

LES HORMONES

CONTEXTE

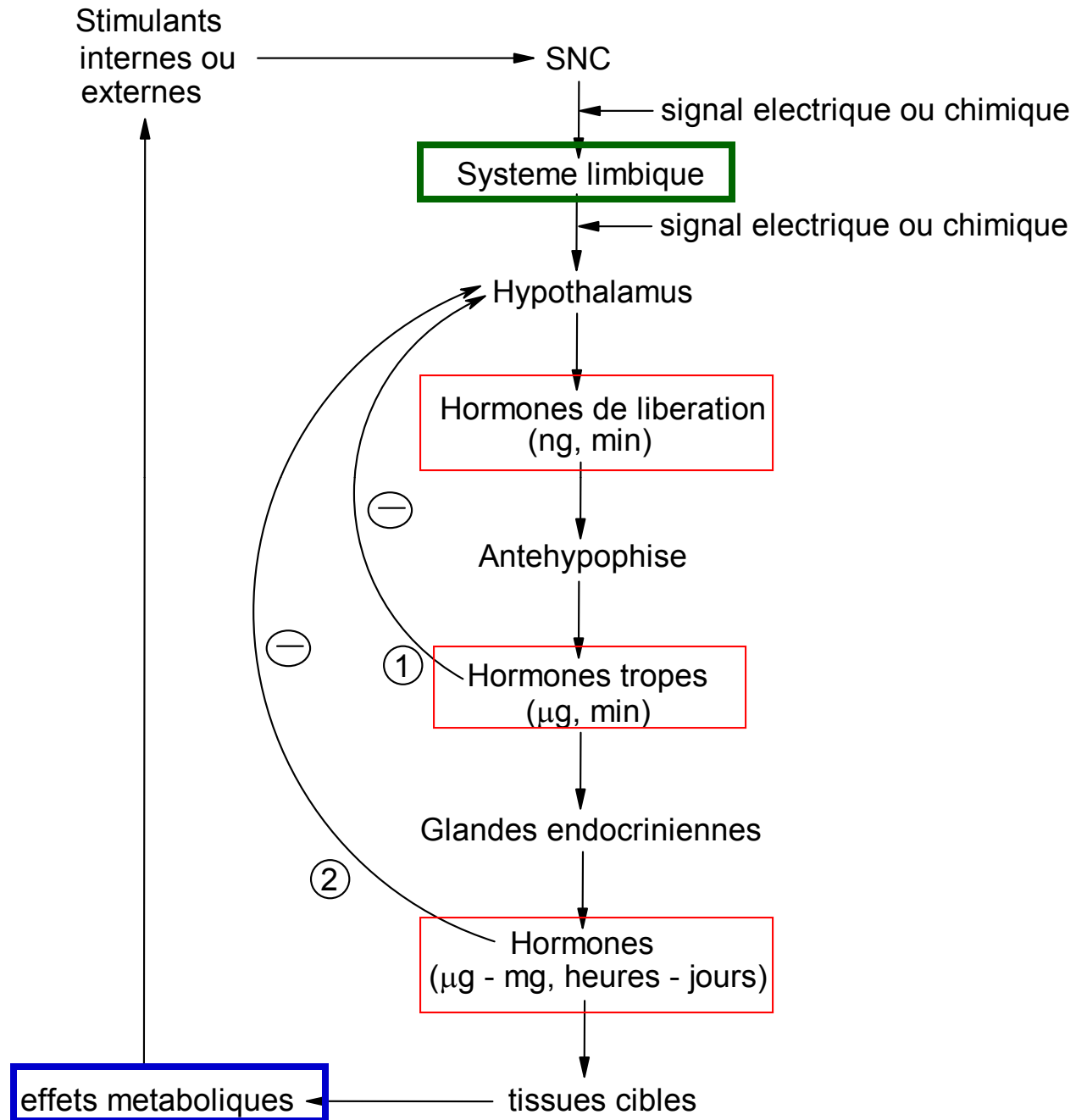
- molécules signal avec un rôle de réglementation
- Chez les multicellulaires, avec le système nerveux, elles déterminent le niveau de l'activité cellulaire.
- L'action est effectuée par l'influence de leur propre réglementation, et de processus métaboliques.
- L'action s'inscrit dans le principe général de la réglementation, celle de "retroreglation" (rétroaction), "l'effet est la cause d'un processus inverse."
- Le réglage hormonal agit sur et à travers les mécanismes de régulation de processus métaboliques:
 - en tant que **réglage biochimique** (perméabilité de la membrane, la concentration du réactif, etc.),
 - en liaison avec le **mécanisme enzymatique** de ces processus
 - variation de l'activité enzymatique,
 - la concentration de l'enzyme.
- Les hormones sont produites dans le corps:
 - Par des structures spécialisées, appelées **glandes endocrines**,
 - Par **structures moins spécialisées** telles que différents tissus qui produisent les hormones tissulaires.

- Les taux des hormones de sang: 10^{-12} à 10^{-7} M, c'est à dire bien inférieure à la concentration dans le sang des métabolites.
- En général, les hormones agissent à distance du site de production étant transportées vers les tissus cibles via le sang.
- Substances hormonales extraites d'une espèce et données à d'autres espèces provoquent des effets similaires, des effets plus étroitement que les deux espèces sont phylogénétiquement plus près. Pour cette raison, une longue période de temps de l'insuline extraite du pancréas de porc a été utilisée pour traiter le diabète chez l'homme.
- "Demi-vie" $t_{1/2}$ - variables:
 - Secondes – minutes pour les hormones hydrophiles,
 - heures et jours -pour les hormones hydrophobes.
- La sécrétion des hormones est continue, avec des variations d'amplitude, la production d'hormones et la libération étant appropriées au besoins de l'homéostasie
- A cet égard, les hormones, des agents de réglage, agissent dans un mécanisme de réglage plus large, représentant une partie de celui ci.

- Le contrôle de l'activité d'hormonogénèse est obtenu pour la plupart des glandes, par l'adénohypophyse (ante-hypophyse) grâce à des substances appelées **Tropins**;
- L'hypophyse elle-même est contrôlée par la fonction d'hypothalamus endocrinien qui consiste à générer par neurosécrétion de «**facteurs de la libération ou de l'inhibition de la libération**», produites sous l'influence du système nerveux central.
- Le **facteur de déclenchement du mécanisme de réglage**, qui provoque des changements de l'activité du système de régulation dans son ensemble est **l'effet physiologique** produit par la hormone dans les tissus cibles, effet dépendant de la concentration de l'hormone et de l'amplitude de la sécrétion hormonale.
- Ce réglage est contrôlé par l'axe :

system nerveux → hypothalamus → hypophyse → glande

- le mécanisme est un **rétro-réglage négatif** (rétroaction négative).



- Le mécanisme de régulation est active pour les principales hormones glandulaires.
- **Exception** – le mécanisme de réglage des deux grandes endocrines importantes:
 - **la parathyroïde qui secrète l'hormone parathyroïdienne (réglage - Ca^{2+})**
 - **Les îlots de Langerhans qui sécrètent l'insuline et le glucagon (réglage - la glycémie)**
- En ce qui concerne ces deux glandes, **le réglage est directe**, le réponse métabolique déterminé par les hormones serra le stimule régulateur de la fonction de la glande.
- Ainsi, si la libération de l'hormone parathyroïde est réduite, la calcémie diminue; la faible concentration de calcium dans le sang qui irrigue la parathyroïde va augmenter la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne dans le sang.
- L'hyperglycémie entraîne la stimulation de la libération d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. L'élévation d'insuline va réduire les niveaux de glucose dans le sang, ce qui réduira la libération d'insuline par les cellules bêta.
- Dans les deux cas, **le réglage est très rapide et permet de maintenir constants les niveaux de calcium et de glucose**, paramètres de base dans de l'homéostasie du corps.

Critères de classification des hormones

A. Selon la nature de la structure productrice:

- **Hormones glandulaire** - produites par les organes endocrines (médullo- et corticosurrénales, thyroïde, parathyroïde, îlots de Langerhans, tissu interstitiel de testicules et ovaires, placenta, épiphyse, thymus), **le site de production étant loin du site d'action.**
- **Hormones glandulotropes** - sont produites par **l'hypophyse antérieure**, le placenta, respectivement; le site de production est éloignée du site d'action (glandes endocrines réglées); Exemples: ACTH, TSH, FSH, LH, LTH et CGH
- **Hormones de neurosécrétion** (**hypothalamique et de neurohypophyse**) – ont une action régulatrice sur l'hypophyse antérieure (hormones hypothalamiques) ou sur certains tissus (hormones "neurohypophysaires").
- **Hormones tissulaires** - produites par de **cellules non spécialisées**, le site d'action peut être identique (près) ou loin de la production (par exemple hormones gastro-intestinales -. sécrétine, pancréozymin, enterogastrone, gastrine, produites dans la muqueuse gastro-intestinale, etc.)
- **Substances médiatrices** - **générées dans les tissus et le sang et agissant localement ou à distance**; Exemples: le système rénine - angiotensine, érythropoïétine plasmatisque, quinine, prostaglandines, histamine, sérotonine, les médiateurs du système nerveux

B. Après la structure chimique de l'hormone :

- les hormones dérivées d'acides aminés;
 - les hormones peptidiques et protéiques;
 - hormones lipidiques: dérivés d'acides gras et stéroïdiennes.
- Noter que cette classification ne donne pas une indication de l'effet métabolique, la relation entre la nature chimique et les effets métaboliques étant relative.

C. Après la solubilité dans le milieu aqueux:

- **Hormones solubles dans la solution aqueuse** - de protéines et de peptides, certains hormones dérivés d'acides aminés – l'action est (principalement) sur la membrane cellulaire (**récepteurs membranaires** ⇒ **messenger secondaire**)
- **Hormones hydrophobes (liposoluble)**, dont la présence dans le plasma est assurée par **liaison au protéines de transport** (albumine sérique, globuline de liaison des hormones sexuelles, transcortine ou globuline de transport de corticostéroïdes, alpha-globuline liant la thyroxine). Elles interagissent avec les **récepteurs intracellulaires**, entraînant des effets intracellulaires, en particulier nucléaire.

Classification des hormones selon leur solubilité dans l'eau (et donc par leur mécanisme d'action)

I. Classification après la solubilité dans l'eau

A. Hormones hydrophiles :

- Insuline
- Glucagon
- Parathormone
- Calcitonine
- Oxytocine
- Vasopressine (ADH)
- Gonadatrophine
- Corticotrophine (ACTH)
- Thyréotrophine (TSH)
- Prolactine
- Somatotrophine
- Hormones hypothalamiques libérateurs (RH)
- Adrénaline
- Noradrénaline

B. Hormones hydrophobes :

1. Hormones stéroïdiennes :

- cortisol (glucocorticoïde)
- aldostérone (minéralocorticoïde)
- estradiol
- estrone
- testostérone
- 1,25 - D₃ (calcitriole)

2. Hormones thyroïdiennes :

- thyroxine (tetraiodothyronine, T₄)
- T₃ (triiodothyronine)

3. Eicosanoides :

- prostaglandines
- prostacyclines
- Leucotrienes
- tromboxanes

Classification selon le mécanisme d'action (signalisation cellulaire)

I. Hormones qui se lient aux récepteurs intracellulaires:

- Acide rétinoïque
- Androgènes
- Calcitriol
- œstrogènes
- Glucocorticoïdes
- Hormones thyroïdiennes (T_3 și T_4)
- Minéralocorticoïdes
- Progestatives

II. Hormones qui se lient aux récepteurs membranaires couplés aux protéines G:

A1. augmentent / diminuent la concentration du second messenger AMPc

- H. adrenocorticotrope (ACTH)
- calcitonine
- catécholamine β -adrénergique
- corticolibérine (CRH/CRF)
- glucagon
- gonadotrophine chorionique humaine (hCG)
- hormone antidiurétique (ADH)
- hormone folliculo-stimulante (FSH)
- hormone lutéinisante (LH)
- hormone mélanotrope (MSH)
- hormone thyroéostimulante (TSH)
- lipotropine (LPH)
- parathormone (PTH)
- somatostatine
- acétylcholine
- catécholamine α_2 -adrénergique
- angiotensine II

II. Hormones qui se lient aux récepteurs membranaires couplés aux protéines G:

B. Second messenger GMPc

- Facteur natriurétique atrial
- Monoxyde d'azote (NO)

C. Second messenger – calcium et/ou phosphatidyl-inositol

- acétylcholine (muscarinique)
- angiotensine II
- catécholamine α_1 - adrénergique
- cholécystokinine
- facteur de croissance plaquettaire (PDGF)
- gastrine
- gonadolibérine (GnRH/LHRH)
- hormone antidiurétique (vasopressine)
- ocytocine
- substance P
- thyrolibérine (TRH)

D. Hormones qui se lient aux récepteurs membranaires tyrosine kinasiques

- adiponectine
- érythropoïétine
- facteur de croissance épidermique (EGF)
- facteur de croissance fibroblastique (FGF)
- facteur de croissance neuronal (NGF)
- facteur de croissance plaquettaire (PDGF)
- facteurs de croissance apparentés à l'insuline I et II (IGF)
- hormone de croissance (GH)
- insuline
- leptine
- prolactine
- somatomammotropine chorionique

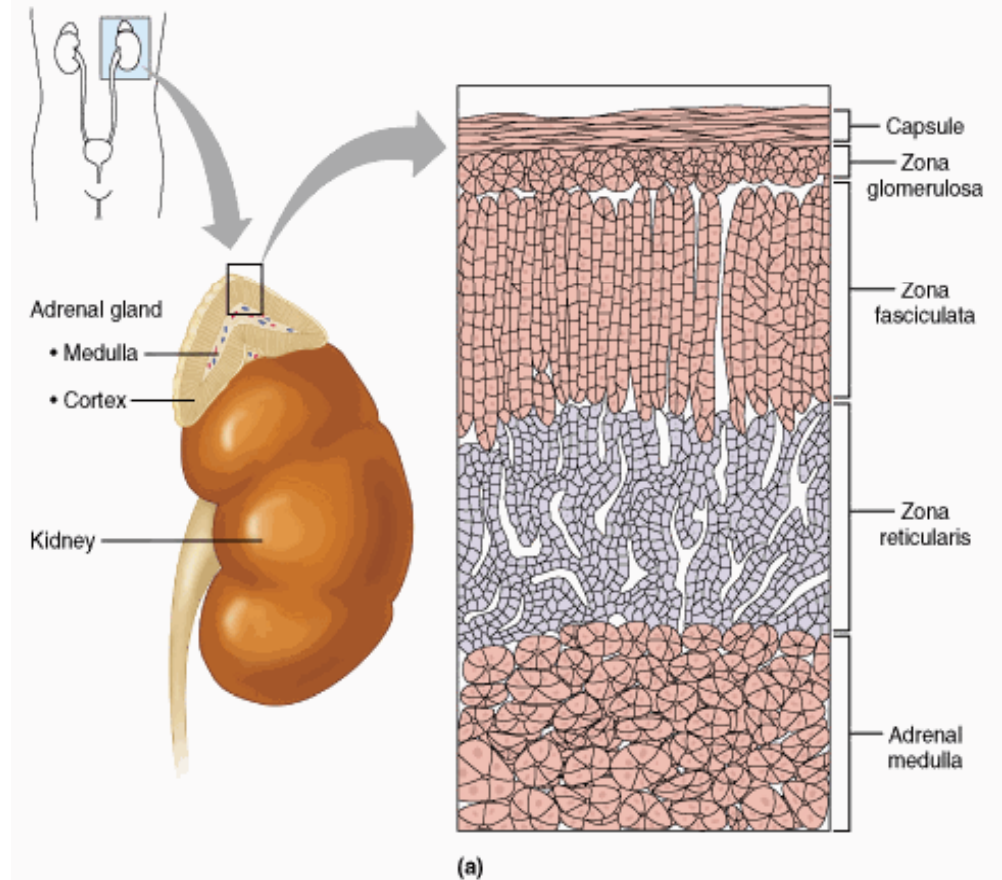
Caractéristiques générales de différentes classes d'hormones

	Groupe I	Groupe II
Type	Stéroïdes T ₃ și T ₄ Calcitriol Rétinoïdes	Polypeptides Protéines Glycoprotéines Catécholamines Dérivés d'acides aminés
Solubilité	Lipophiles	Hydrophiles
Protéine de transport	Oui	Non
T_{1/2} plasmatique	Longue (heures – jours)	Court (minutes)
Récepteur	Intracellulaire	Membrane plasmatique
Médiateur	Complexe récepteur - hormone	AMP _c , GMP _c , Ca ²⁺ , DAG, PI3, cascade de kinases

Les catécholamines

- dopamine,
- noradrénaline (norepinephrine),
- adrénaline (epinephrine).

Sont des hormones synthétisées dans la portion **medullo-surrénale** dans des **cellules chromaffines**.



Biosynthèse

- A lieu dans le **cytoplasme** des cellules productrices, après ça sont **liées aux protéines spécifiques** qui les transportent au **granules basophiles d'accumulation**.
- Quand le potentiel cellulaire est modifié, due aux ions de **Ca²⁺** pénétrés rapidement dans les cellules, le contenu de granules est **libéré dans l'espace synaptique**.
- L'action adrénergique de certaines substances **sympathomimétiques (amphétamines)** se manifeste indirectement, n'étant conditionnée de l'influx de ions de calcium ni de la présence d'enzyme dopamine-beta-hydroxylase.
- **Le précurseur de** catécholamines est représenté par la **tyrosine**.
- La biosynthèse est réalisée en 4 étapes:

1. Première réaction

- A lieu seulement dans les tissus qui synthétise les catécholamines
- **Hydroxylation de la tyrosine avec la formation de DOPA** (3,4-dihydroxyphenylalanine).
- la **tyrosine hydroxylase** est l'enzyme de rythme, avec le cofacteur enzymatique **tetrahydrobiopterine**.
- L'adrénaline et noradrénaline agissent par **feed back négatif** sur cette enzyme.
- **DOPA peut passer la barrière hémato-encéphalique.**

2. La deuxième réaction

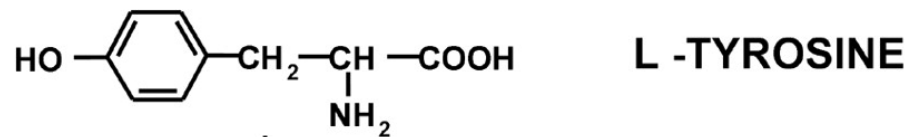
- Au niveau de tous les tissus
- **Décarboxylation de DOPA au dopamine** (3,4-dihydroxyphenylethylamine),
- l'enzyme **DOPA-décarboxylase** avec le cofacteur **pyridoxal phosphate**,
- est **inhibée par α -méthyle-DOPA**.

3. La troisième réaction

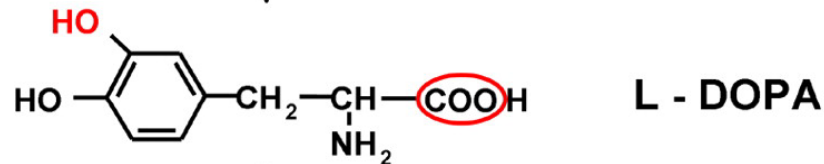
- Au niveau de MSR et de cellules SNV sympathique
- **Hydroxylation de la dopamine au noradrénaline** (3,4-dihydroxyphenylhydroxyethylamine)
- l'enzyme **dopamine- β -hydroxylase** avec **cofacteur la vitamine C**

4. La quatrième réaction

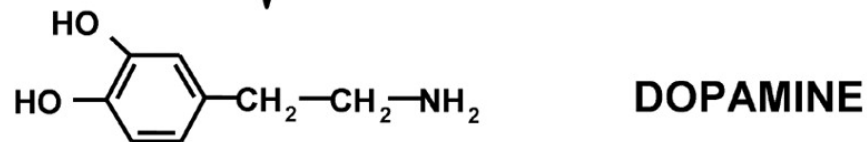
- Au niveau de la médullo-surrénale
- La **méthylation de la noradrénaline à l'adrénaline** (N-méthyle-noradrénaline)
- l'enzyme **méthyle-transférase** est **activée par la vitamine B12** et la présence en grande quantité du **cortisol** au niveau du système porte de la glande adrénaire.



Tyrosine hydroxylase (TH)
 (tetrahydrobiopterin, Fe^{2+} , O_2)



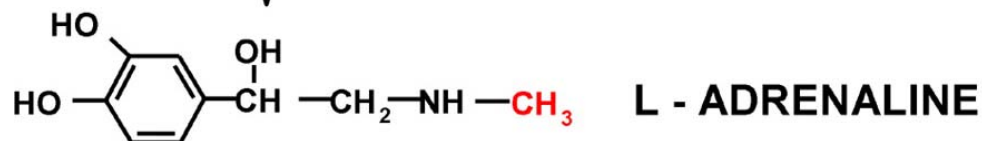
L-Aromatic amino acid decarboxylase (AADC)
 (pyridoxal-phosphate) ← **Vit. B6**



Dopamine-β-hydroxylase (DBH)
 (ascorbate, Cu^{2+} , O_2) ← **Vit. C**



Phenylethanolamine-N-methyltransferase (PNMT)
 (S-adenosylmethionine) ← **Vit. B12, Adz-Met, cortisol**



- MSR contient des granules chromaffines qui sont responsables pour le stockage et la sécrétion de catécholamines.
- Les catécholamines entrent en granules par un transport actif; Elles sont sécrétées par exocytose sous la stimulation du nerf.
- Le processus est Ca^{2+} dépendante, stimulé par des agents bêta-adrénergiques et cholinergiques.
- 90% de la production est représentée par la dopamine.
- Au niveau de la SNV, les cellules chromaffines libèrent la norépinéphrine qui a la fonction de neurotransmetteur au niveau des terminaisons adrénergiques sympathiques.
- MSR produit uniquement adrénaline.

Catabolisme

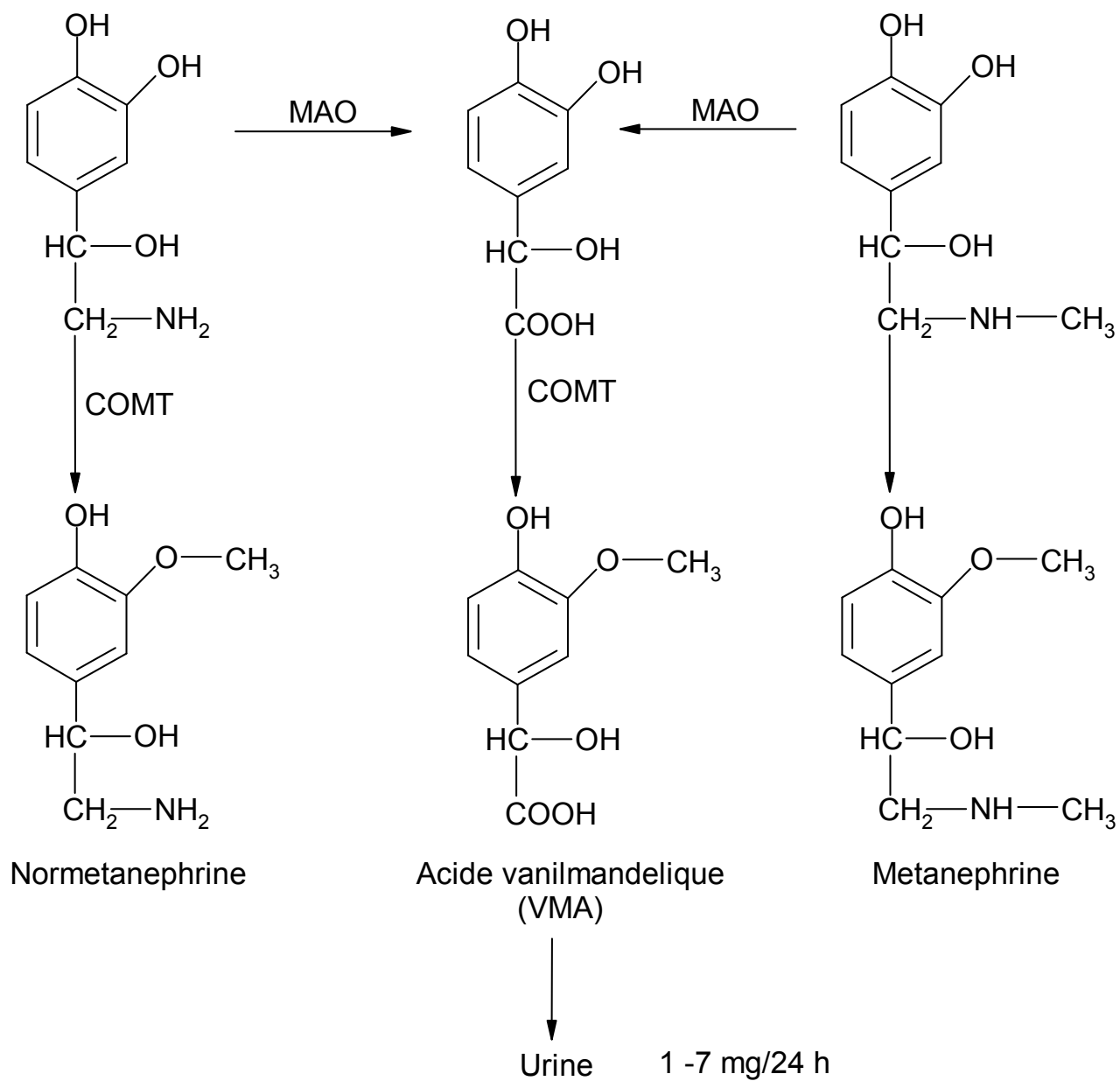
- Les catécholamines ont un demi temps de secondes - minutes.
- Le catabolisme est réalisé intracellulaire et extracellulaire par l'intervention de 2 enzymes :

1. **Catéchol-O-méthyle-transférase (COMT)** - localisation cytoplasmique – réalise la méthylation d'un –OH phénolique

2. **Monoamine-oxydase (MAO)** - localisation mitochondriale - ont rôle de désamination et fonction oxydo-réductrice avec la formation d'acides carboxyliques.

- MAO – A présente au niveau du tissu nerveuse
- MAO – B présente dans tous les tissus extra neurales.

- Sous l'action de ces deux enzymes AVM est formé (acide vanilmandélique) et metanéphrines (produits intermédiaires) qui s'éliminent dans l'urine.
- Elimination d'AVM = 1 – 7 mg/ urine 24h.
- Elimination dans des quantités plus de 20mg/urine 24h de l'AVM est caractéristique pour la maladie **phéochromocytome**.



Effets biologiques, physiologiques

- Les effets de type mosaïque sont dues à l'existence de différents types de récepteurs catécholaminiques adrénergiques situés à la surface des cellules effectrices.
- Sont connus 4 (5) types de récepteurs adrénergiques, avec affinité et action particulières:
 - récepteurs α_1 -adrénergiques (A, B, D), avec les messagers seconds **Ca^{2+} et PI3**
 - récepteurs α_2 -adrénergiques (protéine G_i) et récepteurs bêta-adrénergiques, β_1 et β_2 , (protéine G_s)
 - ont messenger second **AMPc**.
- Noradrénaline actionne sur les récepteurs alpha
- Adrénaline actionne sur les récepteurs alpha1 et bêta.

- **Noradrénaline** est le médiateur chimique du **système nerveux végétatif sympathique**.
- **Adrénaline et noradrénaline ont** des effets **physiologiques végétatifs sympathiques**:
 - **effets cardiaques** - chronotrope + (fréquence des battements cardiaques), inotrope + (contractilité)
 - **effets vasculaires** - vasodilatation coronarienne et musculaire et vasoconstriction tégumentaire et muqueuse
 - **Relaxation de la musculature bronchique et intestinale**
 - **Augmentation de l'excitabilité de certain centres nerveux supérieurs.**
- **Adrénaline** a des effets biochimiques et métaboliques tel que:
 - **hyperglycémie** par glycogénolyse (directement) et gluconéogenèse hépatique (indirectement),
 - **hyperlactacidose** musculaire
 - Au niveau du tissu adipeux induit la **lipolyse avec l'augmentation du taux d'AGL**, due a la stimulation de l'adénylate cyclase, par l'intermède de la protéine kinase, avec l'augmentation du taux d'AMPc et la stimulation de la triglycéride lipase A2 hormone-dépendante.

Alfa1 Noradrénaline adrénaline	Alfa2 noradrénaline	Beta1 adrénaline	Beta2 adrénaline
Messageur second Ca^{2+}		Messageur second AMPc	
<p><u>Stimule:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - glycogénolyse - Contraction de la musculature vasculaire, tract uro-génital - Médiateur Ca^{2+} 	<p><u>Produire:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - vasoconstricteur - relaxation de la musculature lisse gastro-intestinale - agrégation plaquettaire <p><u>Inhibe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - sécrétion de l'insuline - libération de la rénine - lipolyse - Médiateur Ca^{2+} AMPc ↓ 	<p><u>Stimule :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Lipolyse - effet chronotrope + - effet inotrope + - sécrétion de la rénine - Médiateur $AMP_C \rightarrow$ protéine kinase 	<p><u>Stimule:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - glycogénolyse hépatique - glycogénolyse musculaire - gluconéogenèse hépatique - relaxation de la musculature vasculaire, bronchique, du tract gastro-intestinal, génital - urinaire - Médiateur $AMP_C \rightarrow$ protéine kinase

La régulation de la sécrétion

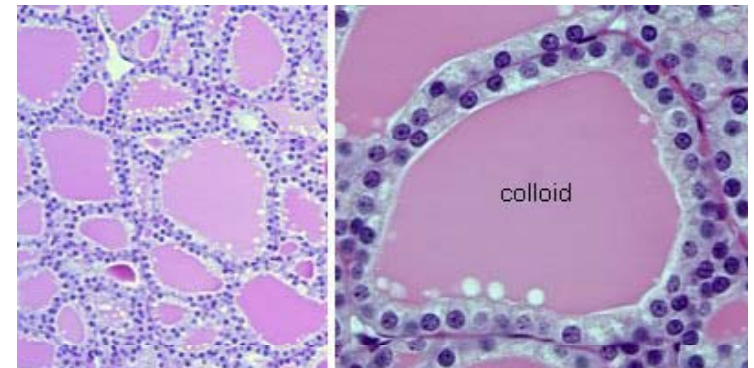
- est **neurogène**, par des fibres preganglionnaires sympathiques, avec des **récepteurs nicotiniques** et au niveau du récepteur par up- et down- régulation (régulation positive et négative).
- Le rôle principal de MSR est l'**adaptation aux situations critiques** – **hypoglycémie, hypotension, froid, exercice physique, stress physique ou mental**, avec le déclenchement des mécanismes compensateurs d'**assurance énergétique supplémentaire** (**hyperglycémie**) et de **transport rapide du glucose au tissus** (**vasoconstriction, libération de rénine**).

Pathologie

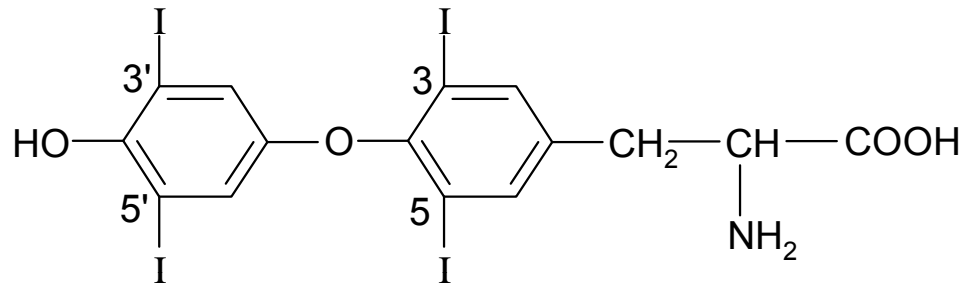
- **Phéochromocytome** est une tumeur de cellules chromaffines, capables de sécrétion de catécholamines; leur **excès** détermine **hypertension artériel paroxystique** ou d'autre phénomènes **neurovégétatives**; dans l'urine augmente la concentration d'AVM.
- **La maladie de Parkinson** - apparue due au **déficit de dopamine**. L'administration orale de la Dopamine ne corrige pas le déficit parce que celle ci ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Le traitement est avec DOPA.
- **Syndrome dépressif** (traitement – **antidépresseurs qui inhibent MAO-A**)

Les hormones de la thyroïde

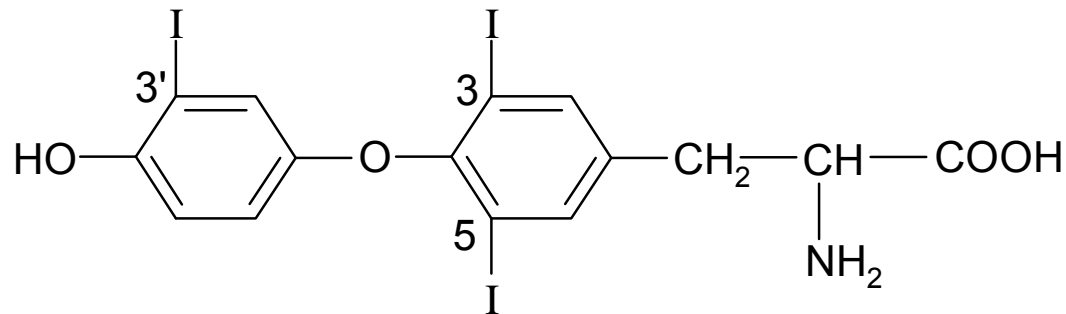
- La thyroïde est un organe glandulaire, avec un poids moyen de 20 à 30 g, situé dans la région cervicale avant la trachées.
- L'unité morphofonctionnelle de la thyroïde est le **follicule**.
- Ce est une structure sphérique dont la paroi extérieure est bordée par une couche de cellules épithéliales (folliculaires ou tyrocytes).
- L'intérieur du follicule contient une **substance protéique gélatineuse, le colloïde**.
- Le colloïde est sécrété par les cellules de follicules dans la cavité du follicule.
- Le follicule est bordée à l'extérieur par la membrane basale.
- **La thyroïde contient environ 25% de la quantité totale d'iode (50 mg) du corps.**



La glande thyroïde produit deux hormones:



Thyroxine (T₄)
3, 5, 3', 5' tetraiodothyronine



Triiodothyronine (T₃)
(3, 5, 3')

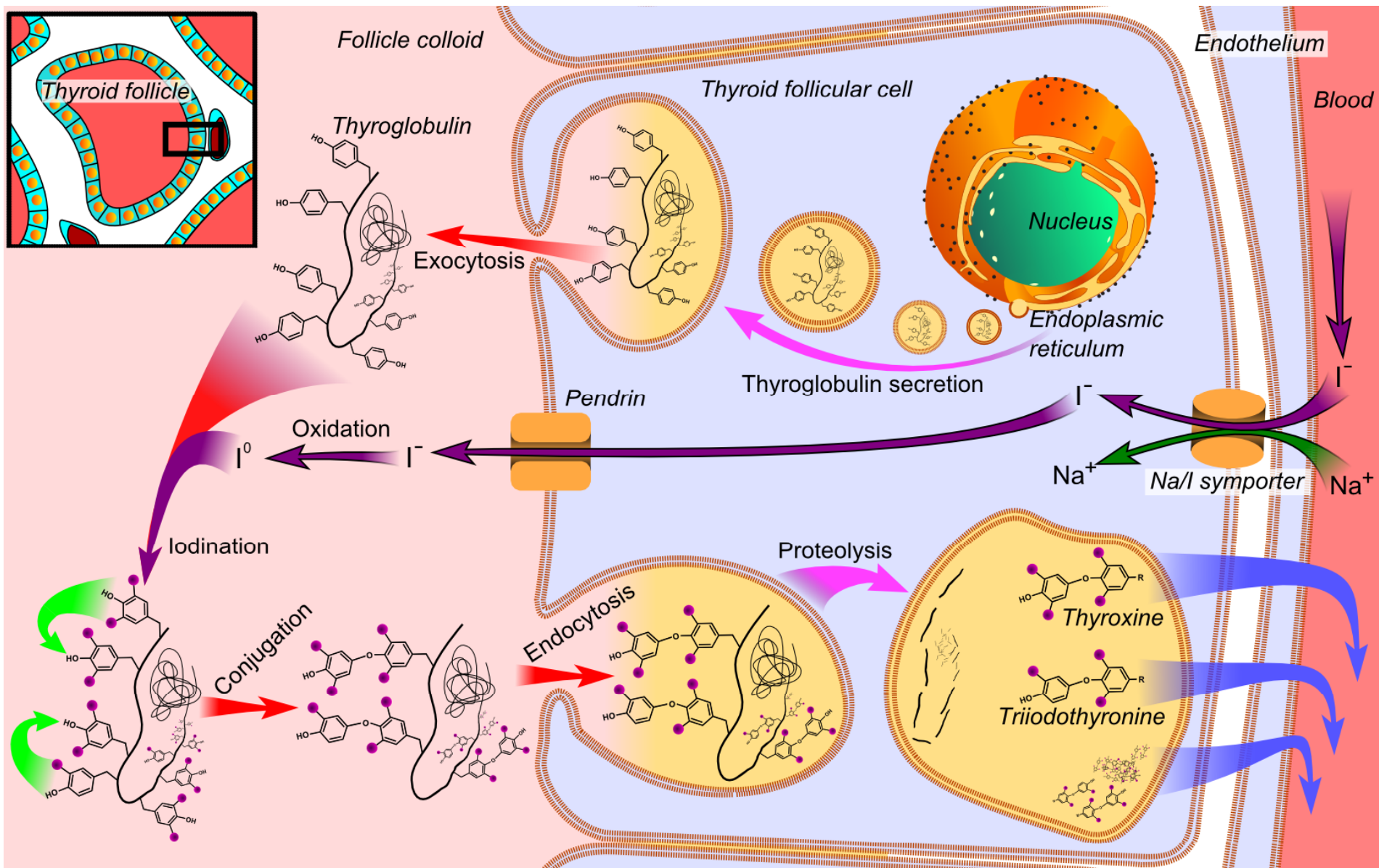
La synthèse des hormones thyroïdiennes

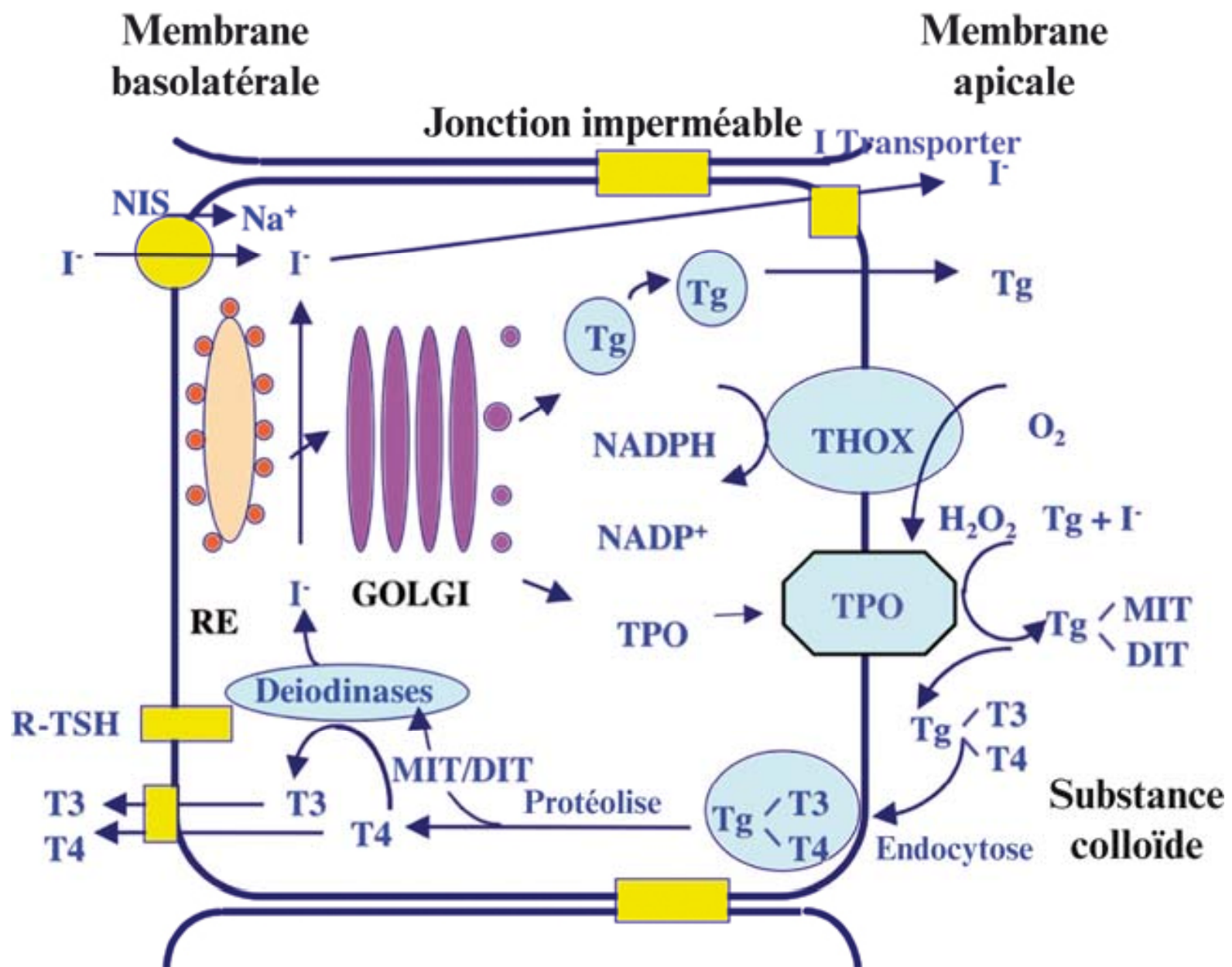
- se produit dans les cellules folliculaires de la thyroïde
- Pour la biosynthèse des hormones thyroïdiennes est nécessaire un apport journalier adéquat d'iode: 200 - 150 mg / jour.

Les étapes:

- L'admission de l'iodure (I^-)
- oxydation de l'iodure en I^+
- ioduration de la thyroglobuline
- la biosynthèse de thyronines
- la libération d'hormones thyroïdiennes.
- L'iodure atteint l'espace intracellulaire par un **mécanisme actif** contre un gradient de concentration de l'iode 25/1. L'iodure utilise une pompe située dans la membrane basale des cellules folliculaires.
- Le transport de l'iodure peut être bloqué par des ions perchlorate (ClO_4^-) et pertechnétate (TcO_4^-).

- Les hormones thyroïdiennes sont produites à partir d'une molécule de **thyroglobuline** qui est synthétisée par la cellule folliculaire d'où elle migre dans le lumen
- La thyroglobuline est une protéine contenant **115 résidus de tyrosine**.
- Ces résidus sont iodurés à **monoiodé tyrosine (MIT)** et après à **diiodé tyrosine (DIT)** – processus **inhibé par des sulfamides**.
- La condensation de 2 molécules de DIT forme **T4 (thyroxine)** et la condensation d'une molécule de MIT avec une molécule de DIT forme **T3 (triiodothyronine)**.
- L'oxydation de l'iode, ioduration de la tyrosine, la condensation de MIT et DIT sont catalysées par une **thyroperoxydase**, qui nécessite H_2O_2 , (donnée par une oxydase) - le processus est **inhibé par thio-urée**.
- Quand l'iode est dans des quantités suffisantes, on synthétise prédominant T4; quand les quantités de iode sont limitées, on synthétise prédominant T3.
- La thyroglobuline est un **réservoir d'hormones thyroïdiennes**, assurant le **nécessaire pour 3 - 4 semaines**.
- Les hormones thyroïdiennes sont stockées au niveau du colloïde et sont libérées par la **dégradation protéolytique du colloïde et leur prise par la cellule folliculaire**.



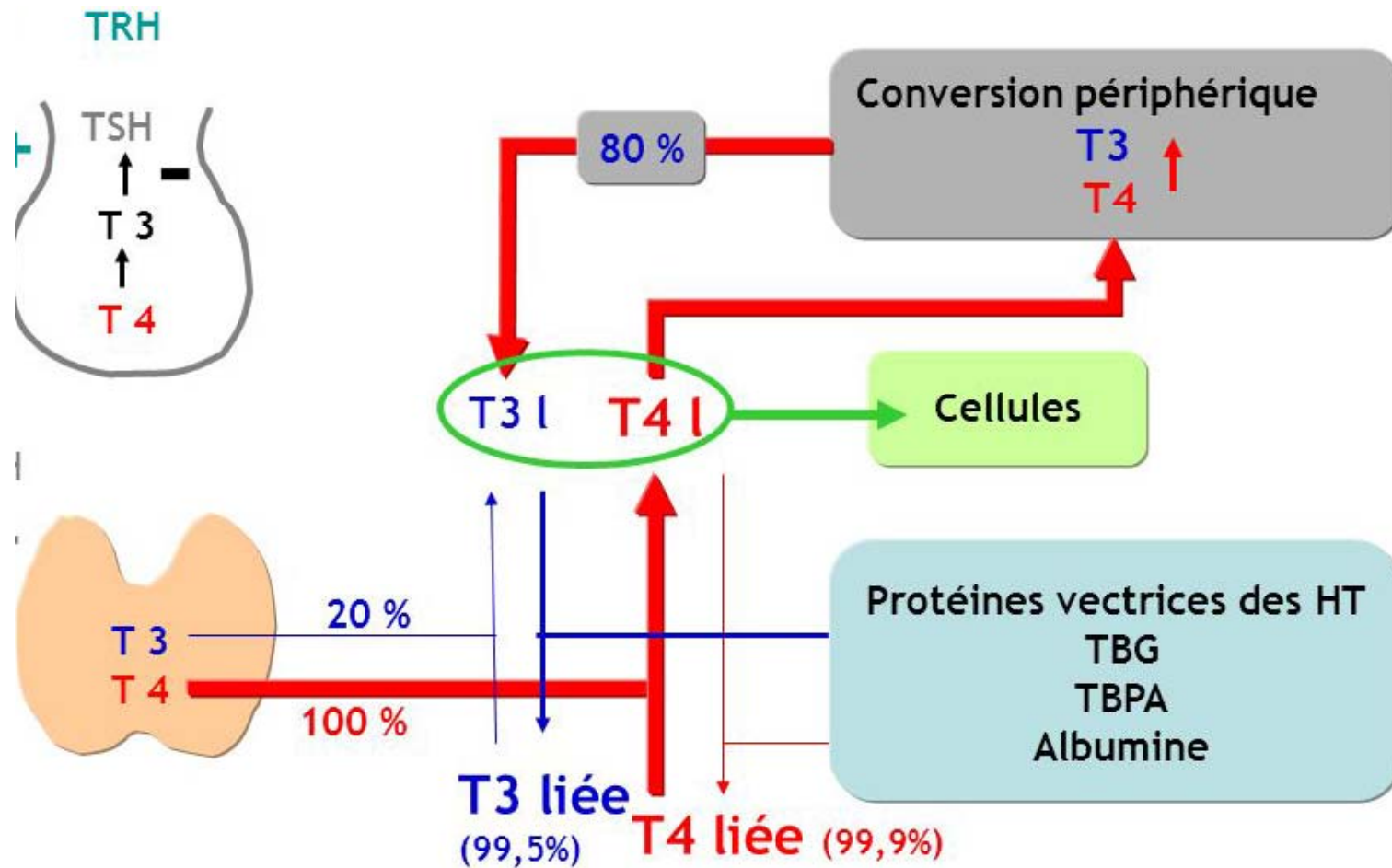


Le réglage de la synthèse d'H. thyroïdiennes

- **L'hypothalamus** produit la **TRH** (hormone libérateur de thyrotropine) qui a une action sur l'**hypophyse, en** stimulant la synthèse et la libération de la TSH
- **TSH** (produite par hypophyse) **stimule toutes les étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes**, la pompe de iode, la synthèse de la thyroglobuline, l'absorption du colloïde par la cellule folliculaire et la libération de T3 et T4 de thyroglobuline. **Elle stimule aussi la sécrétion d'hormones et détermine l'augmentation du nombre et dimension de cellules folliculaires.**
- Une augmentation du taux d'hormones thyroïdiennes détermine l'inhibition du réponse au TRH de l'adenohypophyse; une diminution du taux d'hormones thyroïdiennes détermine une augmentation de sécrétions de TRH et TSH.
- La **TSH** se lie a un récepteur spécifique au surface de la cellule folliculaire, stimulant ainsi la production d'**AMP cyclique**. L'activation du récepteur détermine la libération d'hormones thyroïdiennes dans une heure.
- La sécrétion de TSH varie pendant le jour, les valeurs les plus élevées étant de minuit 4 heures a.m. et les plus petites au midi (12 p.m).
- **I⁻ (en grandes doses)** a un effet **inhibiteur** sur l'hydrolyse de la thyroglobuline, d'où l'utilité du **traitement d'hyperthyroïdisme** avec **KI**.
- L'excès de iode **inhibe le réponse d'adenylate cyclase au TSH** et la ioduration de thyroglobuline.
- La médication anti thyroïdienne, tel que **propylthiouracil et carbimazol** **inhibe la thyroperoxidase**.

Réglage de la production et libération de T₃ et T₄

- T₃ et T₄ règlent par feed-back négatif la fonction d'hypothalamus et d'hypophyse
- SRIH – somatostatine (hypothalamus) a un effet inhibiteur



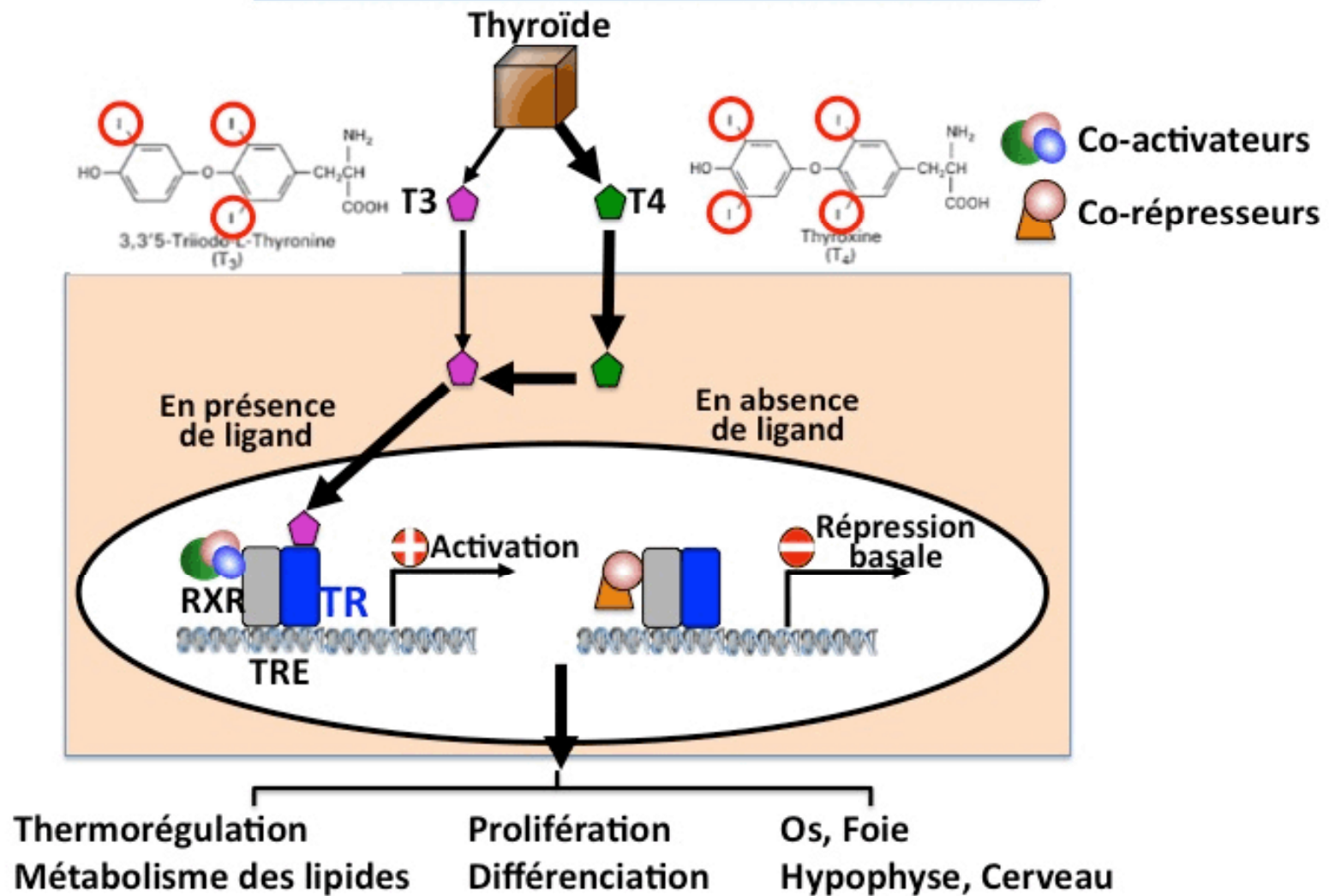
Le transport des hormones thyroïdiennes

- T3 et T4, due à leur hydro-**insolubilité** circulent liées réversiblement aux diverses protéines transporteurs:
 - **une globuline** (globuline de liaison de la thyroxine – thyroxin-binding globulin, TBG), en proportion de 60 – 70%. La **synthèse de TBG est stimulée par l'estrogènes et inhibée par glucocorticoïdes et androgènes.**
 - **prealbumine** (prealbumine de liaison de la thyroxine – thyroxin-binding prealbumin, TBPA), en proportion de 3%
 - **albumine** en proportion de 10% (TBA).
- **Ces protéines lient 99,97% de T4 et 99,7% de T3.**
- La concentration de T4 totale est de 60 plus haut que celle de T3 totale mais la concentration de T4 libre, non liée de protéines (free T4 – FT4) est de 3 fois plus haut que la concentration de T3 libre non liée (free T3 – FT3).
- **Le demi temps de**
 - **T4 - 5-7 jours**
 - **T3 - 1-2 jours**
- **La fraction libre** d'hormones thyroïdiennes représente la **forme biologique active** et la **fraction liée au** protéines joue un **rôle de réservoir.**

Mécanisme d'action

- La majorité d'actions d'hormones thyroïdiennes est médiée par la **T3 par liaison aux récepteurs nucléaires spécifiques**.
-
- T3 se lie au récepteur 10 fois plus forte que T4, c'est pour ça que aprox. 80% de T4 est transformée en T3,
- T4 peut être considérée comme un dépôt de T3.
- **T3** passe la membrane plasmatique et se lie au récepteur nucléaire **influant la synthèse protéique**, très rapidement.
- **T4** a d'effets plus lentes, entre plus difficilement dans les cellules, et se lie à son récepteur cytoplasmique, étant un dépôt près du noyau.
- **approximatif 40% T4 est desiodurée enzymatique** (perde un atome de Iode de la position 3' ou 5', en se transformant approximatif 50% en T3 au niveau hépatique ou dans d'autres tissus périphériques.

RECEPTEUR AUX HORMONES THYROIDIENNES



Le catabolisme d'hormones thyroïdiennes

- A lieu au niveau des tissus périphériques
- Les molécules sont deiodurées par déshalogénases spécifiques
- Le iode est partiellement réutilisée.
- Le foie et les reins contiennent une **désiodurase** de type 1 qui est une enzyme cellulaire qui peut convertir T4 a T3 ou rT3.
- Dans les cellules producteurs de TSH de la glande hypophysaire ou du cortex cérébral il y a une désiodurase de type 2 qui fait la conversion de T4 seulement au T3.
- Au niveau hépatique, T3 et T4 sont **conjuguées, formant des sulfates et glucuronoconjugués** qui sont excrétés par voie biliaire – intestinale.

T4 versus T3

Activité biologique	T₄	T₃
Pénétration cellulaire	Lente	Rapide
Activité relative	100	500 – 1000
Durée d'action	Long	court
Elimination	Conjugaison et élimination biliaire	Elimination biliaire sans conjugaison
Demi Temps	5 – 7 jours	1,5 jours

Actions biologiques de T3 et T4

Effets anabolisants:

- la stimulation sélective de la synthèse des protéines : stimulent la **synthèse de l'hormone de croissance** GH par l'hypophyse, **absence de T3 favorise l'émergence d'un nanisme**
- Ils ont un rôle important dans la **croissance**, dans la **différenciation des cellules**. Par exemple, les individus avec T3↓ ont une **taille petite** et dans hypothyroïdie congénitale ils sont **crétins**.
- stimule la **synthèse des récepteurs des catécholamines** (notamment β - adrénergique)

Effets cataboliques:

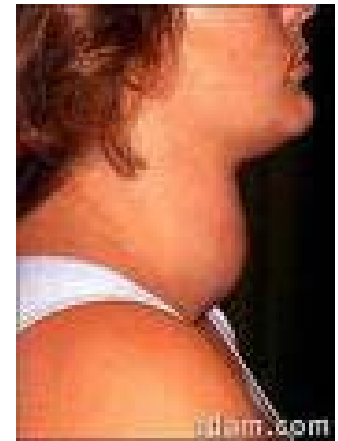
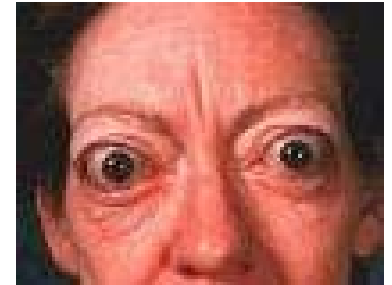
- hyperglycémie
- mobilisation des acides gras à partir des triglycérides
- mobilisation du cholestérol qui est utilisé immédiatement dans la synthèse des acides biliaires
- augmente la consommation d'O₂ et ainsi le **métabolisme basale** en stimulant α – glycérol phosphaté déshydrogénase mitochondriale, l'activité d'ATP - ase K⁺-dépendant, qui consomme ATP

Pathologie

Hyperthyroïdies

- **Maladie de Basedow** (ou de Graves) - maladie auto-immune caractérisée par goitre, tachycardie, exophtalmie.
- **adénome toxique** – hypertrophie localisée a quelques nodules.
- **goitre secondairement toxique** (rare) produit par adénome toxique + nodules froids.
- **iatrogènes** par surcharges isolée (RX, amiodarone)
- **lésionnelles** : agression + nécrose
- **virale** (produit inflammation)
- **d'origine hypophysaire** (adénome hypophysaire) sécrétant de la TSH)
- **tumeurs testiculaires** (on sécrète une pseudo TSH)
- **cancer thyroïdien** différencie

Manifestations : **Triade symptomatique classique** est l'apparition du **goitre, tachycardie et exophtalmie.**



Hypothyroïdies (Myxœdème)

A. Hypothyroïdies goitrigènes (auto-immune)

- a lieu une inflammation lymphocytaire qui sécrète anticorps anti-thyroglobuline, antithyroperoxydase
- Thyroïdite d'Hashimoto
- Myxœdème idiopathique (sans anticorps)
- Par carence iodée
- Iatrogènes : médicaments antithyroïdiens de synthèse, médicaments iodes stimulant le goitrogenese

B. Autres hypothyroïdies

- Post chirurgicale ou post radiotherapique (I^{131}) (traitement pour la maladie de Graves - Basedow)
- Hypothyroïdie agénésique congénitale ou ectopique crétinisme
- Hypothyroïdie d'origine centrale :
 - atteinte hypophysaire (secondaire) ayant des causes tumorales ou iatrogènes
 - atteinte hypothalamique (tertiaire)

L'hypothyroïdie se manifeste cliniquement par léthargie, intolérance au froid, gain de poids, perte de cheveux, constipation, dépression, peau sèche et épaissie, bradycardie, relaxation musculaire pauvre, syndrome du canal carpien.

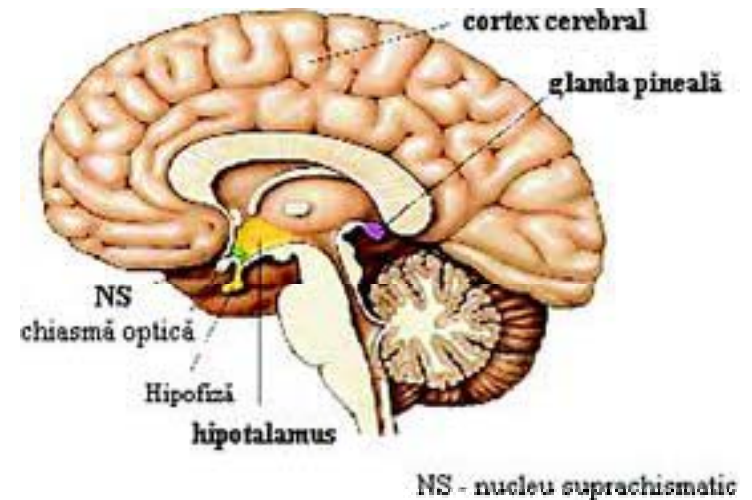
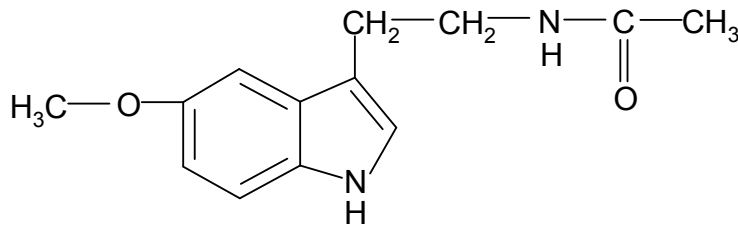


Principaux dosages utilisés pour l'exploration thyroïdienne

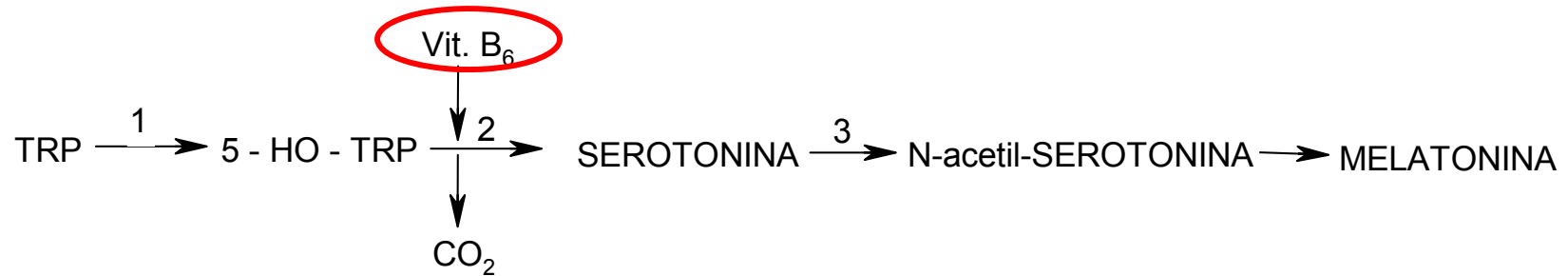
- L'exploration de la thyroïde au laboratoire reposait classiquement sur les dosages de T4 totale, T3 totale, et de leur fraction libre, aussi que sur celui de la TSH, éventuellement complétés par un test à la TRH.
- On peut également doser dans certains contextes particuliers, les anticorps antithyroïdiens, la thyroglobuline, la thyrocalcitonine et la T3 inverse (revers thyronine).
- Actuellement, grâce à une plus grande sensibilité des techniques disponibles, on peut réduire l'exploration à visée diagnostique, à quelques paramètres :
 - - la T4 libre (9 - 25 pM/l)
 - - la TSH « ultra sensible » (3 - 9 pM/l)
 - - test au TRH (0,3 - 6 µUI/ml)

L'hormone épiphysaire – mélatonine

- Il est **la seule hormone de l'épiphyse** (glande pinéale) complètement identifiés.
- Elle a été identifiée **dans le tissu nerveux central et périphérique**, sa présence dans ces tissus est considérée comme l'expression d'un dispositif de **stockage**.
- La mélatonine est le **5-méthoxy-N-acétyl tryptamine**



Synthèse – le précurseur est le **tryptophane** (TRP)



- 1 – hydroxylase,
- 2 – décarboxylase (vit B6),
- 3 - N-acétyl lyase,
- 4 - méthylase;

- La sécrétion de mélatonine est plus **élevée la nuit**, bien que sa sécrétion est **influencée par le sommeil, la nutrition, l'activité physique**.

Le catabolisme de la mélatonine

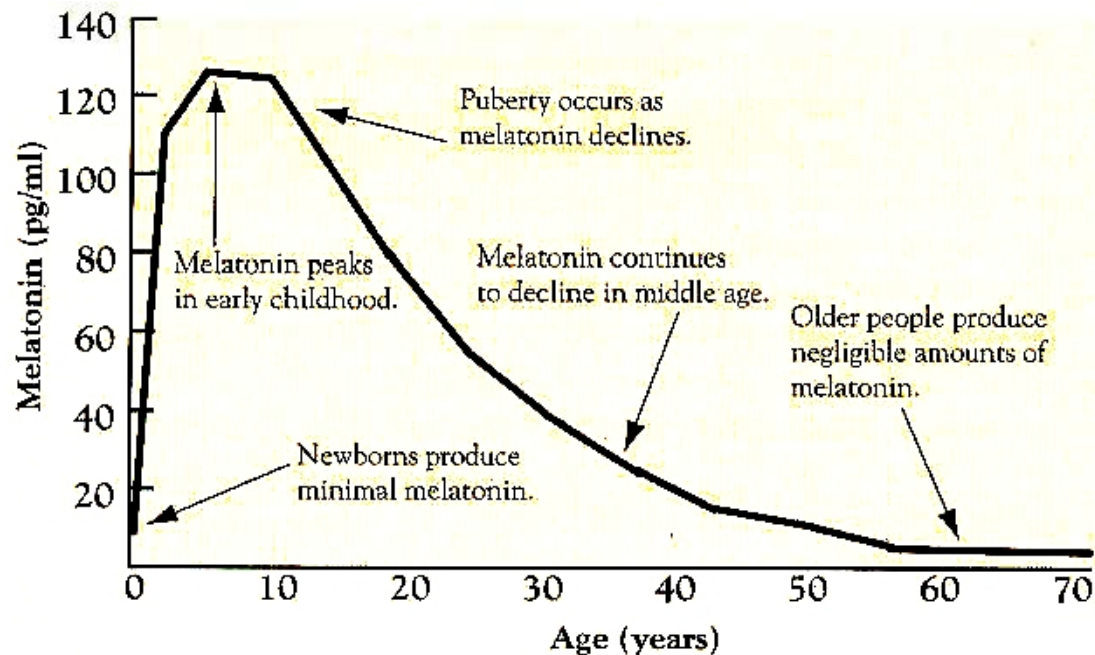
- Est réalisée par **le foie**, sous l'action d'une **hydroxylase**, résultant hydroxy-mélatonine inactif ;
- après elle est **conjuguée à l'acide glucuronique** et est éliminée dans la bile ou l'urine.

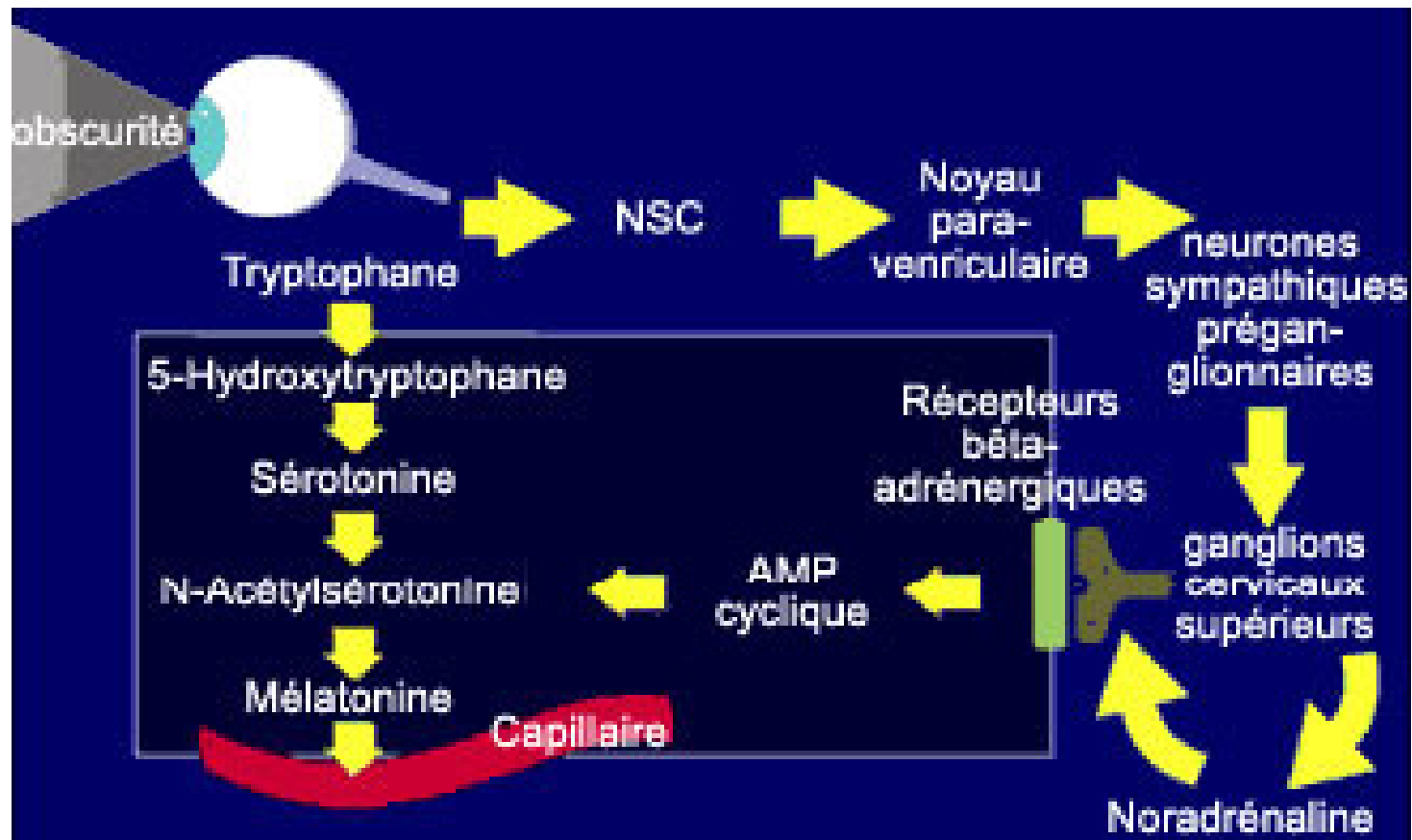
Action biologique

- Elle se lie aux **récepteurs membranaires** et agit par l'intermédiaire de la **protéine G** et de l'**AMPc**.
- Elle influence le **développement et la fonction des gonades** (sur, elle inhibe la croissance des ovaires dans la période de maturité sexuelle).
- Elle **induit le sommeil et les réinitialisations du rythme diurne** (circadien).
- Elle a également une **action d'antioxydant** (protection de l'ADN mitochondrial et nucléaire), contrecarrant l'action des espèces réactives de l'oxygène.

Troubles de production

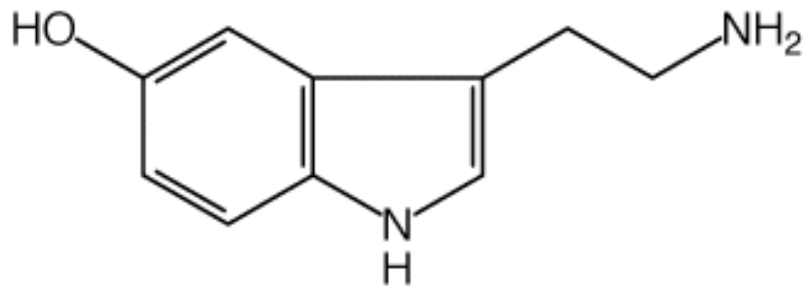
- Ont été émis dans des cas tels que celui de la puberté précoce peut être associé aux tumeurs de la glande pinéale.



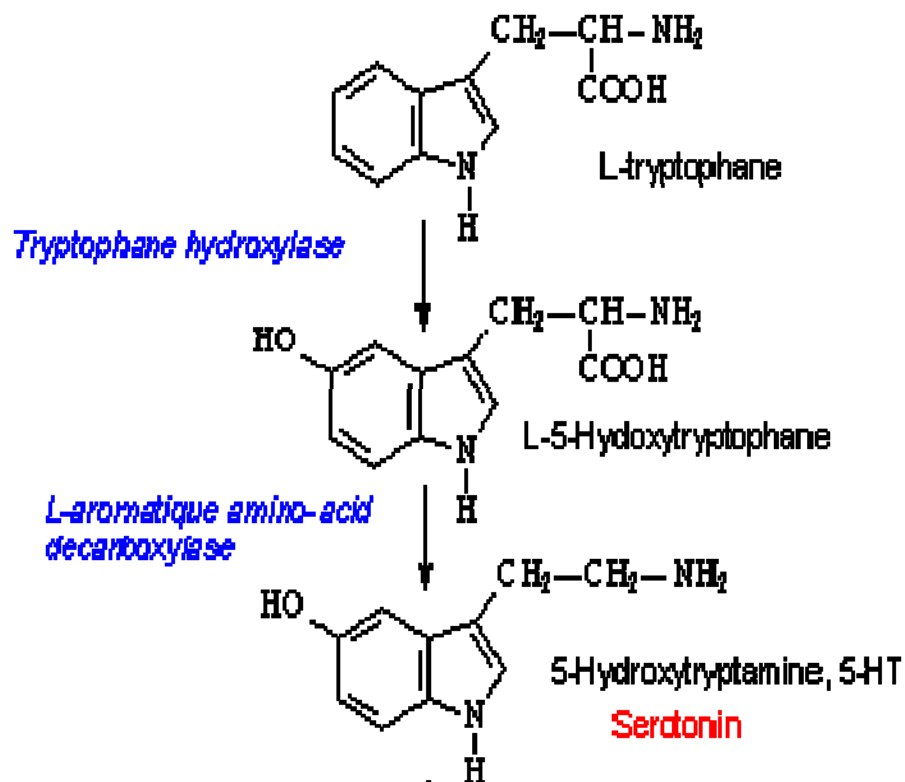


Sérotonine

- Il s'agit d'une **hormone tissulaire** produite par:
 - SNC (**synapses sérotoninergique d'hypothalamus**)
 - les **cellules intestinales argentaffines** (90% du total) → sang → plaquettes
 - la **rate et le poumon**.
- La structure chimique :
- Sérotonine est **5 - hydroxytryptamine**.

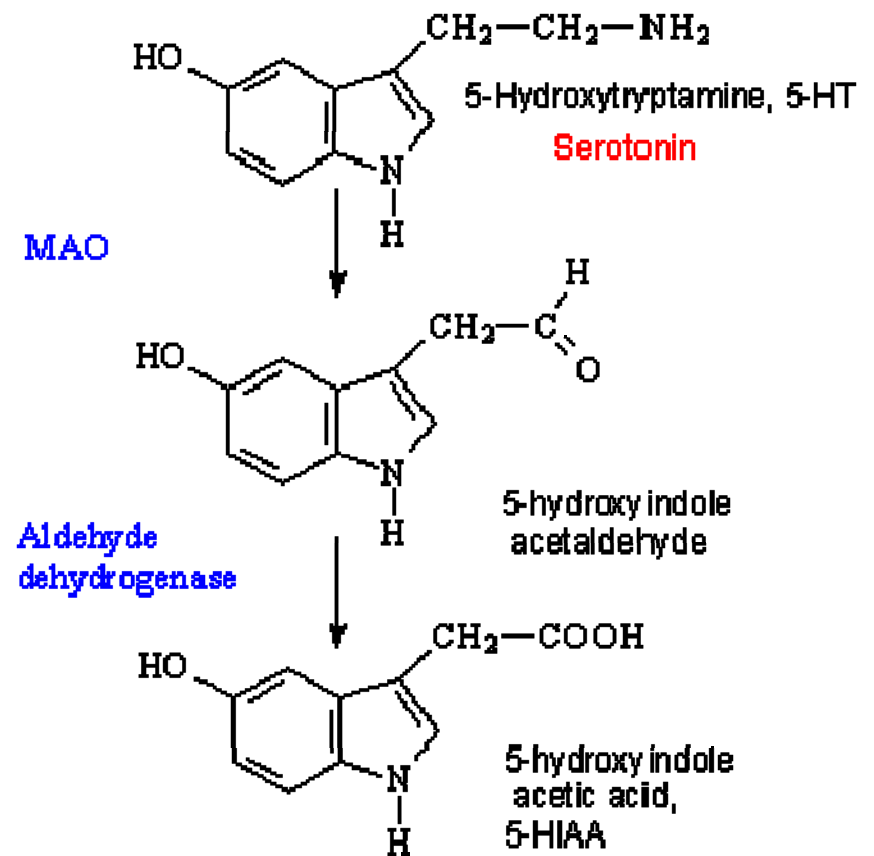


Synthèse (précurseur Trp)



Catabolism

Cela entraînera la désamination par une **MAO** en produisant un aldéhyde ; puis, sous l'action d'un aldéhyde-oxydase, il est transformé en acide **5-hydroxy-indolyl-acétique** qui est éliminé dans l'urine.



Mécanisme d'action biologique

- Fonctionne par plusieurs types de **récepteurs** de la sérotonine; agissent par les **protéines Gi et Gs** (adénylate cyclase - **AMPc**)
- augmente l'activité de la **phospholipase C** (libération de **PI3 et DAG**), les **canaux Na et K** (augmente la conductance de potassium)

Effets physiologiques:

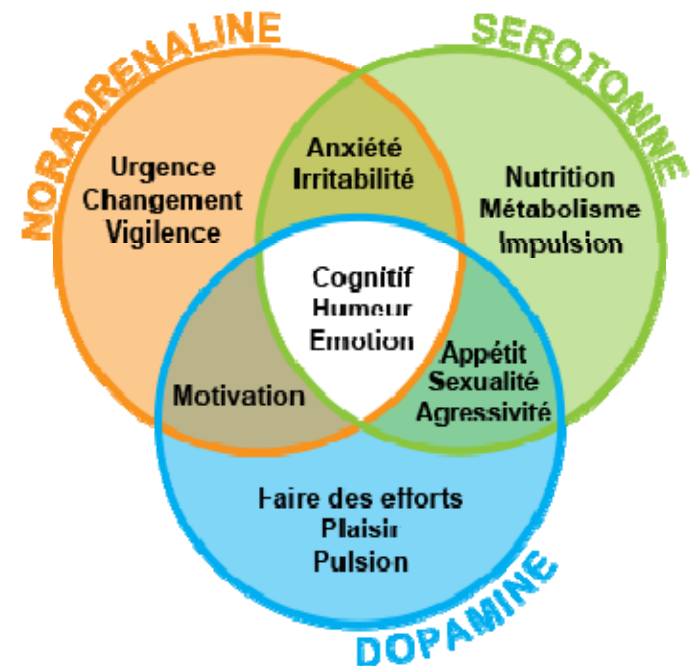
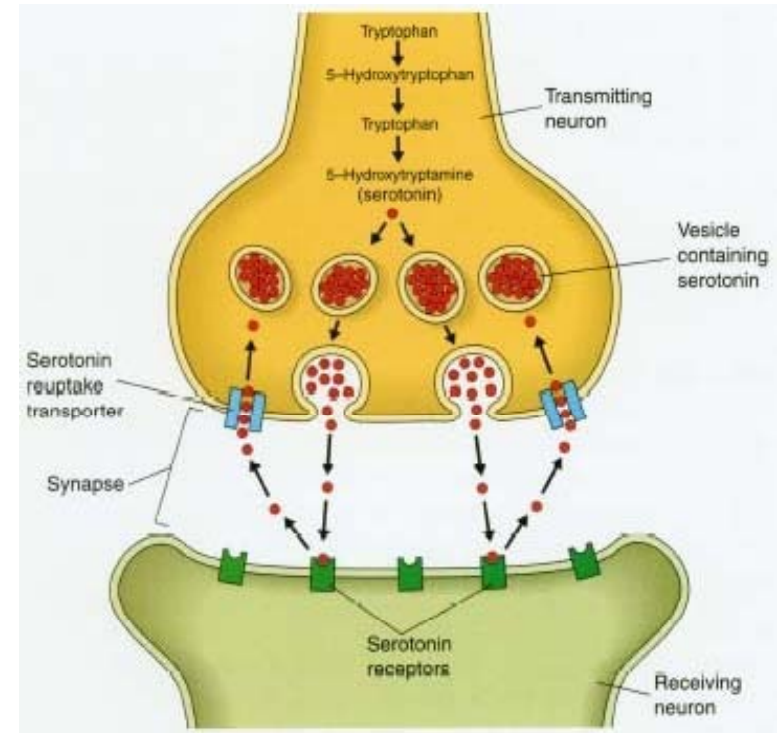
- en dose faible, provoque une **vasoconstriction**,
- en haute dose, provoque une **vasodilatation**;
- Intervient dans la **stimulation du tonus musculaire bronchique (bronchoconstriction) et de l'intestin (péristaltisme)**;
- joue un rôle dans **l'influx nerveux** dans certaines parties du système nerveux central (régulation **veille et le sommeil, l'activité mentale, et l'activité motrice, les fonctions sensibles - sensorielle, les fonctions autonomes**)
- **inhibe la sécrétion d'hormones hypothalamiques**
- **est la hormone du bien-être**
- **Intervient dans la thermorégulation**

Récepteurs sérotoninergiques

Famille	Type	Mécanisme	Potentiel
<u>5-HT₁</u>	Couplé à protéine <u>G_i/G_o</u>	Diminue le niveau cellulaire de <u>AMP_c</u> .	Inhibiteur
<u>5-HT₂</u>	Couplé à protéine <u>G_q/G₁₁</u>	Augmente le niveau cellulaire de <u>IP₃</u> et <u>DAG</u> .	Excitateur
<u>5-HT₃</u>	Couplé au canal cationique <u>Na⁺</u> and <u>K⁺</u>	<u>Dépolarise la membrane plasmatique</u>	Excitateur
<u>5-HT₄</u>	Couplé à protéine <u>G_s</u>	Augmente le niveau cellulaire de <u>cAMP</u> .	Excitateur
<u>5-HT₅</u>	Couplé à protéine <u>G_i/G_o</u>	Diminue le niveau cellulaire de <u>cAMP</u> .	Inhibiteur
<u>5-HT₆</u>	Couplé à protéine <u>G_s</u>	Augmente le niveau cellulaire de <u>cAMP</u> .	Excitateur
<u>5-HT₇</u>	Couplé à protéine <u>G_s</u>	Augmente le niveau cellulaire de <u>cAMP</u> .	Excitateur

Troubles de production

- Si les tumeurs de l'intestin (constitués de cellules argentaffine) produit **hypersécrétion** - syndrome carcinoïde de la sérotonine se manifeste cliniquement par une **hypertension paroxystique, la diarrhée, bronchospasme**.
- La concentration du produit de dégradation des protéines dans l'urine (acide 5-hydroxy-indolyl-acétique), la valeur normale de 2-10 mg / 24 heures urine augmentée à 0,5 g.
- En raison de la **consommation excessive du tryptophane**, d'**acide folique indirectement**, peut se manifester avec des **symptômes de pellagre**, de carence en niacine.

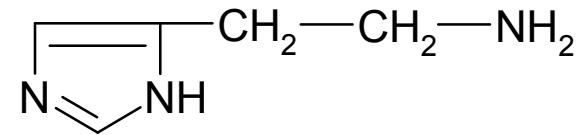


Histamine

- Est une hormone présente à la fois dans le tissu végétal (ortie) et chez l'animal, il se trouve dans des concentrations plus élevées dans les poumons, la peau, le tractus gastro-intestinal.

La structure chimique

- L'histamine est l'amine de histidine.



Biosynthèse

- par la décarboxylation enzymatique de l'histidine, non spécifique, dans le foie, les reins, le cerveau
- par l'action de la décarboxylase spécifique (SA - décarboxylase)

Catabolisme

- Est réalisé aux périphéries, dans le tissu par l'action de la MAO et d'une aldéhyde oxydase ;
- est très rapide, l'histamine tourne dans l'acide imidazolacetique (forme active), qui peut être acétylé, le transformant en une forme inactive.

Action biologique

- L'histamine est une substance ayant une implication dans des **réactions allergiques** ;
- elle provoque la **contraction du muscle lisse des voies respiratoires** (asthme bronchique, le bronchospasme)
- Elle provoque la **relaxation de l'utérus et du muscle intestinal**
- elle provoque une **augmentation de la perméabilité capillaire** (œdème, érythème, local).
- elle provoque une **hypersécrétion d'acide gastrique**

- Elle a des effets supprimeurs qui protège contre la susceptibilité à la convulsion, la sensibilisation aux drogues, dénervation de la hypersensibilité à des lésions ischémiques et le stress.
- Il a été suggéré que l'histamine contrôle des mécanismes de mémoire et d'apprentissage qui sont oubliés.

Troubles de production

- Sous l'action d'un **traumatisme de cellules ou des allergènes**, l'histamine est libérée dans la circulation systémique.

Récepteur	Mécanisme	Fonction	Antagoniste
<u>H₁</u>	<u>G_q</u>	<ul style="list-style-type: none"> • contraction iléon • Modulation du cycle circadien • prurit • vasodilatation systémique • bronchoconstriction (asthme induit allergénique) 	<u>H₁-recepteur antagoniste</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Diphenhydramine</u> • <u>Loratadine</u> • <u>Cetirizine</u> • <u>Fexofenadine</u> • <u>Clemastine</u>
<u>H₂</u>	<u>G_s</u> ↑ <u>Ca²⁺</u>	<ul style="list-style-type: none"> • accélère le rythme sinusal • stimule la secretion acide gastrique • relaxation de la musculature lisse • Inhibe la synthèse des anticorps, prolifération des cellules T, production de cytokines 	<u>H₂-recepteur antagoniste</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ranitidine</u> • <u>Cimetidine</u> • <u>Famotidine</u> • <u>Nizatidine</u>
<u>H₃</u>	<u>G_i</u>	<ul style="list-style-type: none"> • diminue la libération d'acétylcholine, Sérotonine et noradrénaline en SNC • autorécepteurs presinaptique 	<u>H₃-recepteur antagoniste</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>ABT-239</u> • <u>Ciproxifan</u> • <u>Clobenpropit</u> • <u>Thioperamide</u>
<u>H₄</u>	<u>G_i</u>	<ul style="list-style-type: none"> • médie la chimiotaxie des mastocytes 	<u>H₄-recepteur antagoniste</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Thioperamide</u>