# LES STRUCTURES ENDOCRINES DIFFUSES

D'autres glandes et cellules endocrines interviennent dans la régulation des fonctions de l'organisme. Leur absence dans les traités classiques d'endocrinologie provient, soit de leur structure aux limites mal définies (tissu endocrinien de l'endoderme gastro-intestinal), soit de leur absence chez les Vertébrés supérieurs (corps ultimobranchial, corpuscules de Stannius et système neurosécrétoire caudal), soit parce que leur rôle était encore mal connu il y a quelques années.

On n'envisage ici que les cellules endocrines présentes chez les Vertébrés supérieurs.

### 1. LE THYMUS

Organe dérivé de la 3<sup>e</sup> poche endobranchiale, le thymus se développe pendant toute la croissance pour atteindre 35 à 38 g chez l'homme jeune. Il régresse ensuite, mais ne s'atrophie jamais complètement.

Après une période où est soupçonné un rôle endocrinien du thymus, Miller (1961) démontre que le thymus est à l'origine de l'immunité à médiation cellulaire. Les lymphocytes précurseurs T acquièrent leur maturité immunologique (leur compétence) à leur passage (ou après leur passage) thymique, sous l'effet de facteurs humoraux.

- L'α-thymosine (Goldstein et coll., 1966) est un polypeptide de 3 100 daltons à 28 AA. Mais c'est plutôt la pro-thymosine, de PM 12 000 (113 AA), qui serait la véritable hormone. On retrouve ce facteur dans d'autres cellules : la rate, les poumons, le rein, le foie. Il n'est donc pas spécifique du thymus.
- La thymuline : le facteur thymique sérique (FTS) ou thymuline (Bach, 1972), de PM 860 (9 AA), est un facteur dont l'activité n'apparaît qu'après l'élimination d'un facteur sérique inhibiteur. Sa formule : Glu-Glu-Ala-Lys-Ser-Glu-Gly-Ser-Asp. Les précurseurs éventuels sont des protéines de 48 à 54 kDa.
- La thymopoïetine II (Goldstein, 1975) est un facteur spécifique du thymus ; il est constitué de 49 AA. Les travaux de Comsa (1973, 1979, 1982), puis de Deschaux (1980), démontrent qu'en plus de son rôle immunitaire, le thymus

exerce aussi, au moins juqu'à la maturité sexuelle (chez le rat), un rôle endocrinien : sur la sécrétion hypophysaire de GH, LH, et ACTH, et sur la sécrétion de glucocorticoïdes par les cellules corticosurrénaliennes.

La thymectomie chez le jeune rat de 30 jours provoque :

- un abaissement des taux plasmatiques d'ACTH et de corticostérone ;
- une élévation du taux plasmatique de la GH;
- une élévation du taux de LH et de testostérone.

### 2. Les hormones gastro-intestinales

Les hormones gastro-intestinales sont des polypeptides sécrétés par des cellules endocrines particulières du tube digestif <sup>1</sup>.

Des quinze types différents de cellules endocrines digestives découverts chez les Mammifères (grâce aux anticorps fluorescents), cinq ont pu être retrouvés chez l'anguille : le glucagon, l'insuline, la somatostatine, la met-enképhaline et la sérotonine.

#### 2.1. LES PRINCIPALES HORMONES DE LA PAROI DU TURE DIGESTIF

#### Elles interviennent:

- dans la régulation des activités sécrétoires des glandes exocrines du tube digestif : gastrine pour l'estomac, pour la vésicule biliaire, sécrétine et CCK pour le pancréas. C'est une véritable autorégulation.
- dans le métabolisme des sucres (indirectement, par la sécrétine et la CCK). Gastrine, sécrétine et CCK sont des polypeptides linéaires dont le regroupement carboxyl terminal est amidé (CONH<sub>2</sub>). La gastrine est chimiquement plus apparentée à la CCK, tandis que la sécrétine l'est au glucagon. Toutefois, des séquences communes à ces quatre hormones, ainsi qu'au VIP, permettent de les considérer comme une famille évolutive dérivant d'un gène ancestral commun.

### 2.1.1. La gastrine

C'est un heptadécapeptide (17 AA) qui pourrait être sécrété à partir d'un précurseur de 34 AA. Son activité biologique réside essentiellement dans sa portion C-terminale.

Les cellules sécrétrices (cellules G) sont localisées dans l'anse gastrique et le duodénum proximal. La gastrine stimule essentiellement la sécrétion des ions H<sup>+</sup> par les cellules pariétales gastriques. Cette action est facilitée par l'acétylcholine (donc par

<sup>1</sup> L'origine à partir de la crête neurale n'a, en fait, été établie que pour les cellules à calcitonine, les chémorécepteurs (cellules de type I) du glomus carotidien et, bien entendu, les cellules médullo-surrénaliennes (Le Douarin et Teillet, 1973).

excitation vagale), de même que par l'histamine exogène du fundus gastrique. Cependant, ni l'acétylcholine, ni l'histamine n'interviendraient comme médiateurs de l'effet de la gastrine sur les cellules pariétales.

La gastrine stimule la motricité gastro-intestinale et relâche le sphincter pylorique et le sphincter d'Oddi. Elle exerce des effets trophiques sur la muqueuse gastro-intestinale et le pancréas.

Les principaux stimulus de la sécrétion de gastrine sont :

- d'origine alimentaire : polypeptides et aminoacides ;
- d'origine nerveuse (parasympathique), au niveau :
  - céphalique (l'hypoglycémie insulinique provoque une stimulation vagale);
  - gastrique (réflexes locaux par distension fundique ou/et antrale).

Sa demi-vie est d'environ 3 min. Elle est dégradée dans les reins et l'intestin grêle.

#### 2.1.2. La sécrétine

Mise en évidence par Bayliss et Starling en 1902, c'est un polypeptide linéaire de 27 AA. Les cellules à sécrétine (cellules S) sont surtout duodénales, on les retrouve dans toutes les classes de Vertébrés.

La sécrétine stimule la sécrétion de l'eau et des bicarbonates (et diminue celle des ions Cl<sup>-</sup>) au niveau des cellules épithéliales des canaux intrapancréatiques. Cette sécrétion ne dépend pas du système nerveux parasympathique. La sécrétine exerce de nombreux autres effets sur :

- la cholérèse et la sécrétion de pepsine, qui sont stimulées ;
- le tonus du sphincter œsophagien inférieur et la motilité gastrique, qui sont inhibées

Le stimulant majeur de la libération de sécrétine est l'acidification du contenu duodénal.

Sa demi-vie est de 17 min chez l'homme. Sa dégradation est essentiellement hépatique.

## 2.1.3. La cholécystokinine (CCK)

C'est un polypeptide linéaire de 33 AA. L'activité biologique est surtout liée à la partie C-terminale. Les cellules sécrétrices sont localisées essentiellement dans le duodénum<sup>2</sup>.

En fait, les cellules digestives sécrètent différentes CCK dont le nombre d'acides aminés est variable : 58, 33, 12, 8 ou 4. Leur synthèse s'effectue à partir d'un précurseur commun, une pré-pro-CCK de 114 AA.

<sup>2</sup> CCK et VIP (vasoactive intestinal peptide)sont également présents dans le cerveau où ils fonctionnent probablement comme neurotransmetteurs (CCK, VIP et somatostatine sont les peptides principaux du cortex cérébral).

Les effets majeurs de la CCK sont stimulants :

- sur la contraction de la vésicule biliaire :
- sur la sécrétion enzymatique des cellules acineuses pancréatiques (amylase).

Expérimentalement, elle stimule également :

- la sécrétion gastrique d'ions H+ et de pepsine ;
- la motilité de l'intestin grêle et du colon ;
- la sécrétion de trois hormones polypeptidiques: insuline, glucagon et calcitonine; mais ces effets peuvent ne pas être physiologiques. En revanche, elle inhibe dans les conditions physiologiques la motilité du sphincter œsophagien inférieur et de l'estomac, et ralentit l'évacuation gastrique<sup>3</sup>.

Ses effets seraient médiés par l'AMPc (qu'elle diminue) ou/et par le GMPc (qu'elle augmente). Les principaux stimulants de la sécrétion de CCK sont :

- les graisses émulsionnées et les acides gras à chaîne longue ;
- certains aminoacides et oligopeptides ;
- les sels biliaires et la distension jéjunale.

Cette sécrétion varierait en raison inverse de la concentration de trypsine et de chymotrypsine dans le contenu duodénal : elle est facilitée par la stimulation du parasympathique. Sa demi-vie est d'environ 6 min chez l'homme. Son catabolisme est encore mal connu.

#### 2.2. LES AUTRES HORMONES DU TUBE DIGESTIF 4

Certaines hormones du tube digestif sont des polypeptides qui ont été isolés et caractérisés, mais dont on ignore si elles sont libérées en réponse à des stimulus physiologiques :

- le **GIP** (gastric inhibitory peptide), polypeptide inhibiteur gastrique de 43 AA, sécrété par les cellules K du duodénum, inhibe la sécrétion induite par la gastrine;
- le **VIP** (vasoactive intestinal peptide), polypeptide intestinal de 28 AA, provoque vaso-dilatation et hypotension artérielle, stimule la sécrétion d'eau et d'électrolytes par l'intestin grêle, stimule la glycogénolyse hépatique et la lipolyse;
- la **gastrone**, glycoprotéine gastrique et duodénale, inhibe la sécrétion gastrique acide ;

<sup>3</sup> Par ses effets sur le tube digestif, la CCK agit localement pour limiter l'ingestion de nourriture. Mais elle aurait également une action sur le système nerveux central, au niveau duquel elle constitue une molécule "coupe-faim".

<sup>4</sup> Le tractus gastro-intestinal contient également de nombreuses substances de nature non-hormonale (histamine, sérotonine, neurotensine, substance P...), qui sont en réalité des neurotransmetteurs appartenant au système nerveux intramural des parois gastro-intestinales.

- l'**entéroglucagon**, d'origine intestinale, apparenté au glucagon, stimule la glycogénolyse, l'insulinosécrétion et la lipolyse;
- et des polypeptides apparentés au polypeptide pancréatique (PP) :
  - le neuropeptide Y (NPY), 38 AA, qui inhibe la sécrétion hydro-électrique intestinale :
  - le peptide YY (PYY), 38 AA, qui inhibe les sécrétions exocrines gastrique, pancréatique et intestinale, et stimule l'absorption hydro-électrique intestinale;
- la **chymodénine**, polypeptide duodénal, qui stimule la sécrétion du chymotrypsinogène pancréatique.

# 3. L'ÉRYTHROPOÏÉTINE (EPO)

Le plasma sanguin des Mammifères anémiques contient un facteur capable d'élever l'érythropoïèse lorsqu'on l'administre à un animal normal. Cette substance, que l'on pensait être élaborée au niveau des reins, a été appelée érythropoïétine (Erslev, 1966; Reissmann et Samorapoompichit, 1969).

En fait, l'érythropoïétine ne peut être considérée comme une hormone exclusivement rénale. Il existe aussi, pendant la vie fœtale, une production extrarénale d'érythropoïétine, le foie en est le siège initial et l'érythropoïétine continue d'y être sécrétée par des hépatocytes distribués autour des veines centrolobulaires du foie. Dans le rein, elle est sécrétée au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire par une sous-population de cellules péritubulaires situées dans le cortex rénal et la médullaire externe.

Le facteur déclenchant la production d'érythropoïétine est l'abaissement de la pression partielle d'oxygène du sang  $(pO_2)$ .

Le récepteur de l'érythropoïétine appartient à la superfamille des récepteurs des cytokines (voir chap. 2, § 2.1.4). C'est une protéine de 66 kDa, les récepteurs sont présents en petit nombre à la surface des cellules cibles (de 1 000 habituellement à 10 000 au maximum). La stimulation des récepteurs membranaires par l'hormone induit une cascade de phosphorylation empruntant les voies de la PI-3-kinase et des Ras/MAP kinases.

Un certain nombre de facteurs endocriniens (thyroxine, androgènes, insuline, prolactine, système rénine-angiotensine) interviendraient dans la régulation de la sécrétion d'érythropoïétine.

Depuis son isolement à partir de plasma de moutons anémiques, cette hormone a été progressivement purifiée mais, depuis 1985, sa production par génie génétique permet d'obtenir une érythropoïétine en quantité suffisante pour l'utiliser comme médicament (24 à 48 UI/kg en intraveineuse, trois fois par semaine chez les dialysés). Son PM est d'environ 34 000.

L'érythropoïétine est essentiellement utilisée (en association avec le fer) dans le traitement des différents types d'anémie ; elle pourrait être aussi utilisée dans le cas d'autotransfusion. Enfin, l'érythropoïétine est aussi utilisée comme agent dopant que l'on met en évidence par son effet sur le taux de l'hématocrite. Dopage qui présente des risques importants, en particulier celui de thrombose.

## 4. LE CŒUR, ORGANE ENDOCRINE

Des cellules présentes dans les oreillettes <sup>5</sup> sécrètent une hormone hypotensive. C'est un polypeptide de 28 AA (fig. 9.1), à peu près identique chez le rat et chez l'homme. C'est le facteur natriurétique atrial (ANF) ou atriopeptide.

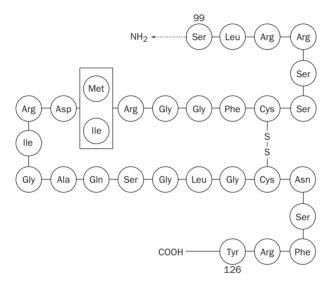


Figure 9.1 - Structure du facteur natriurétique atrial

Il est formé à partir d'un précurseur de 152 AA. Il a été isolé en 1981 par De Bold et coll., cloné en 1984, synthétisé et administré chez l'homme depuis 1985.

Son activité biologique nécessite un pont disulfure et les derniers acides aminés. Il est libéré sous l'effet d'une distension mécanique de l'oreillette gauche, donc dans l'inflation volémique. Il reconnaît des récepteurs spécifiques sur les reins, les surrénales, les vaisseaux (où il induit la production de NO par les cellules endothéliales) et l'hypothalamus. Il agit à leur niveau par un mécanisme GMPc dépendant.

Son action s'intègre dans la régulation (l'homéostasie) liquidienne de l'organisme en favorisant :

<sup>5</sup> Et probablement aussi dans les ventricules.

- la diurèse, par action sur l'hémodynamique glomérulaire (vaso-dilatation de l'artériole afférente);
- la natriurèse, par action sur le tube distal;
- la vaso-dilatation par la production de NO et par blocage de l'angiotensine II et des catécholamines ; il permet donc d'empêcher l'excès de volume liquidien circulant.

Sa demi-vie est courte, de 2 min 30. Sa valeur normale, appréciée par dosage radioimmunologique est, chez l'homme, de 65 à 68 pmol/ml de plasma.

Il agit dans le même sens que l'ADH en favorisant l'excrétion rénale du sodium mais, contrairement à l'hormone hypothalamique, il n'a aucune action inhibitrice sur les pompes ioniques cellulaires et maintient un relâchement normal de la musculature lisse des parois artérielles.

Une pression artérielle normale résulterait donc d'un équilibre harmonieux entre les sécrétions de ces deux hormones (ADH et ANF), c'est-à-dire de leur effet synergique sur l'excrétion sodée et de leur effet antagoniste sur la musculature des vaisseaux.

En revanche, les effets biologiques de l'ANF sont diamétralement opposés à ceux de l'angiotensine II :

- d'une part par son impact rénal ;
- d'autre part au niveau du cerveau principalement, où l'on retrouve l'ANF, surtout dans la paroi antérieure du 3e ventricule. La destruction de cette zone provoque une hypodipsie et une hypernatrémie chroniques, l'injection d'ANF dans le 3e ventricule bloque la libération spontanée d'ADH et la réponse comportementale (boisson) et hormonale (libération d'ADH) à une stimulation osmotique ou à une injection d'angiotensine II;
- enfin, au niveau des vaisseaux, pour lesquels l'angiotensine II est un puissant vaso-constricteur.

L'ANF fonctionne donc en synergie avec l'ADH et en antagonisme avec l'angiotensine II (et l'aldostérone) pour assurer au niveau du rein, comme au niveau des vaisseaux, une réponse adéquate aux variations de la masse liquidienne.

## 5. L'ENDOTHÉLIUM VASCULAIRE

L'endothélium vasculaire peut être considéré comme une glande endocrine diffuse (2 kg et 1000 m² chez l'homme) qui participe à la régulation du tonus vasculaire, et est impliquée dans les processus d'agrégation plaquettaires et d'immunité. L'endothélium produit des facteurs vaso-dilatateurs (NO, PAF, facteurs hyperpolarisants, certains dérivés de l'acide arachidonique) et des facteurs vaso-constricteurs (l'angiotensine II, l'endothéline qui a été étudiée au chapitre 3, § 5, et aussi certains dérivés de l'acide arachidonique).