

UE7 : Gynécologie-Endocrinologie  
Pr. Nicolas De Roux  
Le 19/10/2016 à 15h30  
Ronéotypeur : Anaëlle Fitussi  
Ronéolecteur : Clotilde Fini

## Cours n°8 – UE7

# Introduction à l'hormonologie - Rythmes biologiques

*Le professeur a commencé son cours en insistant sur le fait que la présence des élèves en amphitheâtre est primordiale pour la réussite à l'examen. Il pense qu'avec un minimum de travail, on peut très bien réussir l'épreuve.*

*Il souhaite relire cette ronéographie.*

Ronéographie n°4 – Cours n°8 UE7

1 sur 18

## Sommaire

- I. **Classification biochimique**
- II. **Synthèse, Catabolisme**
  - 1) Synthèse des hormones
  - 2) Exemple de la GnRH
  - 3) Diversité des hormones peptidiques
  - 4) Les hormones stéroïdes et leur synthèse
  - 5) La synthèse hormonale : un mécanisme répondant à une régulation très précise
  - 6) Transport des hormones dans le sang
  - 7) Métabolisme des hormones : une hormone peut être transformée
- III. **Mécanismes d'action**
  - 1) Notion de transduction du signal
  - 2) Mécanismes d'action des hormones stéroïdes
  - 3) Les récepteurs membranaires, lié à une protéine G ou récepteur tyrosine kinase
- IV. **Rétrocontrôle**
  - 1) L'homéostasie
  - 2) Boucle de rétrocontrôle
  - 3) L'axe endocrinien
- V. **Dosage**
  - 1) Généralités
  - 2) Dosage des hormones
- VI. **Pathologie**

## **I. Classification biochimique**

Une hormone est une molécule qui transmet une information biologique en agissant via des récepteurs spécifiques. On définit une triade : une hormone est synthétisée à partir d'une glande endocrine est transportée par voie sanguine et elle agit à distance (définition d'un système endocrinien). Toutes les hormones ne répondent pas à cette triade : il y a aussi un système paracrine (à proximité) et autocrine (la cellule sur elle-même).

Toutes les hormones interagissent avec les cellules cibles en se fixant sur un récepteur qui peut être membranaire (récepteur couplé à une protéine G) ou intracellulaire (récepteur aux hormones stéroïdes situé dans le noyau).

Les récepteurs des hormones sont liés à des partenaires protéiques capables d'activer des voies de transduction (transformation d'un signal extracellulaire en un signal intra cellulaire).

Une substance qui mime l'action d'une hormone sur un récepteur est un agoniste.

Une substance qui prévient l'activation d'un récepteur par une hormone est un antagoniste.

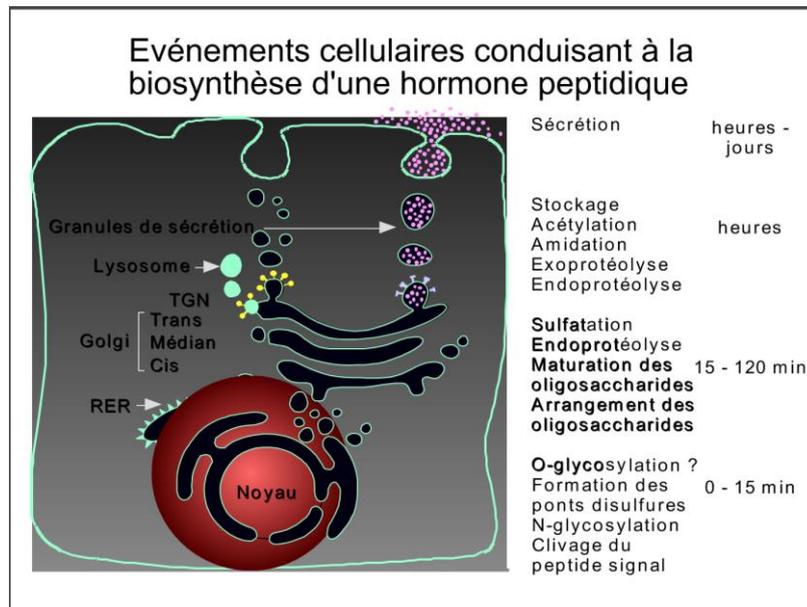
## **II. Synthèse, Catabolisme**

### 1) Synthèse des hormones :

Une glande endocrine est une glande qui a la capacité de synthétiser une hormone qui va agir à distance. Les glandes endocrines connues sont l'hypophyse (sous le cerveau), la thyroïde, les surrénales, le pancréas (qui est constitué d'une partie endocrine et une partie exocrine). Il y a de plus des cellules endocriniennes qui ont la capacité de synthétiser des hormones mais qui ne sont pas dans une glande endocrine : par exemple des cellules de l'estomac qui synthétisent de la ghréline (régule la satiété). L'adipocyte, cellule qui synthétise les lipides, synthétise de plus la leptine qui régule la satiété. Si la leptine est absente, nous avons tout le temps faim.

Les hormones peptidiques (FSH, LH, TSH, ACTH) ne traversent pas la membrane, elles ont donc un récepteur membranaire, tandis que les hormones stéroïdes (œstradiol, la testostérone, cortisol, corticostérone qui sont des hormones qui dérivent du cholestérol) lipophiles, hydrophobes, traversent la membrane à l'aide d'un transporteur et ont un récepteur nucléaire. Il y a de plus des hormones dérivées des acides aminés comme l'adrénaline, la dopamine et la sérotonine, la thyroxine T3 et T4... ces dernières jouent un rôle métabolique important, et leur synthèse sont impliquées dans une pathologie très fréquente.

## Synthèse d'un polypeptide



Dans le noyau, il y a production d'un ARN messager mature, qui entre ensuite dans le cytoplasme, où il va être transformé en protéine. Dans le cas d'une hormone polypeptidique, l'ARNm est traduit sous forme de pro-hormone à proximité du RER, où elle pénètre grâce à son peptide signal. La protéine sécrétée va entrer dans le réticulum endoplasmique par l'intermédiaire du peptide signal en N terminal. Survient alors une première protéolyse qui va permettre la rupture du peptide signal. La protéine va alors subir des modifications post-traductionnelles, comme des glycosylations, des ponts disulfures. Ensuite elle va dans l'appareil de Golgi par l'intermédiaire de vésicules, où la glycosylation va devenir mature, elle peut aussi subir des protéolyses. Dans ce cas, il y a libération d'un fragment pour permettre d'obtenir une hormone active.

Ensuite, l'hormone entre dans des vésicules de sécrétion, où elle peut ou bien attendre un signal extracellulaire de sécrétion, ou bien elle est sécrétée de façon constitutive. Certaines hormones ont les 2 voies. La sécrétion peut avoir lieu des heures ou des jours après la synthèse.

### 2) Exemple de la GnRH :

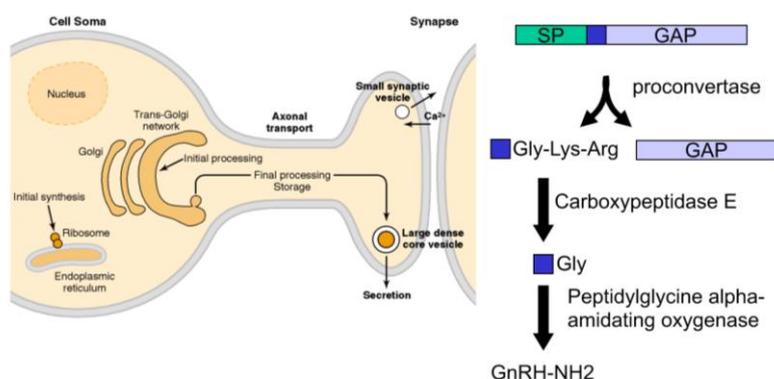
A l'état mature, cette hormone est un décapeptide (10AA, 30 nucléotides) qui est synthétisée à partir d'un gène qui comprend 4 exons et 3 introns. Même avec le peptide signal en plus, 4 exons est toujours un nombre élevé.

L'exon 1 est en noir car il est transcrit mais pas traduit, il est un 5'UTR.

Le gène de la GnRH code pour une pré-pro hormone de 92 acides aminés, qui comprend : le peptide signal, la GnRH et la GAP (GnRH Associated Peptid).

La maturation survient dans le RER et dans le Golgi.

## Synthèse de la GnRH



Le peptide signal est coupé lors de l'arrivée dans le REG. La GnRH et le GAP vont pénétrer dans l'appareil de Golgi, où il va y avoir un clivage par une proconvertase. La spécificité d'une proconvertase est qu'elle reconnaît des doublets dibasiques : ici, la Lysine et l'Arginine (le plus basique avec un pK de 12) sont des acides aminés basiques. Le peptide Gly-Lys-Arg va subir un carboxypeptidase, c'est-à-dire qu'il va y avoir un clivage des deux acides aminés Lysine et Arginine, pour avoir une glycine en C terminal du peptide. Ce peptide va être modifié par une Peptidylglycine alpha-amidating oxygenase (*le nom n'est pas à apprendre*) qui va cliver le GAP, la Glycine en C terminal va permettre l'ajout d'une fonction amide à la place de la fonction carboxylique, car la glycine donne son azote. Si la GnRH n'a pas de fonction amide, elle n'est pas active.

### 3) Diversité des hormones peptidiques :

Un même gène peut coder pour plusieurs hormones ayant des fonctions similaires ou très différentes.

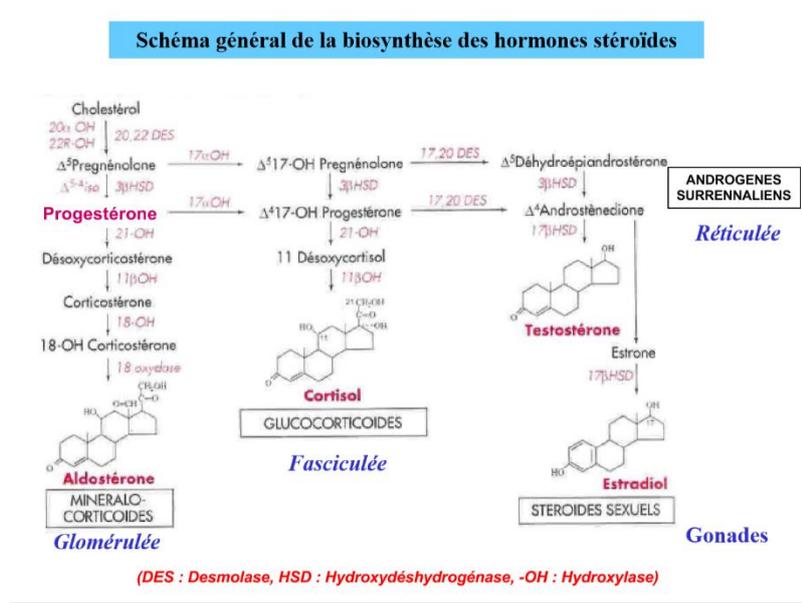
- Maturation d'une prohormone en plusieurs peptides POMC (pro-opiomelanocortine) maturation à partir d'une prohormone de plusieurs peptides, en fonction de la cellule qui la synthétise
- Epissage alternatif (2 ARN qui viennent du même gène qui ont des exons différents)
- Promoteur alternatif
- Glycosylation différente
- Polymorphisme génétique (médecine personnalisée : on essaye d'adapter le traitement à l'individu et plus seulement à la maladie)

#### 4) Les hormones stéroïdes et leur synthèse :

Elles concernent de nombreux domaines : les pathologies, la reproduction...

1. Glucocorticoïdes : Cortisol (glucides,...)
2. Minéralocorticoïdes : Aldostérone (Na+,...)
3. Œstrogènes : Œstradiol (♀)
4. Androgènes : Testostérone (♂)
5. Progestatifs : Progestérone (grossesse)

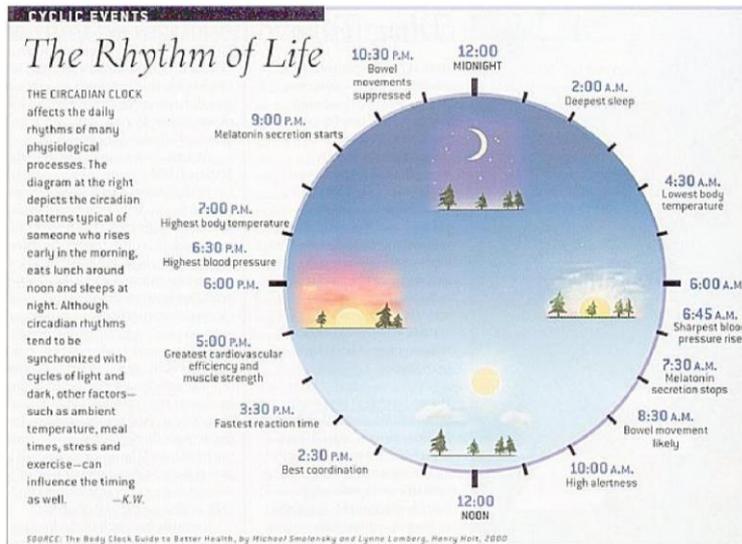
Les formules ne sont pas à connaître.



#### 5) La synthèse hormonale : un mécanisme répondant à une régulation très précise

Les concentrations plasmatiques des hormones peuvent varier sur plusieurs semaines : les cycles ovariens

- Les variations sont parfois observées au cours de la journée: rythme circadien (cette variation est fortement conservée entre les espèces) : par exemple pour la mélatonine
- Les variations peuvent être de quelques heures ou quelques dizaines de minutes: rythme ultradien. La GnRH suit ce type de rythme qui est essentiel à la reproduction et sa sécrétion pulsatile toutes les heures et indispensable pour la synthèse des hormones LH, FSH, production d'œstradiol, de testostérone et la gamétogénèse. Cette propriété est utilisée en thérapeutique : s'il on veut créer une infertilité, on peut l'induire en injectant du GnRH en continu, il y aura donc absence de production de testostérone (traitement du cancer hormono dépendant chez l'homme).
- Il existe des pathologies associées à une perte du rythme de la synthèse hormonale : les pathologies du sommeil. Certains enfants, au lieu de sécréter de la mélatonine en début de nuit, la sécrète en début d'après-midi : ils dorment donc en décalé.



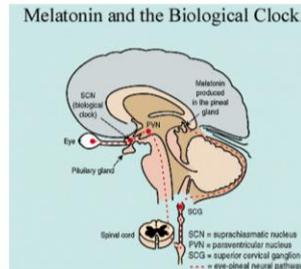
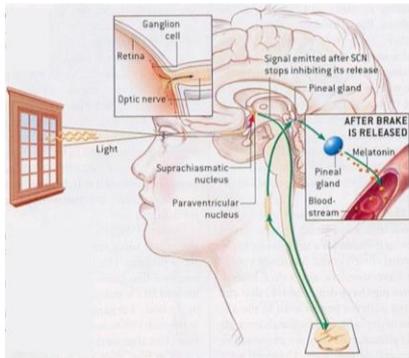
Dans une journée de 24 heures, il y a un certain nombre d'événements : on se lève, on mange, on dort. Il n'est pas bon de décaler ce rythme, dépendant de l'alternance nuit / jour, et de la prise alimentaire et par l'activité (le sport). Le sommeil est le plus profond à 2h du matin, on se réveille vers 6-7 heures du matin, on est le plus en éveil vers 15h30. Puis, on va avoir sécrétion de mélatonine et à 22h30, on va se coucher. Vers 4h30, la température corporelle est au plus bas. Ce rythme circadien est vraiment indispensable, son respect permet de meilleures performances.

Il dépend d'un réseau de neurones hypothalamiques situés dans le noyau supra chiasmatique participant à la régulation de la synthèse de la mélatonine

Il est synchronisé par l'alternance nuit-jour, mais aussi par l'alimentation à heure fixe.

## La synthèse de la mélatonine :

### Le réseau neuroendocrinien de la synthèse de la mélatonine



Le noyau supra chiasmatic a des afférences rétinienne qui lui permettent de se caler sur l'alternance nuit jour. Il y a ensuite un trajet vers la moelle épinière, puis un retour vers l'épiphyse (glande pinéale), qui synthétise la mélatonine, qui va être relarguée dans la circulation et induire au niveau du cerveau le sommeil. Elle est dans un système qui est extrêmement bien régulé par l'alternance nuit jour et par des mécanismes complexes qui sont propre à chaque région qui participe à la régulation.

### La sécrétion du cortisol :

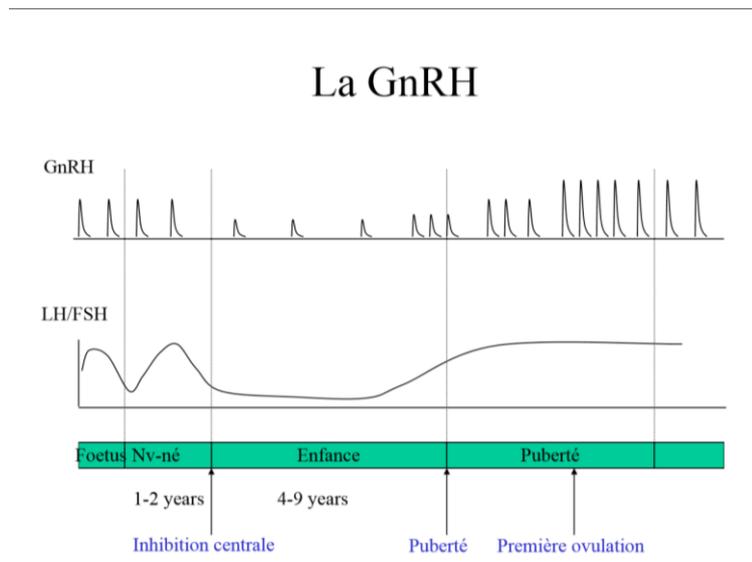
La concentration de cortisol est nulle pendant la nuit, à 4 heures du matin. C'est pour ça que nous ressentons souvent une fatigue à cette heure-là. Ce rythme dépend de la régulation de la synthèse de cortisol et de la sécrétion.

Quand on dose le cortisol, on le dose systématiquement à 8 heures du matin, s'il n'est pas élevé, c'est qu'il y a un problème.

**La sécrétion de la prolactine** est une sécrétion pulsatile, mais on peut remarquer qu'il y a pendant la nuit une sécrétion un peu plus élevée que pendant la journée.

Il existe des rythmes sur plusieurs semaines, que nous reverrons dans des cours ultérieurs.

## La synthèse de la GnRH :



La GnRH est synthétisée toutes les 60-90 minutes sous forme de pulses. On ne peut pas la doser dans le sang, mais on peut doser la LH. On peut doser la GnRH au niveau de l'hypophyse, on voit alors le pic.

La puberté est l'apparition des caractères sexuels secondaires. Elle est particulièrement due l'activation du système gonadotrope vers 10-12 ans dans l'espèce humaine, ce qui permet la production d'hormones : la testostérone (chez l'homme), l'œstradiol (chez la femme). Cet axe n'est pas fonctionnel avant. La testostérone n'est pas présente avant.

6) Transport des hormones dans le sang, pour arriver à leur récepteur. Elles peuvent migrer sur plusieurs semaines.

Les hormones plasmatiques sont libres ou bien liées par des liaisons de faible énergie à des protéines de transport. Ces protéines de transport n'ont a priori pas d'autres fonctions que de transporter la protéine. Elles interagissent avec les hormones par des liaisons de faible énergie. Les hormones sont libérées quand elles arrivent à destination. Cette libération doit se faire simplement, ce qui explique la présence de liaisons de faible énergie.

Les rôles de ces protéines de transport sont divers. Elles protègent l'hormone contre la dégradation dans le sang. Lorsqu'elle est libérée dans le sang, la GnRH a une demi-vie de 5 minutes, elle est ensuite dégradée c'est-à-dire hydrolysée en deux peptides de 5 acides aminés. C'est pour cela qu'elle agit sur l'hypophyse, proche de son lieu de sécrétion.

Elles jouent un plus un rôle de réservoir (tampon). Elle peut faciliter le transfert membranaire.

Les protéines de transport sont spécifiques des hormones. S'il y a moins de TBG qui transporte T3 et T4 dans le sang, il peut y avoir des pathologies thyroïdiennes alors qu'il n'y a pas de problème dans la synthèse de T3 et T4. Des fois, la fonction des protéines de transport peut interférer avec la fonction de l'hormone elle-même. On peut être amené à doser en diagnostic ces protéines de transport.

## 7) Métabolisme des hormones : une hormone peut être transformée.

– Forme active

- Fonction atténuée Estrone à partir de l'estradiol, cortisone à partir du cortisol
- Fonction augmentée – 5 $\beta$ -dihydroandrogènes à partir de la testostérone, qui a une affinité bien supérieure au récepteur à la testostérone, elle n'est produite que dans les testicules.

– pour inactiver l'hormone, il peut y avoir :

- Protéolyse: hormones peptidiques.
- Oxydoréductase. Hydroxylase: hormones stéroïdes
- Desiodase et décarboxylase: hormones thyroïdiennes.
- Monoamine oxydase pour les catécholamines.

Il y a ensuite élimination rénale ou hépatique de l'hormone :

- Après transformation (hormones stéroïdes, thyroïdiennes)
- Sans transformation (LH, FSH, hCG, aldostérone).

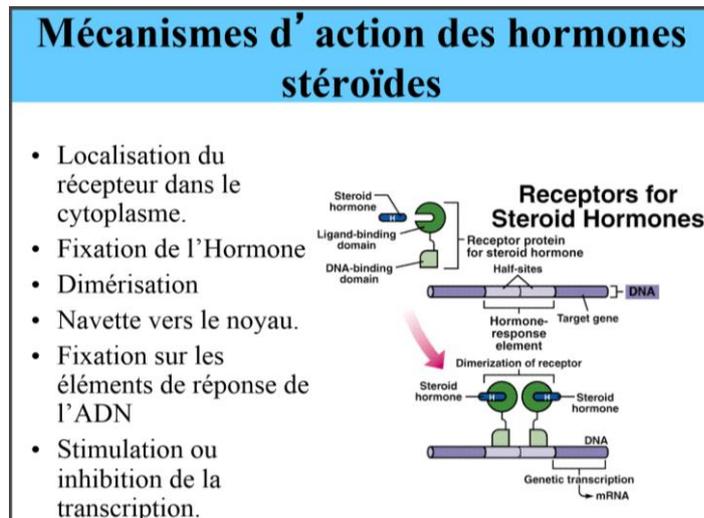
### **III. Mécanisme d'action**

Les hormones de même classe biochimique ont des mécanismes d'actions similaires. La cellule cible doit exprimer le récepteur spécifique de l'hormone. Les hormones se lient sur les récepteurs avec une très forte affinité. Les récepteurs hormonaux sont facilement saturables, c'est-à-dire qu'avec une faible quantité d'hormone, ils ont une action complète. Ceci est fait pour limiter un trop plein de sécrétion ou de synthèse. Le signal hormonal peut subir une désensibilisation, c'est-à-dire que lorsqu'on stimule trop un récepteur, il va y avoir diminution de l'expression de ce récepteur, diminution de sa présence à la surface de la cellule.

1) Notion de transduction du signal : c'est la transmission du signal extracellulaire vers l'intérieur de la cellule. Le récepteur est alors membranaire, et son action va permettre l'activation de la molécule cible, après initiation et traduction du signal.

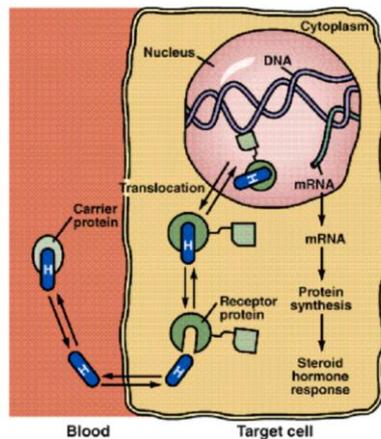
## 2) Mécanismes d'action des hormones stéroïdes :

Les 2 schémas des mécanismes d'actions des hormones stéroïdes sont à connaître :



Les hormones stéroïdes ou thyroïdiennes se détachent des protéines de transport. Elles passent à travers la membrane cytoplasmique grâce à leurs propriétés hydrophobes ou lipophiles ou bien par l'intermédiaire d'un transporteur. Les récepteurs des hormones stéroïdes ou thyroïdiennes sont des récepteurs nucléaires ou cytoplasmiques.

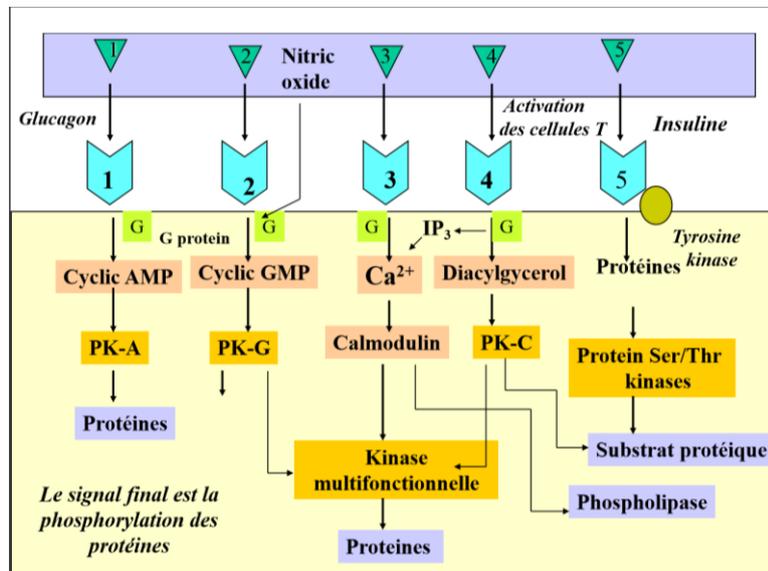
### Mécanismes d'action des hormones stéroïdes



Le mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes est similaire à celui des hormones stéroïdes. Cependant, la T4 est transformé en T4 car l'affinité du T3 pour le récepteur est supérieure.

### 3) Les récepteurs membranaires, lié à une protéine G et récepteur tyrosine kinase :

Les hormones hydrophiles ne passent pas la membrane cytoplasmique. Les catécholamines, polypeptides, et glycoprotéines activent des récepteurs situés à la surface des cellules. Le signal extracellulaire est traduit en un signal intracellulaire par le récepteur. Le second messager active de nouveaux signaux cellulaires dans le cytoplasme ou dans le noyau.

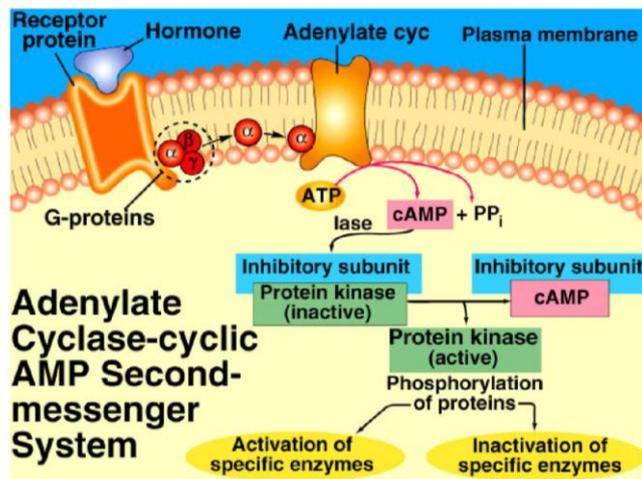


Le schéma ci-dessus résume le mécanisme des récepteurs couplés aux protéines G et des récepteurs aux facteurs de croissance tyrosine kinase. Le ligand se fixe sur son récepteur, cela active un signal intracellulaire, et on arrive très souvent à une régulation de l'activité des kinases, qui vont aller phosphoryler un certain nombre de protéines, très souvent des facteurs de transcription, ou bien des enzymes, qui vont se fixer sur des éléments de réponse. Il va y avoir une réponse rapide, par l'intermédiaire du calcium et une réponse plus lente avec la cascade de phosphorylations.

**La famille des récepteurs aux protéines G**, plus de mille membres sont décrits à ce jour, ils sont tous organisés selon la même architecture. Ils ont tous 7 domaines transmembranaires, composés d'hélices  $\alpha$  contenant des acides aminés hydrophobes. Ces 7 hélices sont en interaction les unes avec les autres. Il y a des domaines extracellulaires de tailles plus ou moins variables qui vont fixer des ligands, qui peuvent être des photons, des ions (Ca<sup>2+</sup>), des molécules aromatiques, des lipides, des peptides, mais aussi des grosses protéines comme la LH et la FSH. Ils ont donc des ligands extrêmement variés pour un mécanisme d'action identique.

**Les protéines G** sont une famille de protéines capables de fixer le GTP, elles sont monomériques (Ras), ou hétérotrimériques. Il y a une forme active et une forme inactive pour la protéine G. Elles peuvent être activées par de très nombreux récepteurs, et peuvent stimuler ou inhiber un signal intracellulaire.

La forme active est la forme ayant fixé le GTP. Après cette fixation, la protéine G possède une activité GTPasique intrinsèque. C'est-à-dire qu'elle a la capacité d'hydrolyser du GTP en GDP, donc d'arrêter le signal, transitoire.



Lorsque la protéine G est inactive, elle est constituée des 3 sous unités connectées entre elles. Sous l'effet d'un signal ; le récepteur lie son ligand, ce qui conduit au relargage du GDP et à la liaison du GTP sur la sous unité  $\alpha$ . Ceci permet la séparation de la sous unité  $\alpha$  du complexe  $\beta\gamma$ . La sous unité  $\alpha$  va pouvoir aller activer ses effecteurs, comme l'adénylate cyclase. Il peut y avoir un effet positif, ou un effet négatif, en fonction de la protéine G activée et de la cellule sur laquelle est exprimé le récepteur. Il va ensuite y avoir une hydrolyse du GTP, ce qui va permettre la formation d'une sous unité  $\alpha$  GDP.

Parfois, cette activité GTPasique n'est pas suffisamment importante pour permettre cette action, il va donc y avoir des protéines pour aider. Par exemple pour Ras la protéine GAP est une de ces protéines qui facilitent l'activité GTPasique. Il existe des pathologies dans lesquelles soit le GTP est hydrolysé en permanence, soit il ne l'est jamais.

Les protéines G activent souvent la libération du calcium cytoplasmique, sous l'effet de l'inositol 3 phosphate.

### Le récepteur à tyrosine kinase :

C'est le récepteur des facteurs de croissance, et de l'insuline. Il agit en dimère. Les deux membres sont en interaction sur la membrane. Lorsque le ligand se fixe sur le dimère, il va y avoir phosphorylation croisée des deux récepteurs (membres du dimère), au niveau des tyrosines. La phosphorylation des tyrosines va permettre l'interaction avec des protéines cytoplasmiques, ce qui va permettre la transduction du signal et une augmentation de la synthèse.

#### IV. Rétrocontrôle

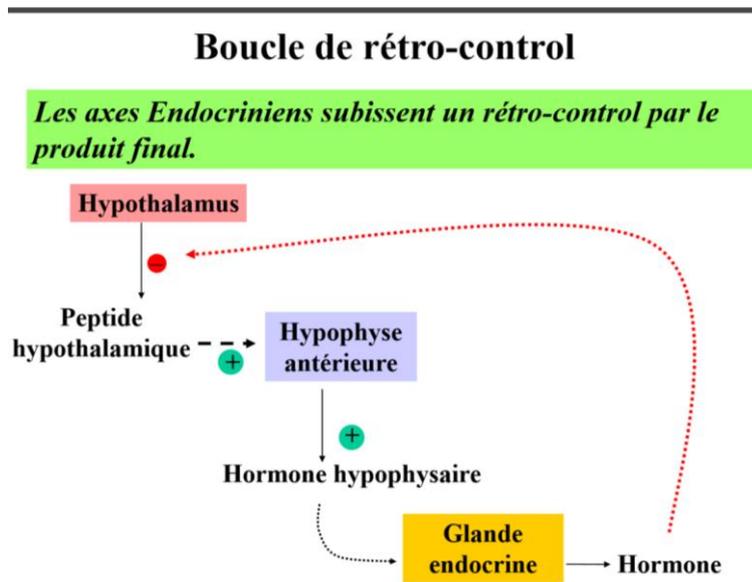
##### 1) L'homéostasie :

«Tous les mécanismes vitaux, quelque variés qu'ils soient, n'ont toujours qu'un but, celui de maintenir l'unité des conditions de la vie dans le milieu intérieur» *Claude Bernard, 1865, Introduction à l'étude de la médecine expérimentale.*

Définition du concept d'homéostasie: Stasis (état, position) et Homoios (égal, semblable). Adaptation du milieu intérieur en fonction de l'environnement pour éviter les variations amples néfastes à l'organisme. *W.B Cannon.*

Homéostasie endocrinienne : équilibre synthèse/activité/métabolisme des hormones.

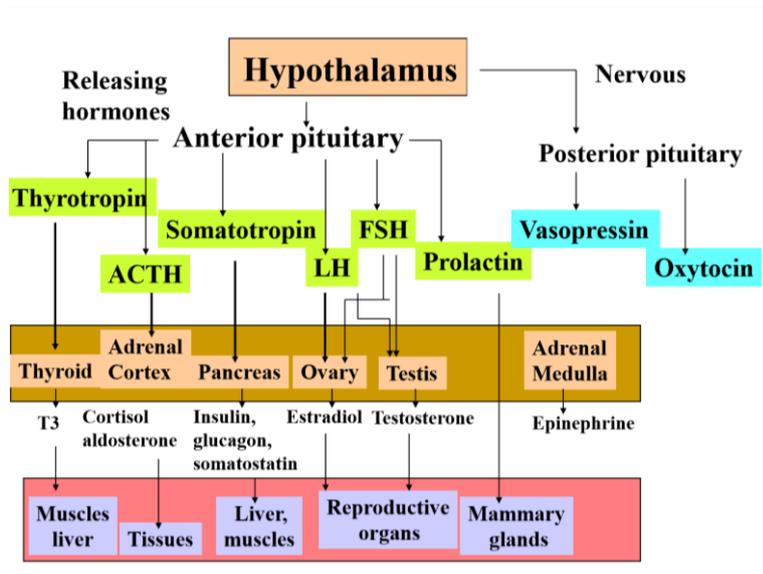
##### 2) Boucle de rétrocontrôle :



L'hormone va adapter la sécrétion hypothalamique pour que sa concentration soit constante dans le sang. Si par exemple, le cortisol n'est pas présent à 4 heures du matin, c'est par ce que l'axe est au repos à 4 heures du matin.

Sur le schéma ci-dessus est représenté le rétrocontrôle négatif.

### 3) L'axe endocrinien :



Figurent ci-dessus les axes endocriniens. L'hypothalamus est le centre du contrôle des axes endocriniens dans le cerveau. Il est en interaction directe avec l'hypophyse antérieure. Celle-ci va synthétiser un certain nombre d'hormones qui vont agir sur les glandes périphériques. Il existe une régulation qui passe par la posthypophyse. Puis ces hormones vont agir sur les tissus périphériques et permettre de nombreuses actions.

## V. Exploration hormonale :

Le dosage des hormones est indispensable au diagnostic.

### 1) Généralités :

La concentration plasmatique ou urinaire des hormones est un reflet de leur activité et de leur sécrétion. Dans des cas tout à fait exceptionnels, il n'y a pas de corrélation exacte. S'il y a une grande quantité d'hormones dans le sang, on est en hyperactivité hormonale et inversement. La demi-vie d'une hormone est le temps requis pour diminuer de moitié la concentration hormonale. Les concentrations plasmatiques sont responsables des effets physiologiques. Si l'on ressent beaucoup de stress, il va y avoir une sécrétion de cortisol. Les variations physiologiques de la concentration hormonale modifient la réponse des effecteurs.

Le priming signifie que l'action d'une hormone sera d'autant plus efficace durant la 2<sup>nde</sup> injection, car il y a augmentation du nombre de récepteurs dans les cellules cibles, d'où l'augmentation de la réponse cellulaire.

De plus, il peut y avoir un effet de désensibilisation le nombre de récepteurs à la surface de la cellule sera diminué, donc il y aura diminution de la réponse cellulaire. La sécrétion pulsatile prévient la désensibilisation.

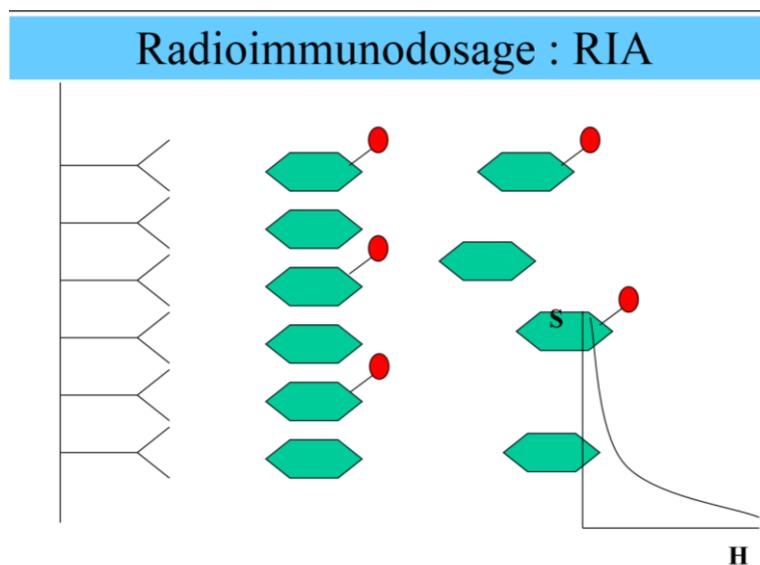
## 2) Dosage des hormones : (le professeur est passé très vite sur cette partie, par manque de temps)

Il est possible d'évaluer le niveau sécrétoire du tissu endocrine, c'est une exploration statique. On peut aussi évaluer l'activité de l'hormone au niveau des tissus cibles: exploration dynamique.

Les prélèvements sont faits dans les milieux biologiques comme le sang veineux périphérique, parfois dans le sinus pétreux (proche de l'hypophyse), les urines, dans ce cas-là, ne pas oublier la diurèse des 24 heures. Plus rarement la salive, et exceptionnellement dans le LCR, liquide d'ascite, pleural, de kyste.

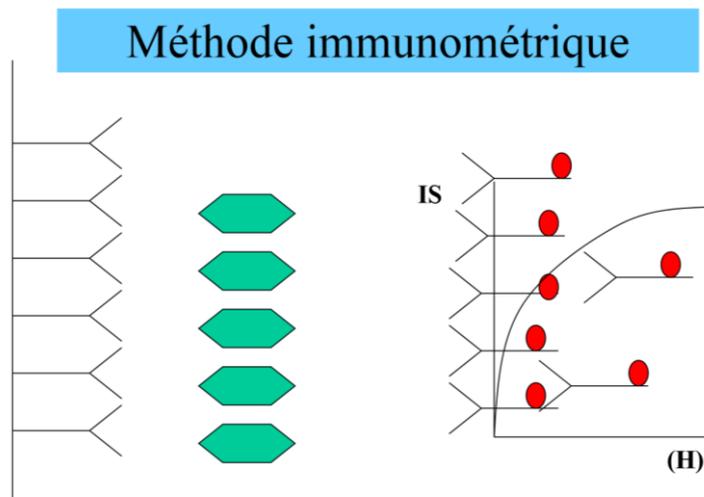
### Les méthodes de dosage des hormones :

**Dosage biologique:** on peut être amenés à analyser l'activité biologique d'une hormone, cette situation est rare et difficile à mettre en œuvre, car elle manque de spécificité et de sensibilité. Elle relève du domaine de la recherche sauf pour les anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH.



La plupart du temps, on **quantifie l'antigène plasmatique ou sérique**. On évalue alors la quantité en concentration de l'hormone. Les méthodes sont variées. On peut faire soit une méthode par compétition, dans ce cas-là un anticorps spécifique poly clonal ou monoclonal est dirigé contre un antigène marqué. Ces méthodes utilisent soit la radioactivité, soit la fluorescence. L'hormone est considérée comme un antigène (marqué ou non marqué) et le récepteur comme un anticorps. L'antigène marqué et l'antigène non marqué sont en compétition. Plus l'antigène marqué est présent, moins il se fixera sur l'anticorps, qui est en défaut.

## Méthode par sandwich :



La courbe est inversée par rapport à l'autre dosage, plus il y a de signal, plus la concentration est élevée.

Un anticorps est fixé au plastique, un autre est libre (celui qui est marqué) et on a l'antigène. L'antigène va pouvoir se fixer au premier anticorps, le deuxième anticorps marqué est en excès donc tous les antigènes présents sur le premier anticorps vont donc être marqué grâce au deuxième anticorps. Après lavage, on obtient la courbe inverse par rapport à la méthode par compétition, plus la concentration en hormone est importante plus le signal sera élevé. On détermine ainsi par extrapolation la concentration en hormone.

## VI. Pathologies :

Il y a des pathologies qui témoignent d'un défaut de régulation de la synthèse hormonale :

- Excès de synthèse : hyper activation, mutations gain de fonction, croissance anormale de la glande endocrine.
- Défaut de synthèse : anomalie du développement, anomalie enzymatique, atrophie de la glande, iatrogène, mutations perte de fonction.

