la liaison de l'hormone le canal s'ouvre (ou se ferme) ce qui modifie le **flux ionique** à travers la membrane plasmique et détermine ainsi l'**effet** de l'hormone

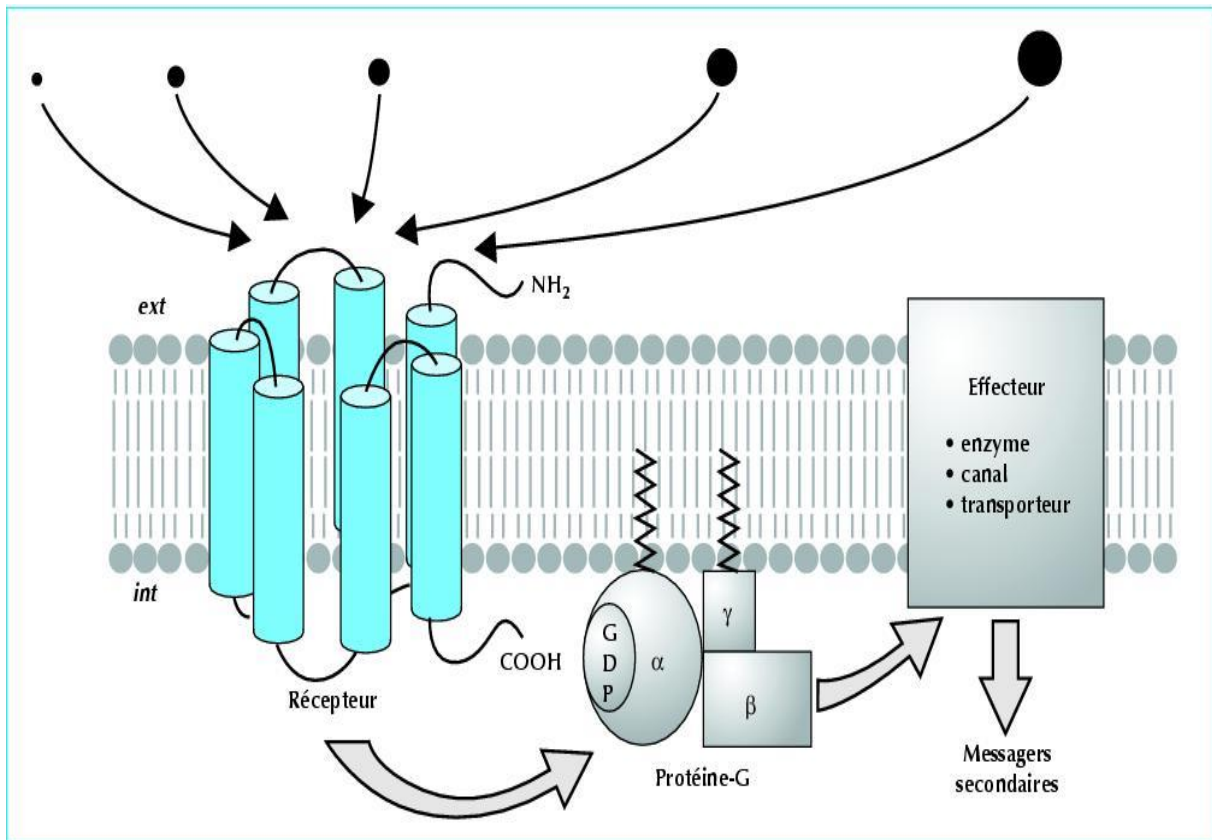


Exemples de ligands utilisant ce type de récepteurs : **Acétylcholine** (récepteurs nicotinique), **GABA**, **Glutamate**, **IP3** (Inositol triPhosphate utilisant un canal calcique sur la membrane du réticulum endoplasmique)

### 3-Récepteurs couplé aux protéines G (Type III)

Ils représentent la plus grande famille de récepteurs membranaires et impliquent 3 protagonistes :

- Un **récepteur** (à 7 hélices transmembranaires)
- Une **protéine G** : hétérotrimérique (3 sous unités  $\alpha, \beta, \gamma$ )
- Un **effecteur** (qui produit un second messenger)



Lors de la liaison de l'hormone au récepteur, la protéine G (**liant le GDP à l'état inactif**) est activée et sa s/u  $\alpha$  échange un GDP contre un GTP, puis le complexe s/u  $\alpha$ -GTP se détache et active un effecteur (**enzyme ou canal ionique**) qui produira à son tour un **second messager** intracellulaire

L'activité GTPasique de la s/u  $\alpha$  hydrolyse le GTP en GDP, remettant ainsi la protéine G à l'état inactif

Exemple de ligand utilisant ce type de récepteur : **Catécholamines, FSH, LH, TSH, HCG, Gastrine, Glucagon ...etc**

- Récepteurs intracellulaires (Type IV)

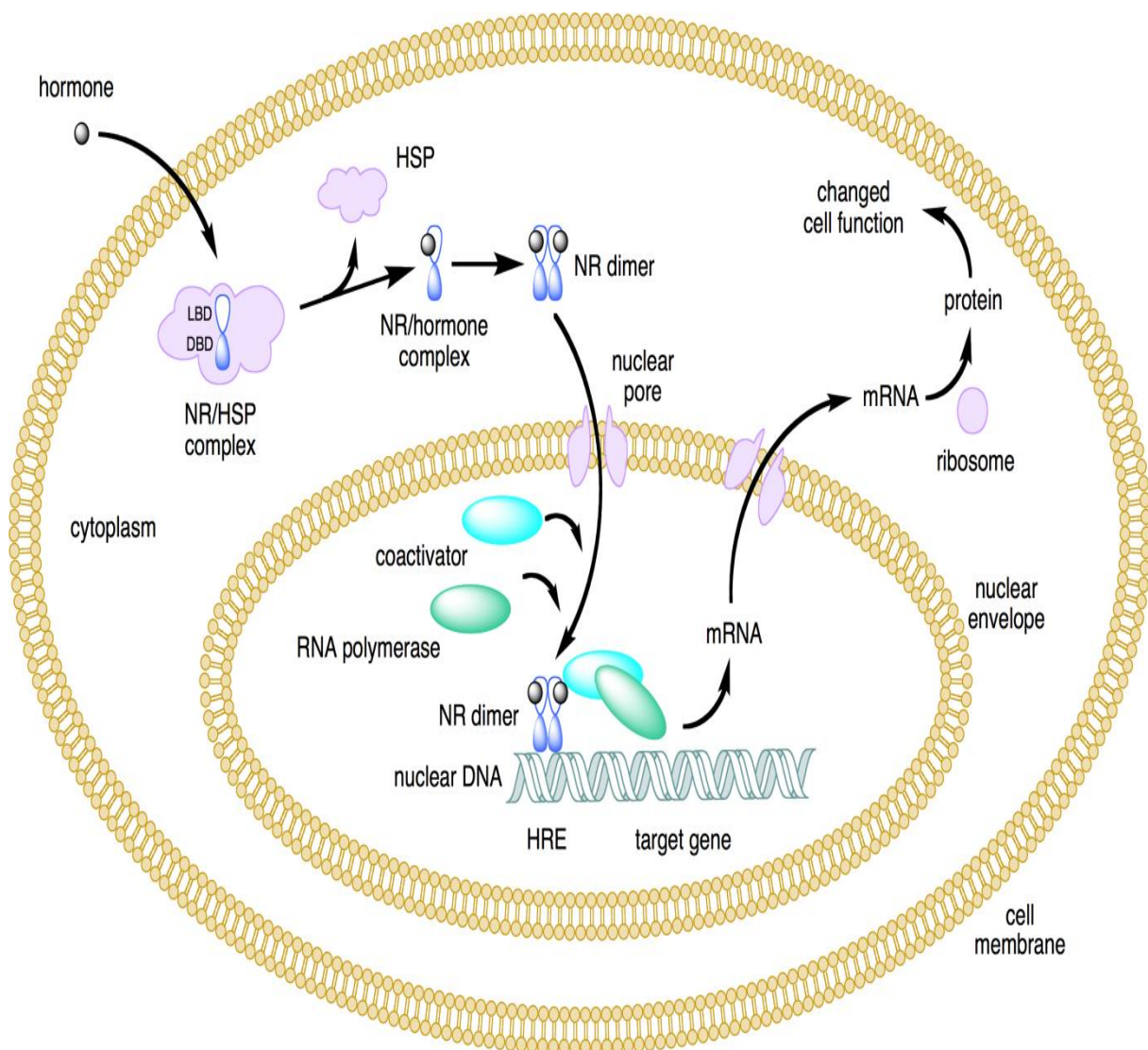
Ils forment une large famille ayant une structure modulaire commune



Ce type de récepteur (pour **hormones lipophiles**) se trouve dans le cytosol ou dans le noyau, en attente de l'arrivée de l'hormone, sous forme inactive (complexés à une protéine du choc thermique = **hsp**)

Après la liaison de l'hormone, le récepteur se dissocie de la protéine hsp, et migre vers le noyau pour **interagir avec l'ADN** au niveau d'une région particulière appelée HRE (Elément de Réponse aux Hormones)

Cette région est localisée en amont du gène à réguler et permet le **contrôle de son expression** (et donc modification de la quantité de la protéine correspondante)



NB : Certains récepteurs (hormones **thyroïdiennes**, **Estradiol**) se trouve d'emblée au sein du noyau sur la chromatine

## 2- Mécanismes de transduction du signal

- Récepteurs à activité tyrosine kinase (exemple du récepteur de l'insuline)



Suite à l'autophosphorylation du domaine cytoplasmique du récepteur, l'activité tyrosine kinase phosphoryle des tyrosines d'autres protéines effectrices : **IRS 1** (insuline receptor substrat) qui initie plusieurs voies complexes menant à :

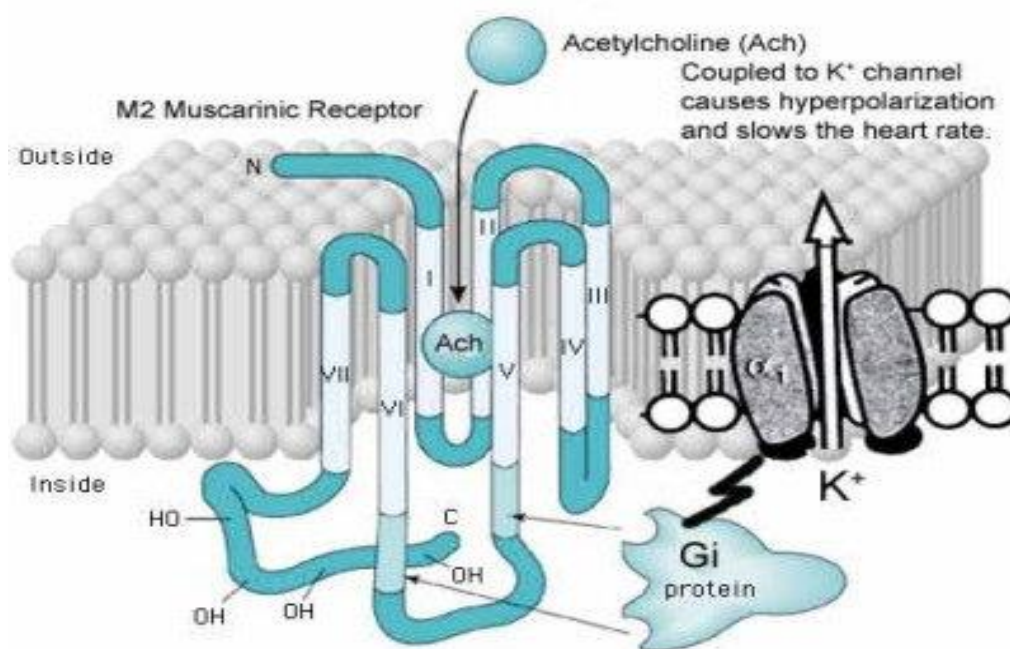
- Expression membranaire du transporteur **GLUT4** (capture cellulaire du glucose sanguin)
- Activation de la **glycogénogenèse** (stockage du glucose)
- Synthèse des protéines et de lipides (effet anabolique)

- **Récepteurs couplés à une protéine G**

Les effecteurs activés par la protéine G sont :

**Canaux ioniques**

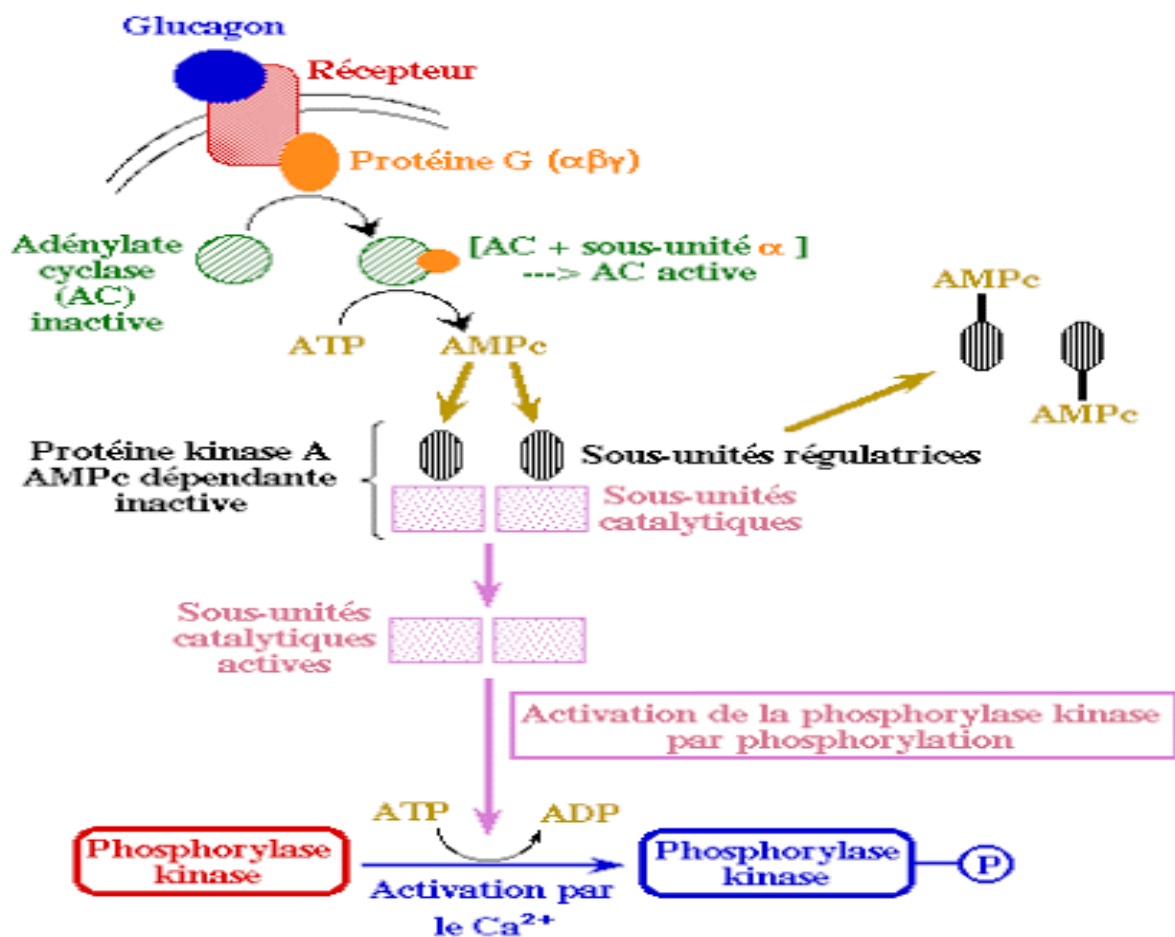
Exemple : Récepteur muscarinique (et non pas nicotinique !) de l'acétylcholine



## Enzymes qui produisent des seconds messagers :

**Adénylate cyclase** produit **AMPcyclique** (qui active une protéine kinase A → phosphorylation d'autres protéines /enzymes → effets)

AMPc = un signal intracellulaire indiquant un manque de nutriments !



*E. Jaspard (2006)*

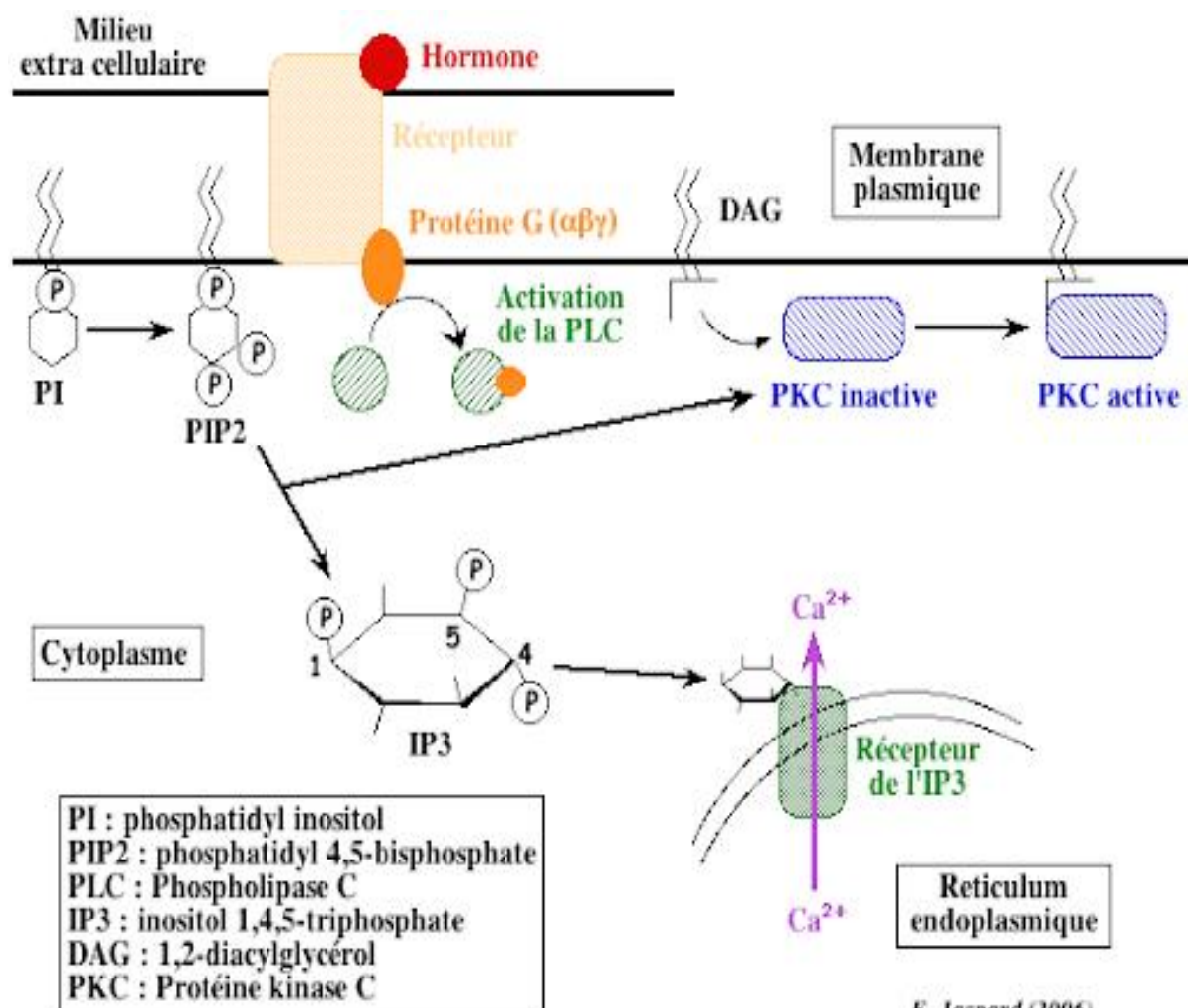
NB : L'AMPc est dégradé par une phosphodiesterase spécifique (peut être inhibée par la caféine !)



**Phospholipase C** produit : DiAcylGlycérol (**DAG**) et Inositol triPhosphate (**IP3**) à partir des phospholipides membranaires

**IP3** agit sur la membrane du RE et libère le calcium de ses réserves

**DAG et Ca<sup>2+</sup>** (issu de l'action d'IP3 sur le RE) activent **une protéine kinase C** → phosphorylation d'autres protéines/enzymes → **effets**



**Phospholipase A2** produit : Acide Arachidonique (Précurseurs des Eicosanoides = **prostaglandines**, thromboxanes, leucotriènes)

## VI- Effets physiologiques des Hormones

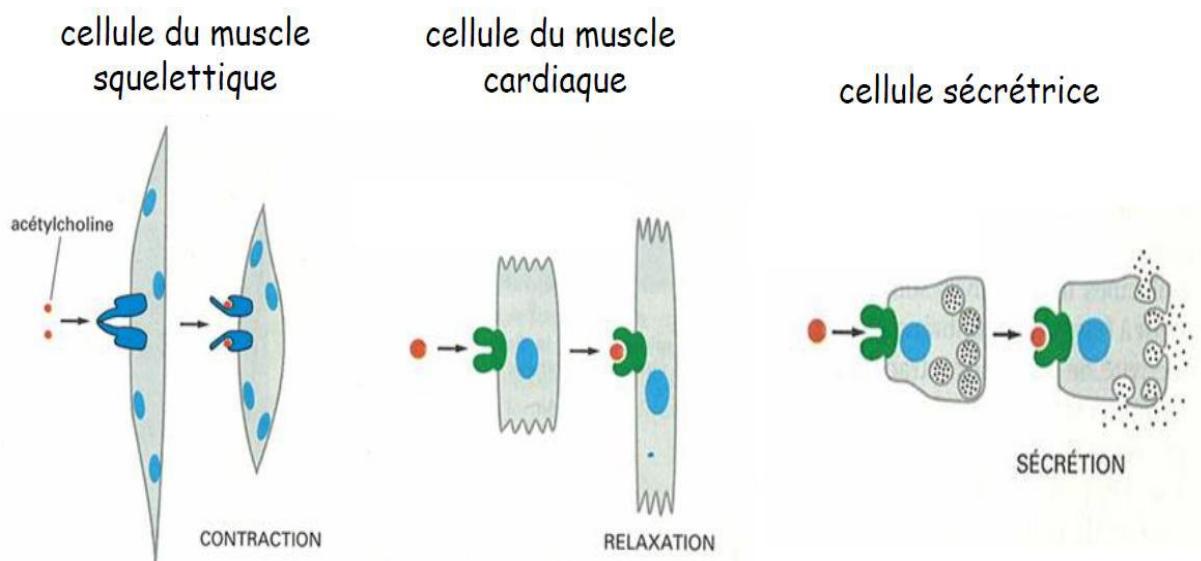
Les hormones sont impliquées dans le contrôle du métabolisme cellulaire, la croissance, la reproduction, et l'homéostasie du milieu intérieur

Ces effets vont dépendre de :

La Nature de l'hormone

Le Type du **récepteur** et nature du **second messenger**

Le Type de la **cellule cible** : un même ligand peut avoir différents effets selon les cellules cible → **effets pleiotropique**



## Exemples d'effets physiologiques

Hormones thyroïdiennes → Accroissement du métabolisme de base

Catécholamines → Augmentation de la fréquence cardiaque

Sérotonine → Péristaltisme (motricité du tube digestif)

Cortisol → Augmentation de la glycémie

Aldostérone → Rétention hydrosodée

Testostérone → spermatogenèse

Progestérone → préparation et maintien de la grossesse

Insuline → Captation tissulaire du glucose sanguin

PTH (parathormone) → augmentation de la calcémie

Prolactine → production du lait par les glandes mammaires

GH (growth Hormone) → croissance staturale