

République Tunisienne  
Ministère de l'Enseignement Supérieur  
Et de la recherche Scientifique  
Université de Sfax  
Faculté de Médecine de Sfax

2025-2026

# UEF 202 : Système Endocrinien



## **UEF 202 : Système endocrinien**

### **Objectifs généraux :**

- 1.** Décrire le développement des tissus endocriniens
- 2.** Reconnaître les caractéristiques morpho-histologiques du système endocrine
- 3.** Décrire le métabolisme des différentes hormones (peptidiques, stéroïdes, dérivées des acides aminés)
- 4.** Préciser les fonctions des hormones des différents axes endocrines
- 5.** Expliquer le mode de fonctionnement et de régulation du système endocrine
- 6.** Décrire les tests statiques et dynamiques d'exploration des différents axes endocrines
- 7.** Analyser les caractéristiques sémiologiques des différentes pathologies endocrines

# Sommaire

		<b>Page</b>
<b>1</b>	Histologie Embryologie du Système Endocrine	<b>1</b>
<b>2</b>	Biochimie des Hormones	<b>91</b>
<b>3</b>	Physiologie Endocrinienne	<b>177</b>
<b>4</b>	Exploration Biochimique des Glandes Endocrines	<b>278</b>
<b>5</b>	Sémiologie Endocrine	<b>303</b>

# FACULTE DE MEDECINE DE SFAX



## LABORATOIRE D'HISTOLOGIE

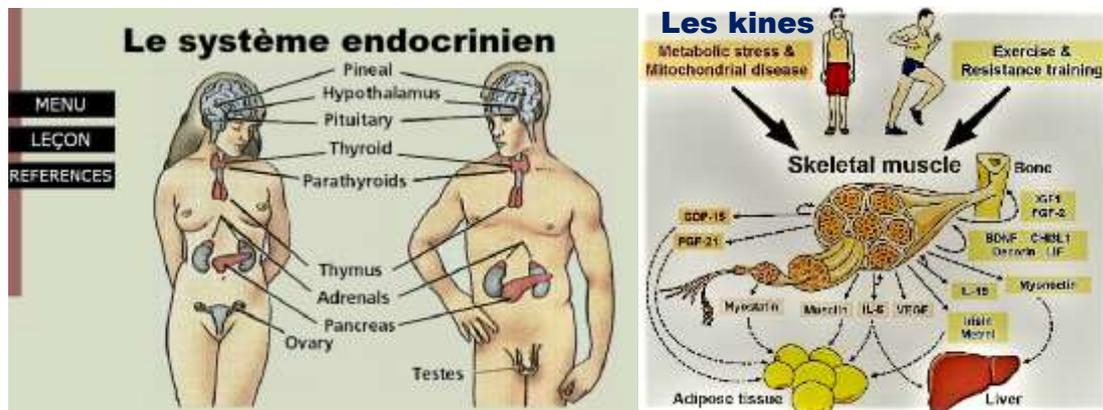
### UEF 202 : Système Endocrine

Niveau PCEM2

DISCIPLINE Histologie-Embryologie

## LE SYSTEME ENDOCRINIEN

(6 HEURES : 8 PAGES/H – 48 PAGES SANS ILLUSTRATIONS)



ANNEE UNIVERSITAIRE 2024-2025

Elaboré par Pr. Nouha Bouayed Abdelmoula MD PhD



## OBJECTIF EDUCATIONNEL PRINCIPAL

A la fin de ce cours, l'étudiant devra être capable d'utiliser ses connaissances, de manière pertinente et intégrée, pour interpréter les bases morphologiques structurales et développementales, des pathologies du système endocrine.

## OBJECTIFS EDUCATIONNELS GENERAUX DES LEÇONS

1. Réunir les arguments morphologiques structuraux permettant de conclure aux caractères endocriniens d'une glande
2. Citer les principales techniques histologiques permettant de reconnaître les différentes cellules endocrines
3. Décrire l'organisation structurale des différentes glandes endocrines
4. Décrire l'organogenèse des glandes endocrines principales
5. Décrire les relations morphologiques et vasculaires propres à chaque système endocrinien
6. Décrire les relations histophysiologiques spécifiques pour chaque système endocrinien

## SOMMAIRE GENERAL

### I. Introduction

### II. Axe hypothalamo-hypophysaire

#### 1-Mise en place anatomique

#### 2-Organogenèse

#### 3-Histologie et Histophysiologie

##### 3-1-Adénohypophyse

##### 3-2-Neurohypophyse

##### 3-3-Hypothalamus endocrine

#### 4-Vascularisation de l'axe hypothalamo-hypophysaire

### III. Surrénales

#### 1-Mise en place anatomique

#### 2-Organogenèse & Histogenèse

#### 3-Histologie et Histophysiologie

##### 3-1- Corticosurrénale

##### 3-2- Médullosurrénale

#### 4-Vascularisation des surrénales

### IV. Thyroïde (voir le livret du séminaire intégratif)

#### 1-Mise en place anatomique

#### 2-Organogenèse & Histogenèse

#### 3-Histologie et Histophysiologie

### V. Parathyroïdes

#### 1-Mise en place anatomique

#### 2-Organogenèse

#### 3-Histologie et Histophysiologie

### VI. Pancréas endocrine

#### 1- Mise en place anatomique

#### 2-Organogenèse & Histogenèse

#### 3-Histologie et Histophysiologie

### VII. Epiphyse : glande pinéale

#### 1- Mise en place anatomique

#### 2-Histologie et Histophysiologie

### VIII. Système endocrinien diffus

### IX. Système adipeux endocrinien

### X. Les nouveaux organes endocriniens des kines

1. Tissus musculaires
2. Tissu adipeux brun
3. Tissu osseux
4. Foie

# INTRODUCTION AU SYSTEME ENDOCRINIEN

## De l'histologie à la fonction endocrine

Le système endocrinien est le second système de régulation de l'organisme en importance et il fonctionne en synergie avec le système nerveux pour coordonner l'activité cellulaire dont dépend l'homéostasie.

Sur le plan morphologique, il est constitué par des organes ou des ensembles de cellules spécialisées dans l'élaboration d'hormones actives sur des cellules cibles situées généralement à distance de la source hormonale. Les hormones sont libérées dans le milieu extracellulaire et sont véhiculées par le sang. Le réseau capillaire accompagnant les cellules endocrines est par conséquent très développé.

Le système endocrinien comporte sur le plan morphologique :

- ▶ Soit de véritables organes appelés glandes endocrines pures
- ▶ Soit de groupes individualisés de cellules à l'intérieur de certains organes souvent des glandes exocrines ou des structures nerveuses sous forme d'îlots ou d'amas cellulaires réalisant des glandes mixtes ou des glandes neuroendocrines
- ▶ Soit de cellules isolées dispersées parmi les cellules de différents parenchymes ou structures hormonopoiétiques tel qu'au niveau des muqueuses digestives et respiratoires, au niveau du rein, du cœur, du thymus et de la graisse. On classait ces endocrinocytes sous le terme de système APUD remplacé par le terme SED pour système endocrinien diffus. Le système des kines est récent et comporte des facteurs endocriniens identifiés grâce aux études omiques notamment protéomiques. Ce système a démontré le caractère endocrinien holistique de tout le corps humain afin d'établir son homéostasie. La liste des entités cellulaires responsables de la sécrétion des kines et donnant le caractère endocrinien à l'organe ne cesse de s'allonger : tissu musculaire en exercice, foie, tissus adipeux blanc et brun, tissu osseux, etc...

Sur le plan architectural cellulaire, les glandes endocrines classiques peuvent avoir une architecture en cordons tels que l'adénohypophyse, les parathyroïdes, la corticosurrénale et la médullosurrénale et en fin la glande pinéale ou épiphyse. Elles peuvent avoir une architecture vésiculaire ou folliculaire ce qui est propre à la glande thyroïde. Le placenta est aussi une glande endocrine mais qui se



caractérise par son caractère transitoire et son architecture tissulaire et cellulaire spécifique.

Les groupes individualisés de cellules endocrines peuvent s'organiser en amas ou en îlots tels que les cellules endocrines des systèmes ; magnocellulaire et parvocellulaire hypothalamiques, Les îlots de Langerhans du pancréas endocrine (le pancréas est une glande mixte), La glande interstitielle du testicule avec les amas des cellules de Leydig au niveau de l'interstitium entre les tubes séminifères, La glande interstitielle de l'ovaire formée par les cellules interstitielles hilaires, thécales et du corps jaune.

Au niveau du SED, les cellules endocrines sont dispersées. Les muqueuses digestives et respiratoires sont parmi les plus riches en cellules endocrines disséminées, regroupées au début sous le nom du système APUD (Système de captation des précurseurs des amines et de décarboxylation) puis dès 1931 par Feyter sous le nom de SED. On reconnaît également les cellules endocrines du rein, du cœur au niveau de l'oreillette, du thymus, de la peau, etc...

Depuis 1994 la découverte que les adipocytes produisent de la leptine, un peptide qui joue un rôle essentiel dans la régulation hypothalamique du poids corporel, le tissu adipeux blanc n'est plus considéré comme un simple lieu de stockage de l'énergie sous forme de triglycérides, mais comme un véritable organe endocrine responsable de la sécrétion de nombreuses hormones : l'angiotensinogène et l'angiotensine II, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1, l'adiponectine et la résistine, etc.

Les travaux des laboratoires Spiegelman et Flier en 1987 étaient les premiers à identifier l'adipsine. Ils ont été suivis après une dizaine d'années par la découverte historique de Friedman ayant identifié la leptine et amené à définir le tissu adipeux comme un organe endocrinien. La découverte des organes et facteurs endocriniens a été colossale depuis avec des listes qui ne cessent de s'allonger grâce aux études omiques notamment protéomiques. Ces études ont permis au tissu musculaire en exercice, au foie, au tissu adipeux brun, et au tissu osseux de rejoindre les organes endocriniens grâce notamment à leurs sécrétions des « kines » avec les chefs de files adipokines et myokines **découvertes du siècle**.



Le secrétome des muscles squelettiques avec ses myokines, et plus largement le domaine des organokines, ne cesse de s'étendre. A noter que le terme "exerkine" s'est imposé comme un terme générique couvrant tous les facteurs humoraux sécrétés dans la circulation par les tissus en réponse à l'exercice physique (Fig. 1-2). Récemment, le nouveau groupe de facteurs d'exercice dérivés du foie a été identifié avec la découverte des hépatokines : le FGF-21, la follistatine, la protéine 4 semblable à l'angiopoïétine, la protéine 72 de choc thermique et la protéine de liaison de l'IGF, qui sont toutes libérées par le foie pendant ou immédiatement après un exercice physique. Les dernières nouvelles concernant d'autres "kines" ont commencé avec l'identification du tissu adipeux brun classique chez l'homme adulte, ce qui a conduit au concept de batokine avec plus de 101 protéines quantifiées exclusivement dans le tissu adipocytaire brun et non dans le tissu adipocytaire blanc par identification protéomique.

Un dialogue privilégié entre les tissus adipeux brun et blanc, le foie, le pancréas, le système cardiovasculaire, le muscle squelettique, l'os, le cerveau, et le système immunitaire est mis en évidence. Cependant, parmi les "kines", l'accent est encore mis principalement sur les myokines et les hépatokines lorsqu'il s'agit de la médiation de la communication induite par l'exercice entre le muscle et d'autres organes.

L'identification biologique de plusieurs myokines a fait de ces molécules des biomarqueurs utiles pour contrôler la quantité, l'intensité et le mode d'exercice qui sont suffisants pour induire des réponses physiologiques et métaboliques spécifiques chez les personnes atteintes, par exemple, de cancer, de diabète ou de maladies neurodégénératives. Si le manque d'activité physique est associé à un large réseau de maladies, dont le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, le cancer, la démence et l'ostéoporose, il semble que les effets néfastes du manque d'exercice soient, dans une certaine mesure, médiés par un manque de libération de myokines et/ou une résistance aux effets des myokines. L'identification de nouvelles myokines et plus généralement de kines, et de leurs rôles spécifiques conduira probablement à de nouvelles cibles thérapeutiques pour les maladies liées au mode de vie.

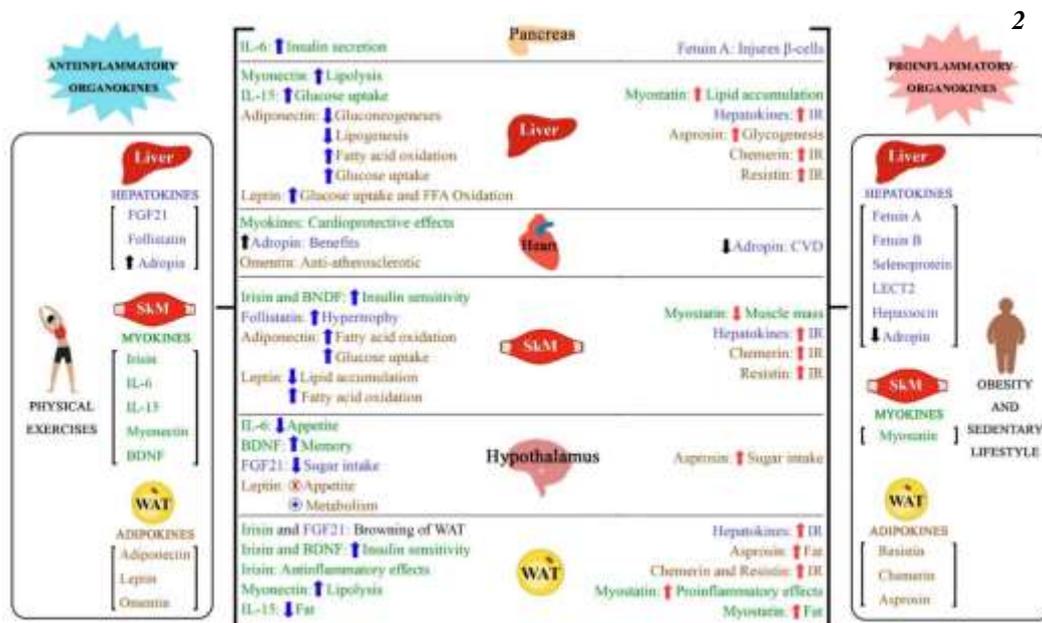
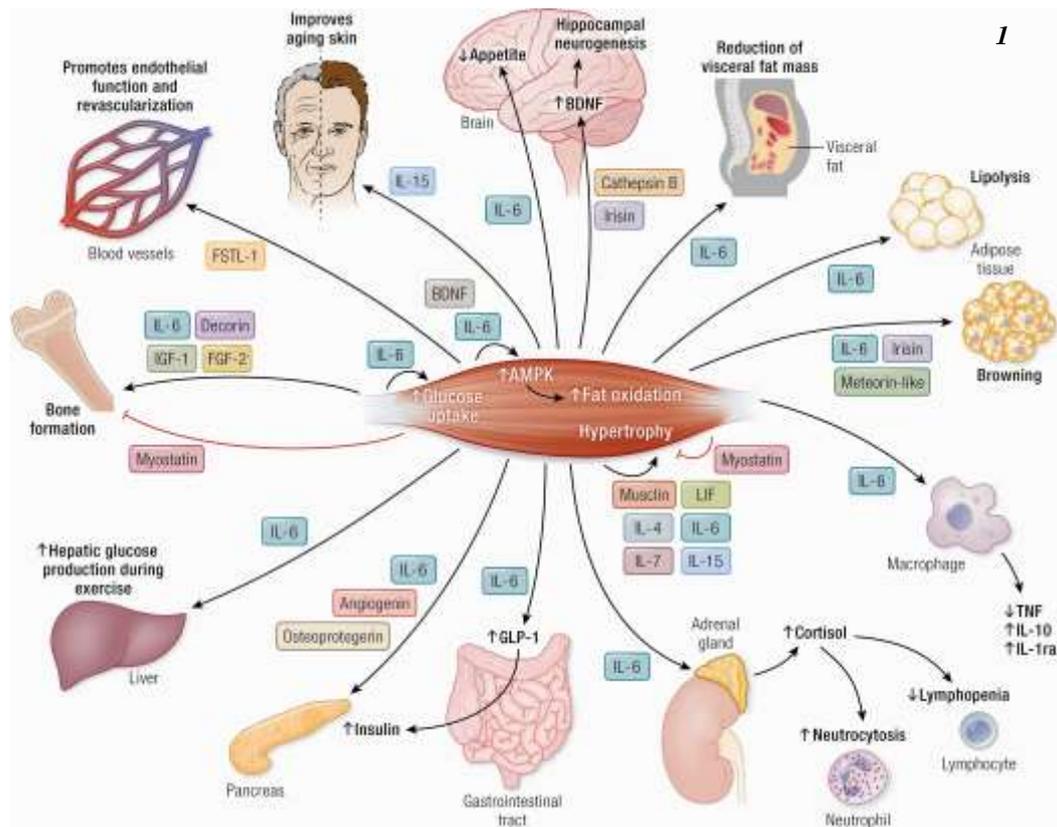


Fig. 1 et 2 : Le muscle squelettique fonctionne comme un organe endocrinien, capable de produire et de sécréter des centaines de myokines qui exercent leurs effets de manière autocrine, paracrine ou endocrinienne. (Endocr Rev, Volume 41, Issue 4, August 2020, Pages 594–609, <https://doi.org/10.1210/endo/bnaa016> & Adipokines, Myokines, and Hepatokines: Crosstalk and Metabolic Repercussions. Int. J. Mol. Sci. 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22052639>)

# L'AXE HYPOTALAMO-HYPOPHYSIAIRE

## OBJECTIFS EDUCATIONNELS DE LA LEÇON

1. Décrire l'organogenèse de l'hypophyse
2. Reconnaître les caractéristiques architecturales et structurales de l'adénohypophyse
3. Reconnaître les caractéristiques architecturales et structurales de la neurohypophyse
4. Décrire les relations morphologiques et vasculaires entre l'hypothalamus, la neurohypophyse et l'adénohypophyse
5. Décrire les relations histophysiologiques entre l'hypothalamus, la neurohypophyse et l'adénohypophyse

## INTRODUCTION

L'axe ou complexe hypothalamo-hypophysaire représente le chef d'orchestre du système endocrinien sur la plan physiologique.

C'est un complexe ayant une double origine embryologique épithéliale et neurectodermique.

La majorité des glandes et cellules endocrines ont une régulation dépendante de ce complexe sécrétant au moins huit hormones hypophysaires et plusieurs facteurs neuroendocrines hypophysiotropes activateurs (releasing factors) ou inhibiteurs (inhibiting factors) hypothalamiques transportés via le système porte hypothalamo-hypophysaire.

En effet, la plupart des glandes endocrines sont sous contrôle antéhypophysaire : thyroïde, surrénales, ovaires et testicules, etc... (Fig. 3). L'antéhypophyse est, elle-même, sous contrôle hypothalamique. D'autres glandes telles que les parathyroïdes et le pancréas endocrine ainsi que d'autres endocrinocytes telles que les cellules C de la thyroïde semblent être indépendantes de l'antéhypophyse. A noter que la parathyroïde et les cellules C à calcitonine de la thyroïde sont au cœur de la régulation du métabolisme phosphocalcique.

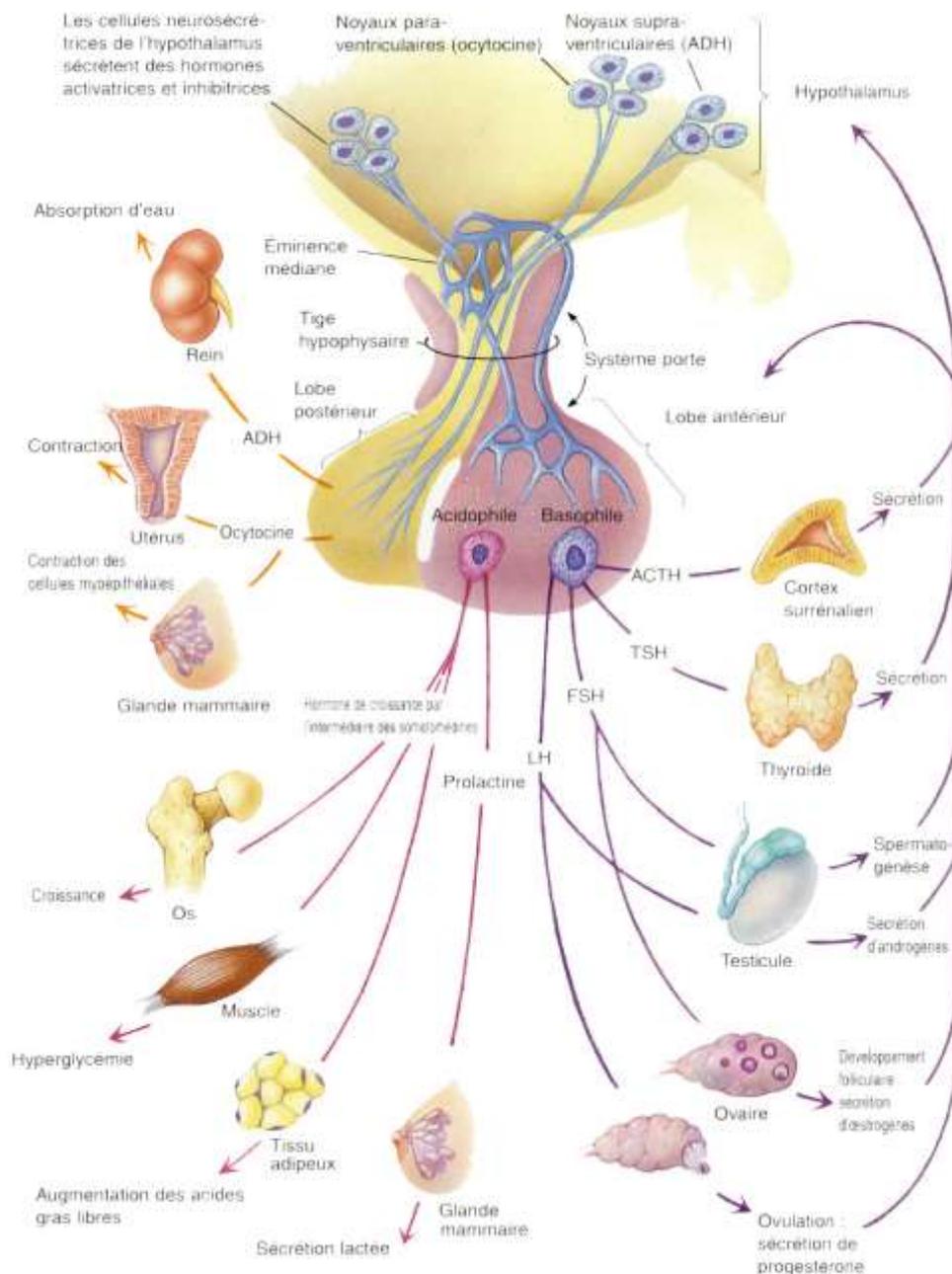


Fig. 3 : Cibles des hormones hypothalamiques et hypophysaires (Poirier J., Ribadeau D. et al. Histologie moléculaire, 5ème édition, Masson 1997)

### 1-Mise en place anatomique

Le complexe hypothalamo-hypophysaire est situé à la base du cerveau. L'hypothalamus est formé par les parois du troisième ventricule, alors que l'hypophyse appelée aussi glande pituitaire est appendue à la base du cerveau au niveau de la selle turcique (une petite fossette creusée dans le corps du sphénoïde,

au niveau de sa face supérieure) incomplètement fermée par un diaphragme méningé (Fig. 4).

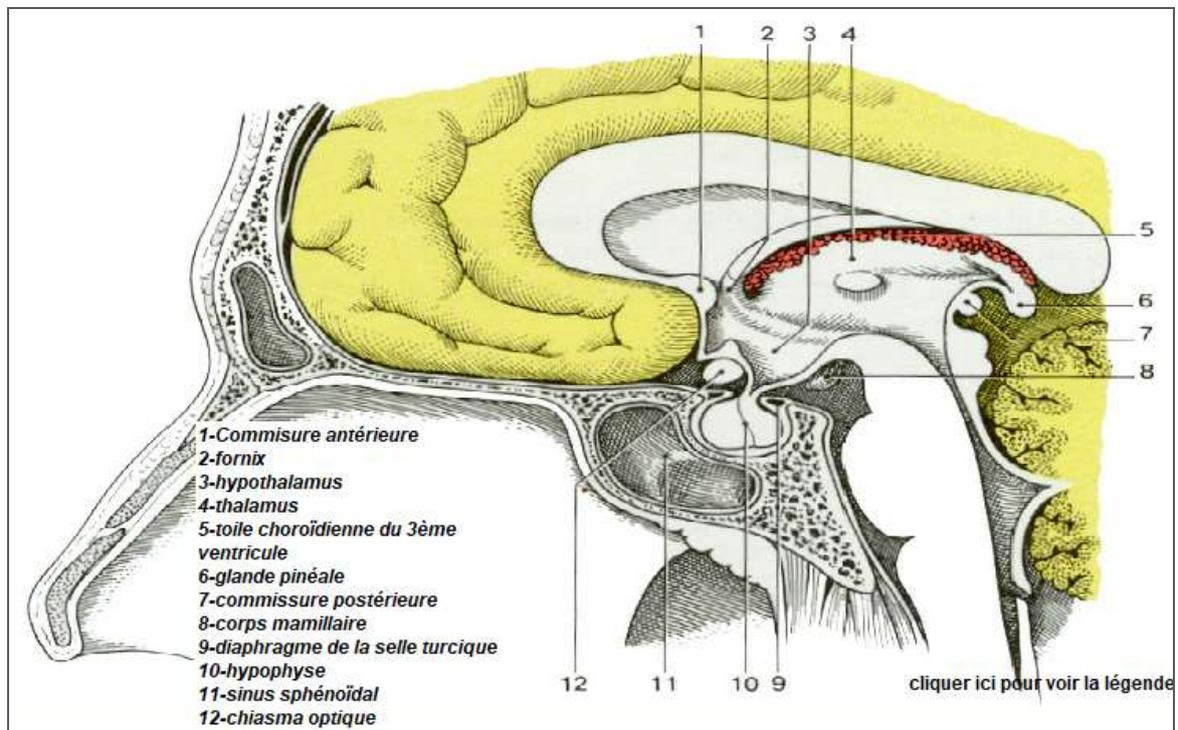


Fig. 4 : Mise en place anatomique du complexe hypothalamo-hypophysaire  
(Kamina P. Anatomie générale, 2ème édition, Maloine 1997)

L'hypophyse, petite glande de ovoïde de 1,2 à 1,4 cm de taille, est constituée en fait par l'accolement de deux parties distinctes de masse inégale, qui diffèrent par leur origine embryologique, leur structure et leurs fonctions (Fig. 5). Il s'agit de :

- ◆ La posthypophyse ou neurohypophyse qui est en continuité directe avec les noyaux hypothalamiques et dont la nature est nerveuse et la fonction est un lieu de stockage de neuro-hormones élaborées au niveau hypothalamique
- ◆ L'antéhypophyse ou adénohypophyse qui répond à tous les caractères d'une glande endocrine épithéliale
- ◆ A la partie inférieure du troisième ventricule cérébral, les parois de l'hypothalamus fusionnent pour former l'éminence médiane. Celle-ci se prolonge par la tige pituitaire ; son extrémité inférieure dilatée est l'hypophyse postérieure ou le lobe postérieur de la post-hypophyse.
- ◆ L'antéhypophyse a la forme d'un fer à cheval, elle entoure la post-hypophyse. Son extrémité distale est le lobe antérieur. Son bord supérieur est prolongé jusqu'à

l'éminence médiane par le lobe tubéral (pars tuberalis). Entre les lobes postérieur et antérieur, se trouve le lobe médian ou intermédiaire.

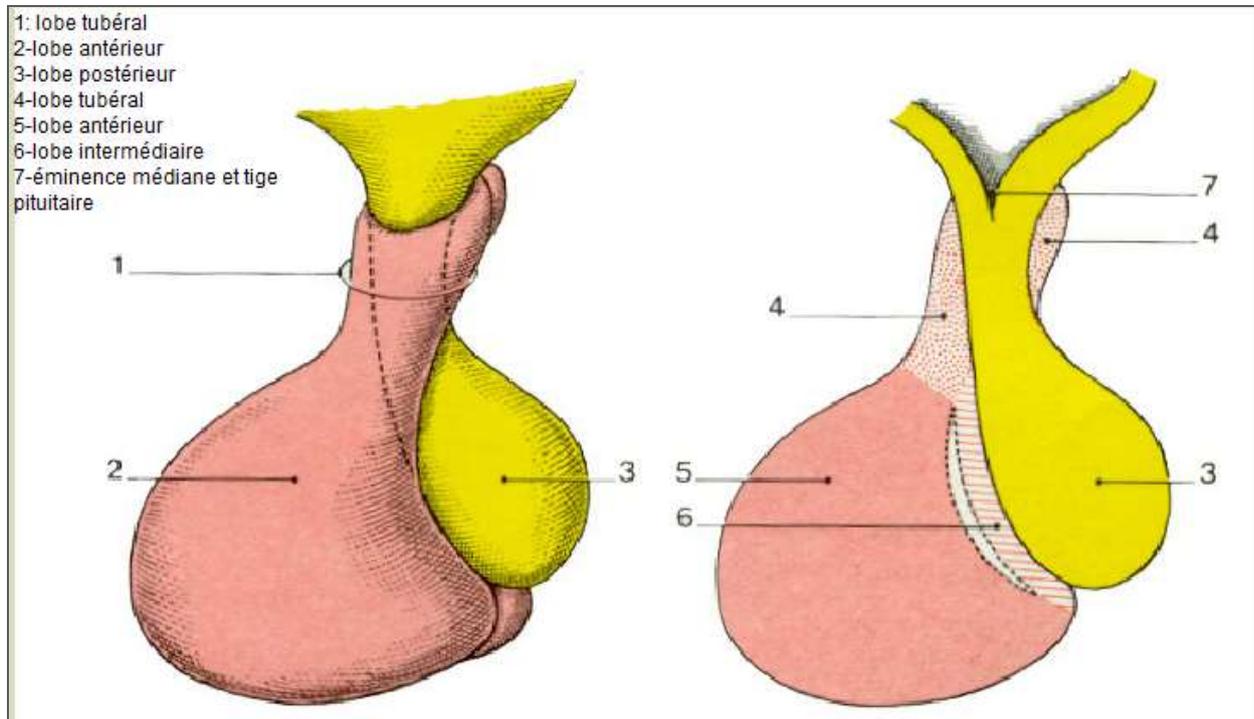


Fig. 5 : Morphologie hypophysaire  
 (Kamina P. Anatomie générale, 2ème édition, Maloigne 1997)

**Remarque :** L'*infundibulum* ou *tige de connexion* désigne pour certains la tige pituitaire, et pour d'autres la *tige hypophysaire* qui désigne elle-même tout le parenchyme hypophysaire reliant l'hypothalamus aux deux *lobes antérieur et postérieur* de l'hypophyse qui désignent eux même et respectivement l'anté ou l'adénohypophyse et la post ou neurohypophyse.

## 2-Organogenèse

Au début de la 4<sup>ème</sup> semaine du développement, apparaissent deux ébauches de nature différente :

- ◆ Au niveau du plafond du stomodaeum, juste en avant de la membrane pharyngienne, une évagination en doigt de gant de nature ectoblastique : **Le diverticule de Rathke**
- ◆ Au niveau du plancher du diencephale, une évagination de nature neurectoblastique : **L'infundibulum**

Le diverticule de Rathke se développe et forme : La poche de Rathke. Elle est d'abord rattachée au pharynx par le canal ou pédicule pharyngo-hypophysaire. Ce

dernier s'oblitère détachant ainsi vers la 8<sup>ème</sup> semaine du développement la poche de Rathke de son origine. Des vestiges de ce canal peuvent persister et être à l'origine d'une tumeur exceptionnelle appelée craniopharyngiome (Fig. 6).

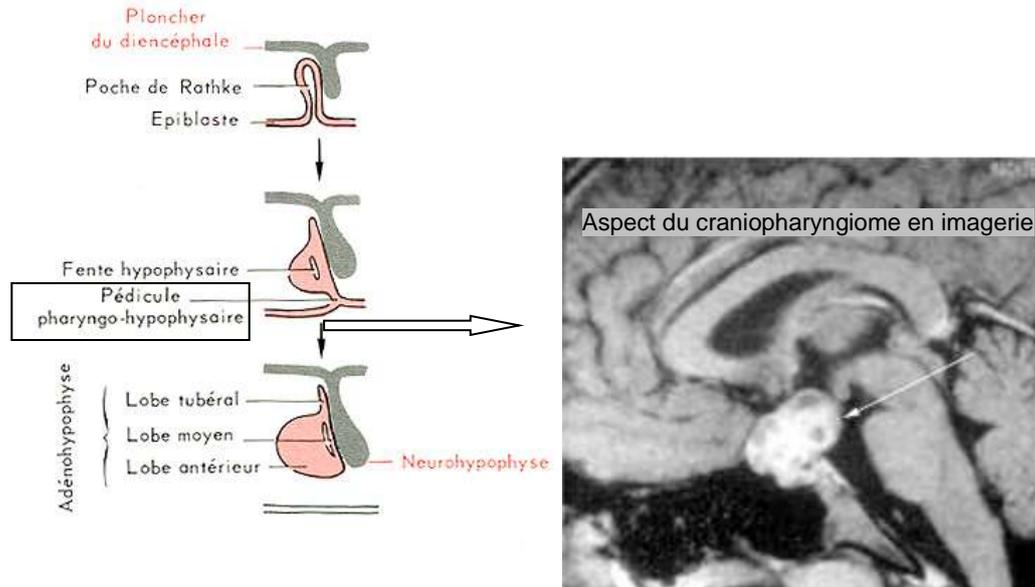


Fig. 6 : Développement du diverticule de Rathke  
(Poirier J., Poirier I. et Baudet J. Embryologie humaine. 3ème édition, Maloine 1993)

Le développement de la poche de Rathke, qui comprend un feuillet antérieur, un feuillet postérieur et une cavité, se fait surtout aux dépens de feuillet antérieur grâce à la pénétration de bourgeons vasculaires (Fig. 7). Ainsi, le feuillet antérieur va être à l'origine du lobe antérieur de l'adénohypophyse et du lobe tubéral en donnant deux expansions latérales qui s'étendent vers la base du diencephale. Le feuillet postérieur donnera le lobe intermédiaire ou médian. La fente hypophysaire disparaîtra avec l'âge ne laissant subsister que des petites formations vésiculaires kystiques.

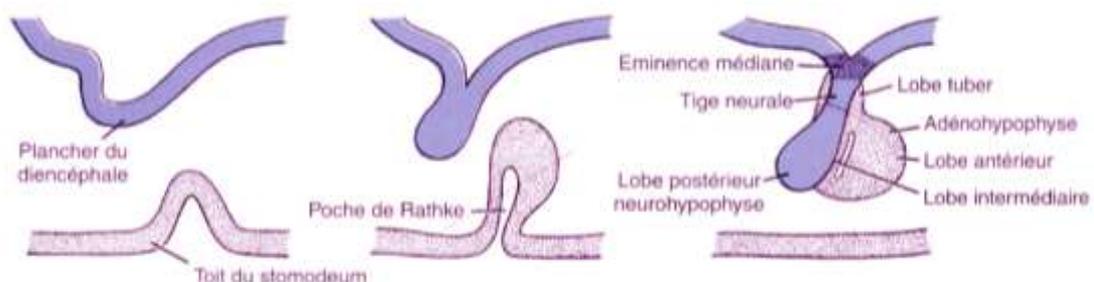


Fig. 7 : Développement de l'infundibulum  
(Junqueira L.C., Carneiro J. et Kelly R. Histologie, 2ème édition française, PICCIN 2001)

Au cours de son développement, l'infundibulum neurectoblastique s'enfonce progressivement vers l'ébauche glandulaire épithéliale pour donner naissance de

haut en bas à l'éminence médiane, la tige pituitaire et le lobe postérieur de la neurohypophyse. Au cours du 4<sup>ème</sup> mois du développement, des cellules névrogliales particulières se différencient pour donner les pituicytes. La neurohypophyse est ensuite colonisée par les neuro-fibres qui sont des axones venant de neurones localisés au niveau des noyaux hypothalamiques et responsables de la neurosécrétion d'au moins deux hormones stockées au niveau du lobe postérieur de la neurohypophyse.

### **3-Histologie et Histophysiologie**

#### **3-1- Adénohypophyse**

##### **3-1-1-Lobe antérieur**

C'est la partie la plus développée de l'hypophyse (70 % de l'hypophyse). Il est entouré d'une fine capsule conjonctive qui envoie de fines travées à l'intérieur du parenchyme. Celui-ci est formé d'épais cordons cellulaires anastomosés, formant par endroits des amas arrondis pseudo-acineux. Les cordons reposent sur une lame basale qui les sépare les uns des autres. Le tissu conjonctif parenchymateux est très peu abondant mais richement vascularisé avec des capillaires de type fenêtré pourvus d'une lame basale continue (Fig. 8).

Les cellules épithéliales des cordons ont un noyau arrondi contenant 1 à 2 nucléoles. Leur cytoplasme est granulaire témoignant de l'activité endocrine.

Les colorations usuelles telles qu'à l'Hématoxyline-Eosine ou à l'azan ne permettent pas de reconnaître les divers types de cellules du lobe antérieur de l'hypophyse. Ces colorations permettent de décrire trois types de cellules selon les caractéristiques physico-chimiques de leurs grains de sécrétion :

- ◆ Cellules acidophiles à cytoplasme rouge
- ◆ Cellules basophiles à cytoplasme bleu
- ◆ Cellules chromophobes à cytoplasme clair

Il a été possible d'établir une corrélation entre l'aspect histologique habituel des cellules et la nature de leur sécrétion.

-Les cellules acidophiles sécrètent soit l'hormone de croissance (GH ou STH), soit la prolactine.

-Les cellules basophiles sécrètent soit l'hormone thyroïdienne (TSH), soit les gonadotrophines (LH et FSH), soit l'hormone corticotrope (ACTH).

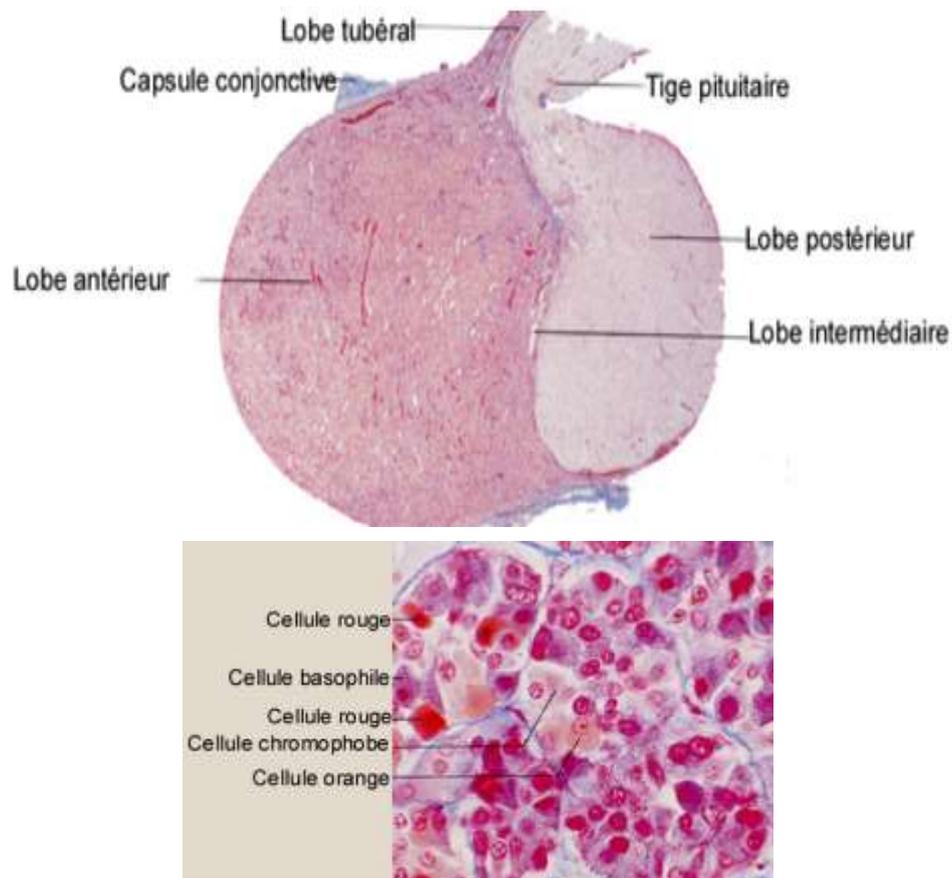


Fig. 8 : L'hypophyse en coupe histologique à faible et fort grossissement  
(Kühnel W. Atlas de poche d'histologie. 9ème édition française, Médecine/sciences Flammarion 1995)

-Le rôle des cellules chromophobes n'est pas clair : il semble qu'elles soient, chez l'homme en tout cas, des cellules indifférenciées ou dégranulées.

Des colorations plus spécifiques permettent de différencier les cellules à GH et celles à prolactine. Ainsi, dans une coupe colorée selon la méthode tétra chromique de Herland, les cellules à GH sont oranges et les cellules à prolactine sont rouges; les cellules basophiles, elles, seraient soit bleues soit violettes. Il faut cependant admettre que la distinction entre les teintes cytoplasmiques n'est pas toujours chose aisée.

Pour localiser une hormone de façon précise dans un type cellulaire déterminé, il faut utiliser des techniques immuno-histochimiques, en utilisant des anticorps dirigés contre l'hormone en question. Cette méthode a permis de préciser la densité et la localisation de chaque variété de cellules endocrines. C'est par l'immunohistochimie que la démonstration de l'élaboration de 2 hormones par une même cellule endocrine a pu être faite.

L'étude en microscopie électronique (ME) a permis aussi de décrire pour chaque variété cellulaire endocrine, la forme et les contours des cellules, l'aspect des grains de sécrétion, l'équipement en organites. Ainsi, Cinq types cellulaires, bien identifiés en microscopie électronique et par les méthodes immuno-histochimiques, peuvent être distingués au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse (Fig. 9):

- Les cellules somatotropes (S) sécrétant l'hormone de croissance GH ou somatotrope STH
- Les cellules mammotropes ou lactotropes (P) sécrétant la prolactine
- Les cellules cortico-mélano-lipotropes (CML) sécrétant l'ACTH
- Les cellules thyroïdotropes (T) sécrétant la TSH
- Les cellules gonadotropes (G) sécrétant les gonadotrophines : LH et FSH

A côté de ces cellules endocrines, on décrit les cellules folliculo-stellaires (F) disséminées entre les cordons épithéliaux et ayant un rôle probablement de soutien, de phagocytose, de régénération et de sécrétion.

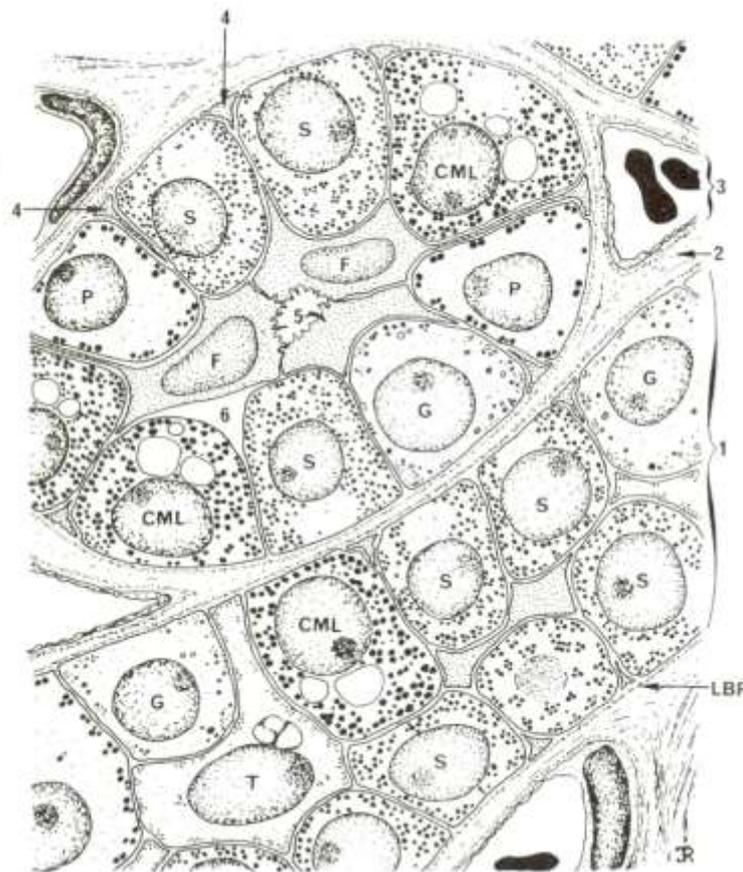


Fig. 9 : Aspect schématique des cellules endocrines du lobe antérieur de l'antéhypophyse en ME

1-cordon cellulaire 2-Tissu conjonctif 3-Capillaire fenêtrée 4-Prolongement cytoplasmiques des cellules folliculo-stellaires 5-cavité centrale LBP : lame basale (Coujard R., Poirier J. et Racadot J. Précis d'histologie humaine, Masson 1980)

**a- Les cellules somatotropes (S)** secrétant l'hormone de croissance (GH ou somatotrope (STH), hormone anabolisante, sont les cellules les plus nombreuses de l'adénohypophyse (50%). Elles siègent préférentiellement dans les régions latérales de la glande et toujours à la périphérie des cordons. *En microscopie optique (MO), elles sont de forme ovoïde ou polygonale et sont acidophiles avec les colorations usuelles. En microscopie électronique, elles comportent des grains très denses aux électrons, nombreux, dispersés dans tout le cytoplasme et de taille moyenne de 300 à 400 nm. Le RER et l'appareil de Golgi sont bien développés (hormone protéique).*

**b- Les cellules mammatropes,** secrétant l'hormone protéique lactogène : la prolactine, sont peu nombreuses et clairsemées, chez l'homme et chez la femme en dehors de la grossesse et de l'allaitement (25%). Elles siègent préférentiellement dans les régions latérales du lobe antérieur. A partir du 4<sup>ème</sup> mois de la grossesse, elles deviennent de plus en plus nombreuses et après l'accouchement, elles deviennent actives et ce pour stimuler le développement de la glande mammaire pendant la grossesse et entretenir la sécrétion lactée pendant l'allaitement.

*En MO, elles sont acidophiles avec les colorations usuelles. Elles sont de forme polygonale, souvent tassées par les cellules avoisinantes. En ME, elles comportent des grains irrégulières, très volumineuses de 500 à 700 nm de diamètre, situés à la périphérie du cytoplasme. Le RER et l'appareil de Golgi sont bien développés (hormone protéique).*

**c- Les cellules thyrotropes T** secrétant la TSH : hormone glycoprotéique thyrostimulante stimulant la synthèse des hormones thyroïdiennes (T3 et T4) et la trophicité de la glande thyroïde, sont les moins abondantes et sont concentrées dans la région antérieure de l'antéhypophyse (Fig. 10).

*En MO, elles sont basophiles avec les colorations usuelles, PAS positives et colorables à l'aldéhyde fuchsine. Elles sont de grande taille, souvent de forme irrégulière et restent en contact avec la lame basale grâce à de longues expansions cytoplasmiques. En ME, les grains sont rares et sont les plus petites : 100 à 150 nm.*

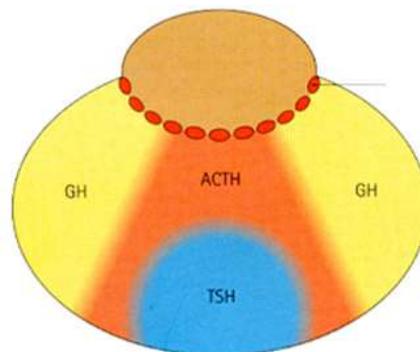


Fig. 10 : Localisation des cellules endocrines au niveau de l'hypophyse

(Stevens A. et Lowe J. Human histology, 2<sup>ème</sup> édition, Mosby 1997)

**d- Les cellules corticotropes C** sécrétant comme les cellules gonadotropes plus qu'une hormone et appelées cellules cortico-mélano-lipotropes, synthétisent au niveau du RER un précurseur la POMC qui se transforme dans les grains en différentes hormones. En effet, les produits de clivage sont principalement l'hormone corticotrope : ACTH contrôlant les zones fasciculaire et réticulaire de la corticosurrénale, la bêta lipoprotéine et le glycopeptide N terminal. Les cellules corticotropes sont nombreuses (20%) et prédominent dans la région médiane de la glande.

*En MO, elles sont basophiles, PAS positives mais ne sont pas colorables à l'aldéhyde fuchsine. Elles sont allongées ; leurs grains ronds et petits dont le diamètre varie entre 200 et 250 nm, sont disposés de manière caractéristique le long de la membrane plasmique.*

**e- Les cellules gonadotropes** qui sécrètent les gonadotrophines folliculostimulantes FSH et lutéinisante LH sont peu nombreuses (10%) dispersées dans tout le lobe antérieur.

*En MO, elles sont de formes arrondies et basophiles. En ME, elles sont riches en RER aux citernes dilatées. Leurs grains sont plus ou moins nombreux et relativement petits (diamètre variant entre 100 à 300 nm). Ces grains sont de densité variable et sont éparpillés dans tout le cytoplasme. La LH et la FSH se trouvent dans les mêmes grains.*

**f- Les cellules folliculo-stellaires** représentent 1 à 6 % des cellules de l'adénohypophyse et sont disséminées entre les cordons ou au centre de ces derniers.

*En ME, elles ont une forme irrégulière avec de fins et longs prolongements cytoplasmiques venant en contact et tout autour des capillaires sanguins. Leur cytoplasme est pauvre en organites.*

### **3-1-2-Lobe intermédiaire**

La taille du lobe intermédiaire varie selon les espèces et l'âge. Chez l'homme, il ne représente que 2% de l'hypophyse et est formée de formations kystiques, vestiges de la poche de Rathke. Il est peu vascularisé mais richement innervé (Fig. 11).

Il contient quelques cellules basophiles, sécrétant la POMC dont le produit final n'est pas l'ACTH puisque celle ci est scindée après sa synthèse en hormone mélanostimulante : MSH et en un peptide le CLIP qui lui ressemble.

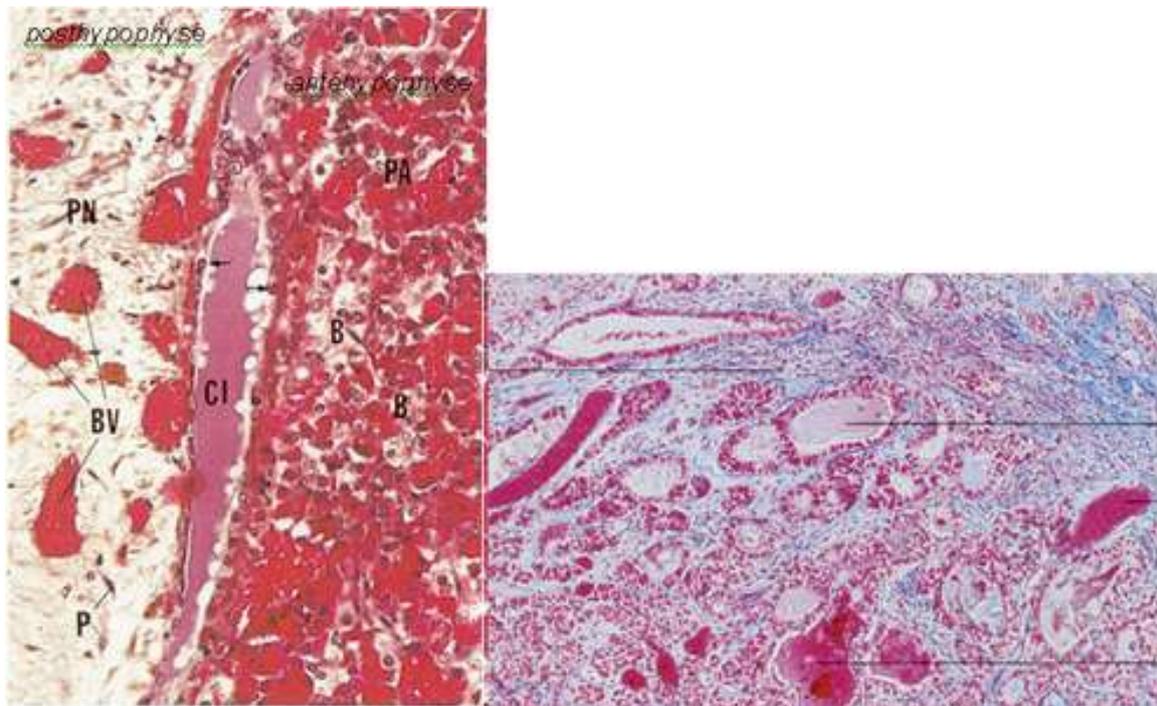


Fig. 11 : Le lobe intermédiaire en microscopie optique avec les formations kystiques (CI)  
(Kühnel W. Atlas de poche d'histologie. 9ème édition française, Médecine/sciences Flammarion 1995)

### 3-1-3-Lobe tubéral

Chez l'homme, le lobe tubéral est essentiellement constitué d'un tissu de soutien des vaisseaux sanguins irrigant le lobe antérieur et en particulier le système porte. La composante épithéliale est modérée. Les cellules gonadotropes sont constamment retrouvées par immunohistochimie. La fonction essentielle de ce lobe semble être le support de la vascularisation de la glande.

### 3-2- Neurohypophyse

#### 3-2-1-Eminence médiane

L'éminence médiane de nature nerveuse est caractérisée par l'existence de nombreuses anses capillaires périphériques et parallèles au contact des quelles se terminent les axones transportant les facteurs hypothalamiques hypophysiotropes provenant des noyaux hypothalamiques parvocellulaires. Les espaces entre les fibres nerveuses sont occupés par du tissu de soutien riche en cellules gliales.

#### 3-2-2-Tige pituitaire

La tige pituitaire, différente sur le plan sémantique de la tige hypophysaire (voir plus haut) est le lieu de passage des axones à ocytocine et des axones à vasopressine, qui se terminent au niveau du lobe postérieur.

#### 3-2-3-Lobe postérieur

Le lobe postérieur de la neurohypophyse est composé d'un matériel fibrillaire de densité variable (Fig. 12).

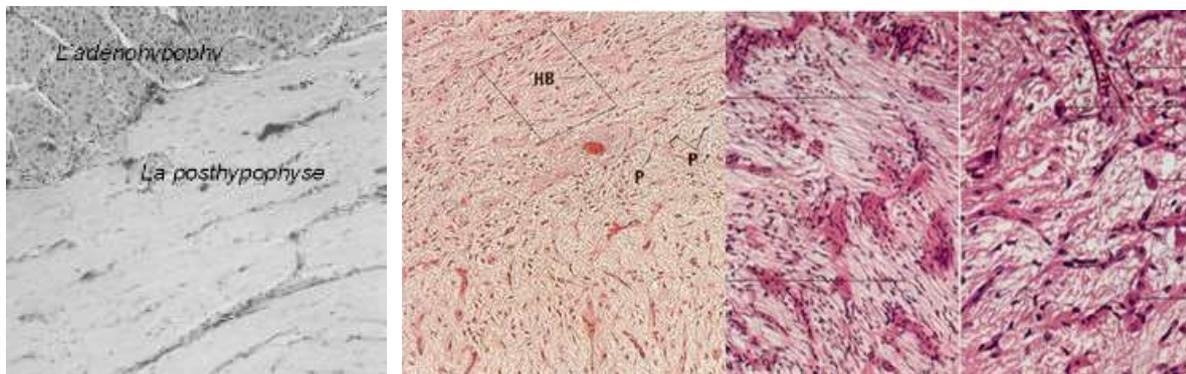


Fig. 12 : L'aspect fibrillaire de la neurohypophyse en microscopie optique

(Faible Gss.) (Motta P. Anatomie microscopique. Edition française, PICCIN 1988) et forts Gss) (Kühnel W. Atlas de poche d'histologie. 9ème édition française, Médecine/sciences Flammarion 1995)

Ce matériel fibrillaire comporte un riche réseau capillaire de type fenêtré associé aux axones de cellules neuro-sécrétrices dont les péricaryons siègent au niveau des noyaux hypothalamiques magnocellulaires.

Plusieurs taches rondes de forme et de taille variables sont dispersées dans le matériel fibrillaire : ce sont les corps de Hering. Les corps de Hering résultent de l'accumulation des produits de sécrétion dans les terminaisons dilatées des axones hypothalamiques (Fig. 13). La vasopressine et l'ocytocine y sont contenues dans des grains enveloppés par une membrane, leur diamètre mesure environ 150 nm.

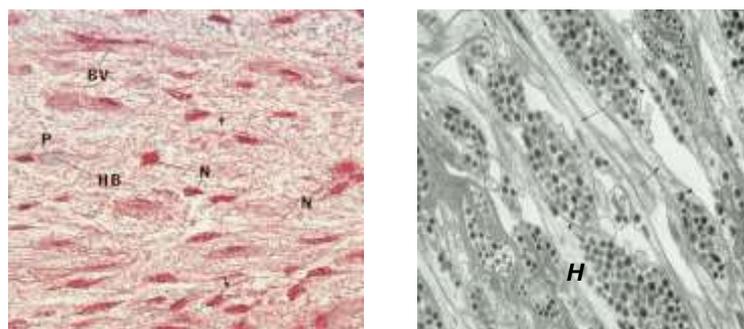


Fig. 13 : Les corps de Hering (HB : Herring bodies) en MO et ME (Stevens A. et Lowe J. Human histology, 2ème édition, Mosby 1997)

Les terminaisons axoniques sont incomplètement enveloppées par les expansions cytoplasmiques de cellules gliales ou névrogliales spécialisées : les pituicytes. Ces cellules contiennent la protéine gliale fibrillaire acide, constituant des filaments intermédiaires typiques des astrocytes. Elles ont un noyau plus ou moins ovalaire et des expansions cytoplasmiques dans de multiples directions qui entrent en contact

avec les vaisseaux et enveloppent les axones. A côté des pituicytes, la neurohypophyse comportent des astrocytes banaux ainsi que des cellules de la microglie qui sont petites, à noyau dense, arrondi ou ovalaire. Dans les coupes classiques, on les repère difficilement ; leur petit noyau est enveloppé d'une fine bande cytoplasmique, plus foncée que les corps de Hering. En ME, elles sont reconnaissables parce qu'elles possèdent de nombreux et volumineux lysosomes. Les cellules de la microglie sont l'équivalent dans le système nerveux central des macrophages trouvés dans les autres tissus.

### **3-3- Hypothalamus endocrine**

L'hypothalamus endocrine correspond à l'ensemble des amas de neurones sécréteurs d'hormones ; les quelles sont libérées par les extrémités axonales dans les espaces péri vasculaires de l'hypophyse. Si sur le plan anatomique, on distingue trois localisations de neurones hypothalamiques neuro-sécréteurs qui sont le noyau supraoptique, le noyau para ventriculaire et l'hypothalamus ventral, synthétisant respectivement et en grande partie l'ocytocine, l'ADH et les facteurs hypophysiotropes, on distingue sur le plan histologique deux systèmes :

- ◆ Le système magnocellulaire composé de grandes cellules en relation avec la neurohypophyse.
- ◆ Le système parvocellulaire composé de cellules plus petites, en relation avec l'adénohypophyse.

**3-3-1-Le système magnocellulaire :** Les cellules du système magnocellulaire sont localisées dans des noyaux bien définis ; ce sont les noyaux supraoptiques, situés latéralement au-dessus du chiasma optique et les noyaux para ventriculaires, situés plus dorsalement, de chaque côté du 3<sup>ème</sup> ventricule. Les cellules sont grandes, ont un noyau volumineux et un cytoplasme intensément coloré (Fig. 14). Ces cellules sont neuro-sécrétrices : leurs produits de sécrétion sont contenus dans des grains et associés à des protéines vectrices, les neurophysines. Ces grains sont transportés par flux axonal le long de la tige pituitaire depuis les noyaux hypothalamiques où ils sont formés, jusqu'à la neurohypophyse où ils sont stockés, puis sécrétés. L'ocytocine est liée à la neurophysine I ou A et la vasopressine ou hormone antidiurétique (ADH) est liée à la neurophysine II ou B.

Par immunofluorescence, on a montré que les noyaux supraoptiques et para-ventriculaires participent conjointement à l'élaboration des deux hormones.

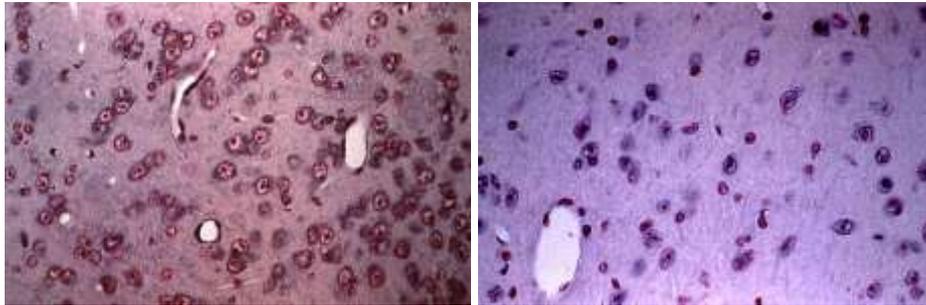


Fig. 14 : Aspects respectifs en MO des noyaux magnocellulaire et des noyaux parvocellulaire de l'hypothalamus endocrine (Denef J. F. UCL : <http://www.isto.ucl.ac.be/introhs.htm>)

**3-3-2-Le système parvocellulaire :** Les neurones du système parvocellulaire sont regroupés en noyaux bien définis ou disséminés dans la partie ventrale de l'hypothalamus. Ils sont petits, multipolaires ou fusiformes et possèdent de nombreuses connexions entre eux. Leur cytoplasme n'est pas colorable (Fig. 14), et leurs axones sont courts. La plupart se terminent à proximité du très riche réseau vasculaire de l'éminence médiane ; les autres aboutissent à la paroi du 3<sup>ème</sup> ventricule.

Ces cellules synthétisent de nombreux petits neuropeptides activateurs et inhibiteurs dont la fonction principale est la régulation de l'adénohypophyse tels que le FSH-RH, le LH-RH et le TRH, etc... Les neuropeptides sont sécrétés dans les capillaires ou dans le 3<sup>ème</sup> ventricule. Leur présence dans le liquide céphalo-rachidien, leur captation par les cellules épendymaires et leur rapide passage dans les vaisseaux sanguins ont été démontrés.

#### **4-Vascularisation de l'axe hypothalamo-hypophysaire**

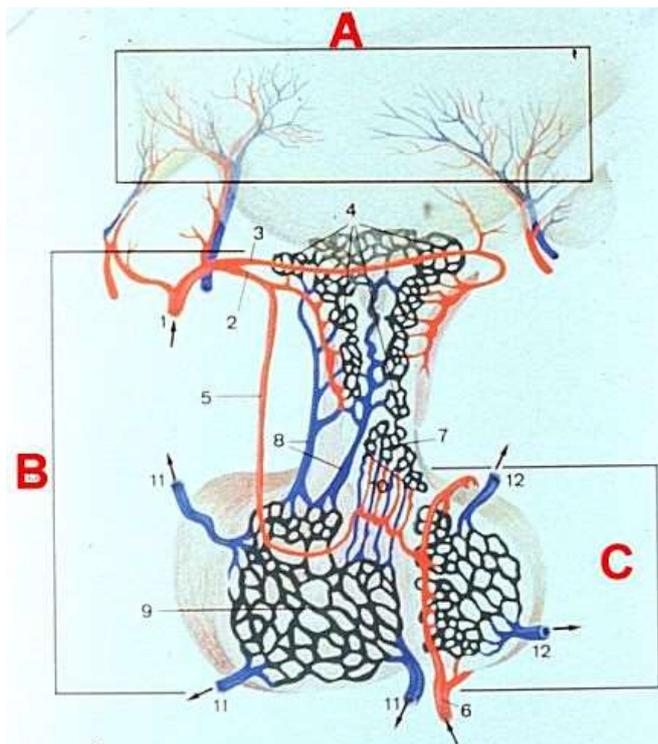
La vascularisation du complexe hypothalamo-hypophysaire est hautement spécialisée et adaptée à la régulation de l'hypophyse par l'hypothalamus.

Il existe 3 réseaux vasculaires différents (Fig. 15 et 16) :

- un réseau hypothalamique pur (A)
- un réseau hypothalamo-tubéro-antéhypophysaire (B)
- un réseau post-hypophysaire (C)

**4-1- Le réseau hypothalamique** vascularise l'hypothalamus. Il provient de petites artères issues directement des branches du polygone de Willis. Ses capillaires sont drainés par des veines qui se jettent dans le sinus caverneux.

**4-2- Le réseau hypothalamo-tubéro-antéhypophysaire** vascularise l'éminence médiane, la tige pituitaire et l'antéhypophyse. Il provient des artères hypophysaires supérieures, collatérales des carotides ou des artères communicantes postérieures. Les artères hypophysaires supérieures se divisent en deux branches ; l'antérieure et la postérieure qui se ramifient en un réseau capillaire très dense dans l'éminence médiane et la partie supérieure de la tige pituitaire : le plexus primaire du système porte long.



- 1-A.hypophysaires sup.
- 2-Branche antérieure
- 3-Branche postérieure
- 4-système porte long
- 5-A.trabéculaire
- 6-A.hypophysaire inf.
- 7-Système porte court
- 8-Veines portales longues
- 9-Plexus antéhypophysaire secondaire
- 10-Veines portales courtes
- 11- Veines afférentes
- 12-Veines efférentes

Fig. 15 : Réseaux vasculaires du complexe hypothalamo-hypophysaire  
(Denef J. F. UCL: <http://www.isto.ucl.ac.be/introhs.htm>)

La branche antérieure émet aussi l'artère trabéculaire qui descend à la face antérieure de la tige pituitaire, s'enfonce dans l'adénohypophyse et s'anastomose avec une branche de l'artère hypophysaire inférieure pour former le plexus primaire du système porte court dans la partie inférieure de la tige pituitaire.

Le plexus primaire du système porte long est drainé par les veines portales longues qui atteignent l'antéhypophyse ; les capillaires qui en proviennent forment le plexus antéhypophysaire secondaire.

Le plexus primaire du système porte court est drainé par les veines portales courtes qui rejoignent le plexus secondaire antéhypophysaire. Celui-ci est drainé à son tour par des veines efférentes qui se jettent dans les sinus de la dure-mère.

**4-3- Le réseau post-hypophysaire** vascularise la neurohypophyse. Il provient de l'artère hypophysaire inférieure qui se divise en plusieurs branches pour former un réseau capillaire dans la neurohypophyse. L'une de ses branches - nous l'avons mentionné - s'anastomose avec l'artère trabéculaire.

Les capillaires de la neurohypophyse sont drainés par des veines efférentes qui se jettent également dans les sinus de la dure-mère.

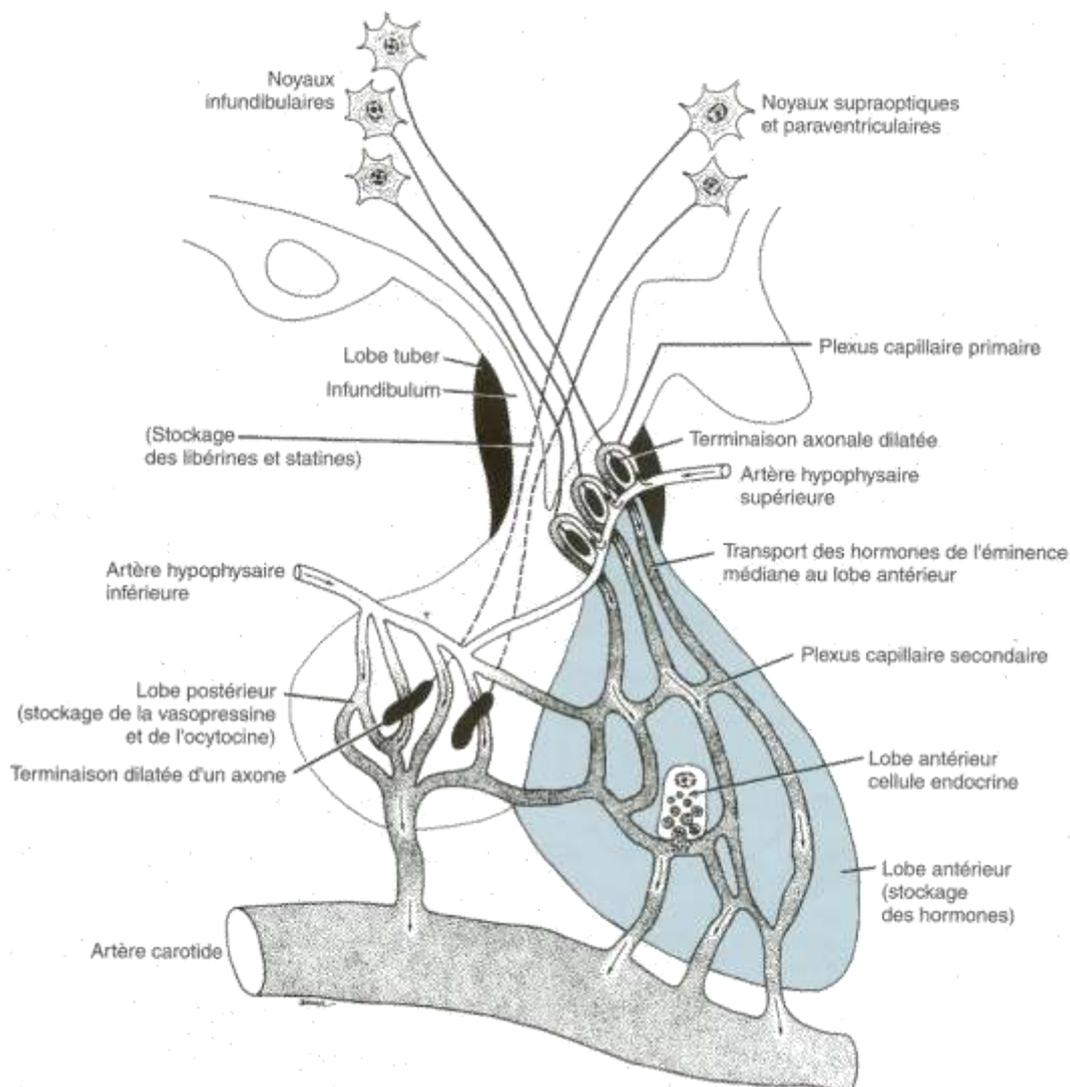


Fig. 16 : Relations histo-vasculaires hypothalamo-hypophysaires (Junqueira L.C., Carneiro J. et Kelly R. Histologie, 2ème édition française, PICCIN 2001)

# LES SURRENALES

## OBJECTIFS EDUCATIONNELS DE LA LEÇON

1. Décrire l'organogenèse et l'histogenèse des surrénales
2. Décrire les caractéristiques architecturales et structurales de la médullosurrénale et de la corticosurrénale
3. Décrire les caractéristiques vasculaires de la médullosurrénale et de la corticosurrénale

## INTRODUCTION

Les glandes surrénales sont constituées de deux parties différentes de point de vue origine embryologique, structural et fonctionnel. Il s'agit d'une portion corticale appelée corticosurrénale d'origine mésodermique, en partie sous contrôle de l'adénohypophyse et d'une portion interne appelée médullosurrénale appartenant au système nerveux sympathique. Leurs hormones multiples (plus d'une trentaine) conditionnent pour la plupart l'adaptation au stress.

### 1-Mise en place anatomique

Au nombre de deux et de forme pyramidale, les surrénales sont localisées au pôle supéro-interne du rein, dans sa capsule graisseuse. Chacune mesure, chez l'adulte, 5 cm de long, 4 cm de large et 2 à 3 cm de haut.

Entourée d'une capsule de tissu conjonctif dense, la corticale surrénalienne forme une large bande ferme jaunâtre qui paraît striée radiairement et sa médullaire centrale paraît molle de couleur brun grisâtre contenant de nombreux espaces clairs correspondants à des lacs vasculaires caractéristiques (Fig. 17).

La limite entre les deux régions est très irrégulière et parfois difficilement perceptible, aussi bien macroscopiquement qu'histologiquement.

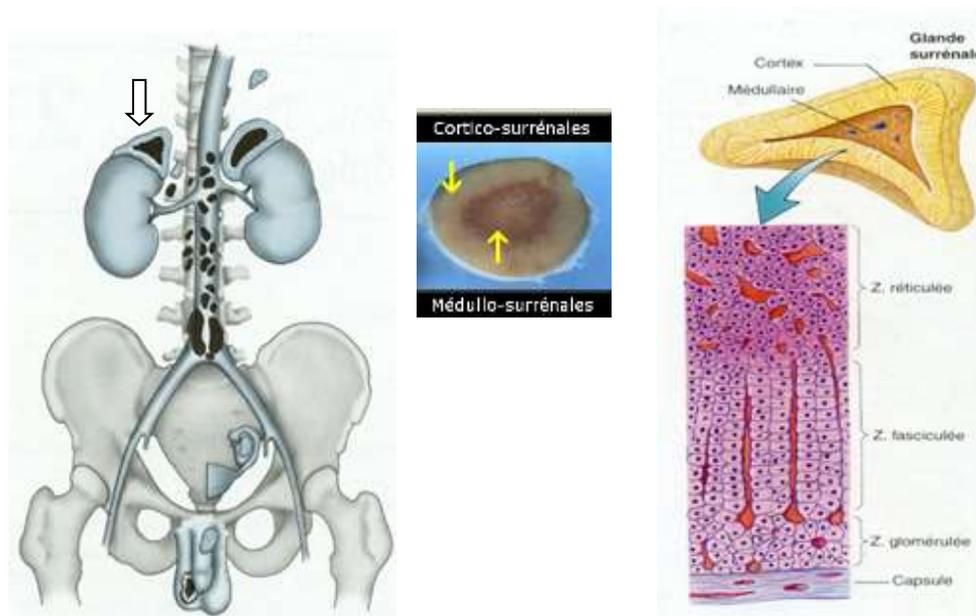


Fig. 17 : Les deux parties de la glande surrénale  
(Poirier J., Ribadeau D. et al. Histologie moléculaire, 5ème édition, Masson 1997)

## 2-Organogenèse & Histogenèse

Dès la fin du 1<sup>er</sup> mois du développement les deux ébauches : corticale et médullaire de la surrénale apparaissent (Fig. 18).

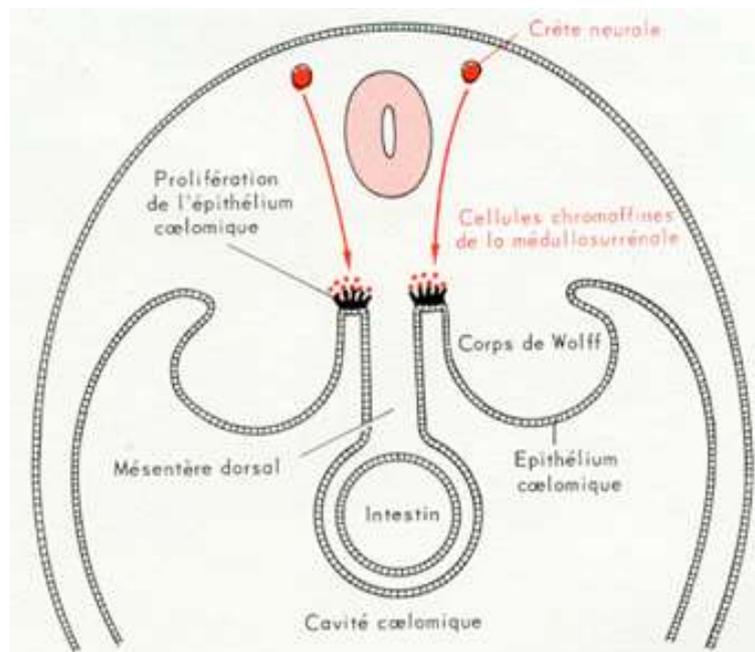


Fig. 18 : Développement de la glande surrénale  
(Poirier J., Poirier I. et Baudet J. Embryologie humaine. 3ème édition, Maloigne 1993)

◆ L'ébauche corticale provient d'une prolifération de l'épithélium coelomique situé entre le mésentère dorsal et l'ébauche gonadique. Les cordons cellulaires s'enfoncent dans le mésenchyme, puis se détachent de l'épithélium coelomique.

◆ L'ébauche médullaire est d'origine neurectoblastique. Elle provient d'une prolifération des ébauches sympathiques (futurs chaînes latéro-vertébrales) issues des crêtes neurales. Des cellules appelées sympathogonies migrent des ébauches sympathiques et viennent en contact avec les cordons mésoblastiques de l'ébauche corticale.

Les éléments mésoblastiques se développent plus rapidement, vont entourer complètement les groupes de sympathogonies et constituer le cortex surrénalien fœtal formé de grandes cellules acidophiles (Fig. 19).

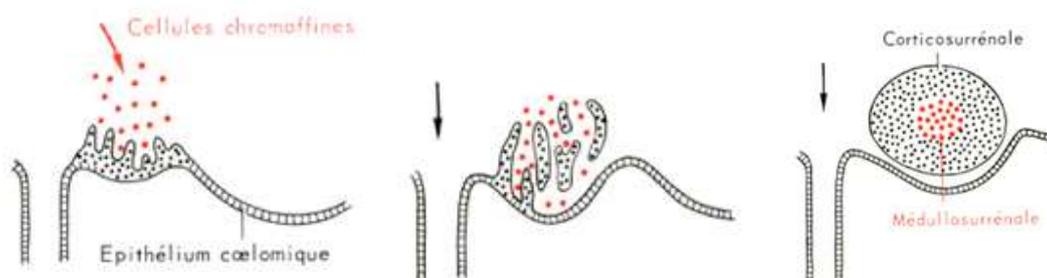


Fig. 19 : Organogenèse de la surrénale  
(Poirier J., Poirier I. et Baudet J. Embryologie humaine. 3ème édition, Maloigne 1993)

Au 3<sup>ème</sup> mois, une deuxième poussée de l'épithélium cœlomique vient entourer le cortex fœtal et sera à l'origine du cortex permanent définitif.

Le cortex fœtal involue ensuite alors que le cortex permanent se développe et achève son organisation définitive en 3 zones. In utero, le cortex fœtal est fonctionnel et synthétise des corticostéroïdes et des androgènes. L'aldostérone est synthétisée en fin de gestation.

### 3-Histologie et Histophysiologie

#### 3-1-Cortico-Surrénale

La corticosurrénale est composée histologiquement et fonctionnellement de trois couches : glomérulaire, fasciculaire et réticulaire qui ne sont en fait que les trois parties des mêmes cordons spécialisés dans la sécrétion corticostéroïde.

La partie externe, glomérulaire, est enroulée sur elle-même et est formée de petites cellules ; la partie centrale, fasciculaire, la plus épaisse est rectiligne et est formée de volumineuses cellules ; la partie interne, réticulaire, est divisée en petits rameaux formés de cellules de taille réduite (Fig. 20).

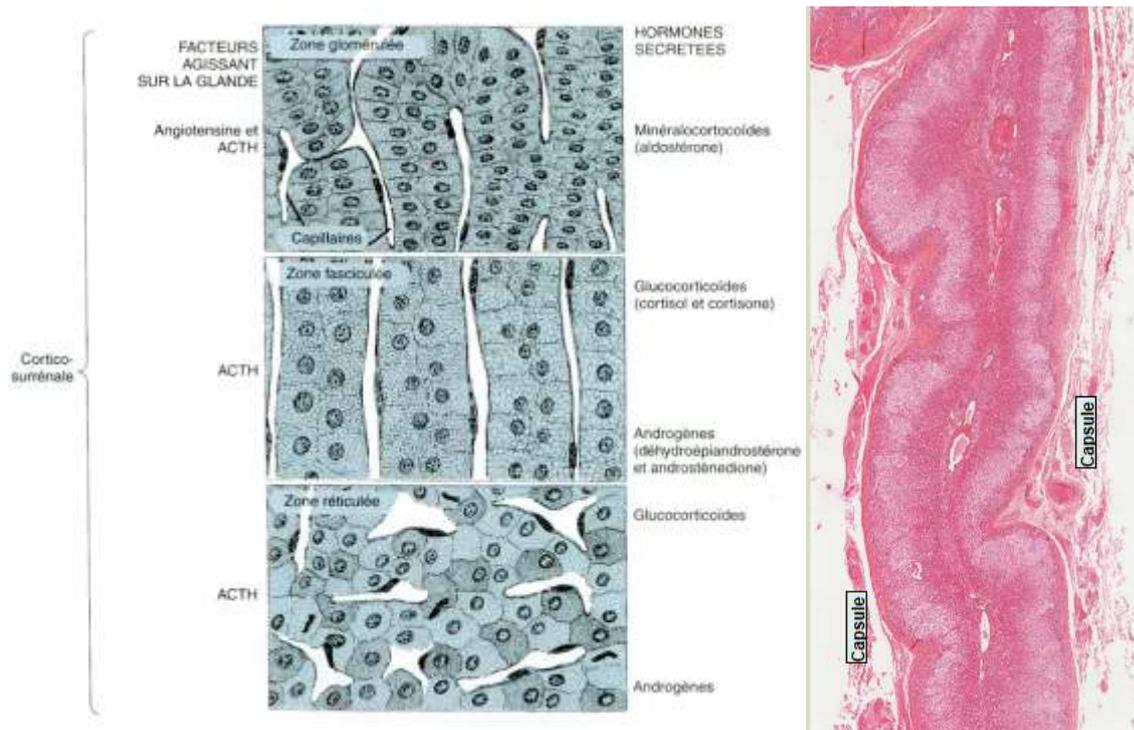


Fig. 20 : Aspect schématique et en MO des 3 couches de la corticosurrénale (Junqueira L.C., Carneiro J. et Kelly R. Histologie, 2ème édition française, PICCIN 2001)

### 3-3-1-Stroma conjonctif

La capsule conjonctive est formée de nombreux faisceaux de collagène, comporte des fibroblastes et quelques fibres musculaires lisses. De la capsule partent des travées conjonctives peu épaisses qui s'enfoncent dans la région corticale sous-jacente. Un feutrage conjonctif s'appuie sur les travées fibreuses et accompagne les vaisseaux. Ce TC lâche est riche en fibres de réticuline. A la jonction corticomédullaire, on observe parfois une mince condensation conjonctive.

### 3-3-2-La couche glomérulaire

La plus externe peu épaisse (15%), elle est constituée de massifs cellulaires plus ou moins sphériques ou en arcades, séparés les uns des autres par un fin réseau conjonctif riche en capillaires (Fig. 21). C'est la seule zone où les cellules se divisent et les divisions provoquent une lente migration cellulaire de la périphérie vers le centre de la glande.

Les cellules de la glomérulaire sont petites à noyau rond et cytoplasme acidophile. Les gouttelettes lipidiques sont petites et peu nombreuses. L'abondance de leurs mitochondries explique leur acidophilie. La richesse en REL, l'aspect tubulaire des crêtes mitochondriales, et les gouttelettes lipidiques sont en relation avec la fonction

cellulaire. Les cellules de la glomérulaire sécrètent les minéral corticoïdes notamment l'aldostérone, hormones qui contribuent à l'équilibre hydro électrolytique du sang.

### **3-3-3-La couche fasciculaire**

Partie moyenne, la plus épaisse (75%), elle est formée de longs cordons cellulaires parallèles plus ou moins anastomosés qui s'enfoncent radialement vers la profondeur (Fig. 21). Les cellules de la fasciculaire sont les plus grandes et sont les plus claires. Leurs très nombreuses gouttelettes lipidiques sont responsables de leur aspect vacuolaire leur donnant le nom de spongiocytes (Fig. 21). Leur noyau est rond à nucléole bien visible. La taille et le nombre des gouttelettes lipidiques sont caractéristiques, de même que d'autres organites, en particulier les petites vésicules du REL et les grandes mitochondries regroupés en petits amas entre les gouttelettes lipidiques. Les cellules de la fasciculaire sécrètent les glucocorticoïdes (cortisol, hydrocortisone, corticostérone, etc...), hormones stéroïdes influençant le métabolisme énergétique et contribuant à la résistance cellulaire aux facteurs de stress. Elles contribuent aussi de façon accessoire à la sécrétion de stéroïdes sexuels.

### **3-3-4-La couche réticulaire**

Partie la plus profonde, moins épaisse (10%), elle est constituée de cordons cellulaires anastomosés réalisant un réseau ménageant des espaces riche en capillaires (Fig. 21). Les cellules sont chromophiles. Leur taille, le nombre et la densité des vacuoles lipidiques sont moindres que dans les 2 autres couches. Par contre, les capillaires disposés en réseau, sont beaucoup plus distendus. En ME, apparait une autre particularité des cellules de cette région : la présence dans le cytoplasme de corps résiduels au contenu hétérogène. Ce sont d'anciens phagolysosomes contenant des lipofuscines. Leur nombre augmente avec l'âge et, lorsqu'ils sont suffisamment nombreux, ils deviennent visibles en MO.

Les cellules de la réticulaire sécrètent des glucocorticoïdes et de petites quantités d'hormones sexuelles surrénaliennes : stéroïdes sexuels mâles et femelles.

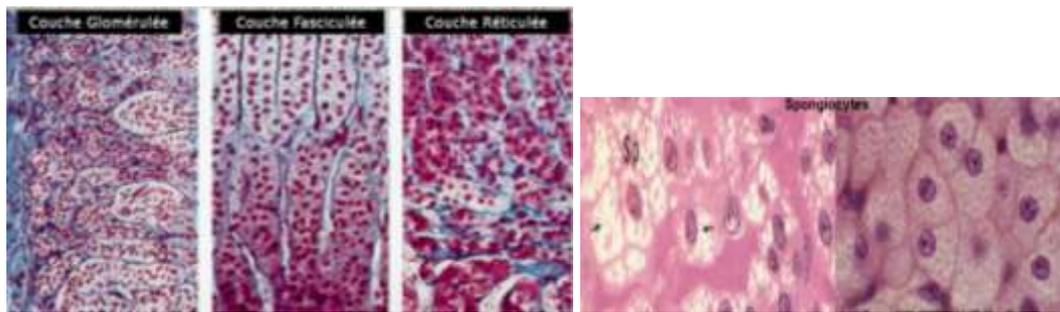


Fig. 21 : Aspect histologique en MO des 3 couches de la corticosurrénale ainsi que des spongiocytes  
(Kühnel W. Atlas de poche d'histologie. 9ème édition française, Médecine/sciences Flammarion 1995)

### 3-2-Médullo-Surrénale

La médullosurrénale présente une architecture en cordons cellulaires irréguliers accompagnés d'un riche réseau vasculaire en particulier veineux. Ces cordons présentent un net polymorphisme cellulaire (Fig. 22). Elle élabore l'Adrénaline et la Noradrénaline des bioamines dérivées de la tyrosine associées à une protéine porteuse, la chromogranine, à de l'ATP et à la dopamine-béta-hydroxylase.

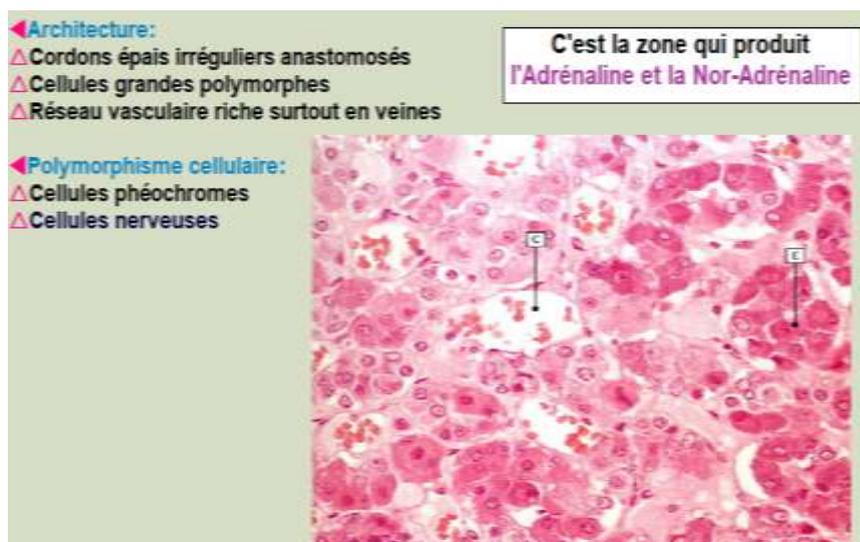


Fig. 22 : Aspect histologique en MO de la médullosurrénale  
(Kühnel W. Atlas de poche d'histologie. 9ème édition française, Médecine/sciences Flammarion 1995)

Les cellules médullosurrénaliennes sont plus ou moins chargées de grains colorés en brun par la coloration histochimique appelée phéochrome, d'où le nom de cellules phéochromes données aux cellules médullaires. Les cellules de la médullosurrénale sont aussi appelées cellules chromaffines parce que leur cytoplasme est colorable par les sels de chrome. Sur une coloration au trichrome, elles ont un aspect granulaire finement poudreux et sont rassemblées en petits îlots entre les larges

veines centromédullaires. La coloration à l'argent permet de distinguer 2 types de cellules. Dans l'un, les grains sont colorés en noir, dans l'autre, ils ne le sont pas. En ME, dans les cellules du premier type, globuleuses à noyau central, les grains ont un contenu dense, séparé de la membrane par une zone claire. Elles sécrètent la noradrénaline. Dans les cellules du deuxième type, les grains ont un contenu moins dense et qui n'est pas séparé de la membrane par un halo clair. Elles sécrètent l'adrénaline (Fig. 23).

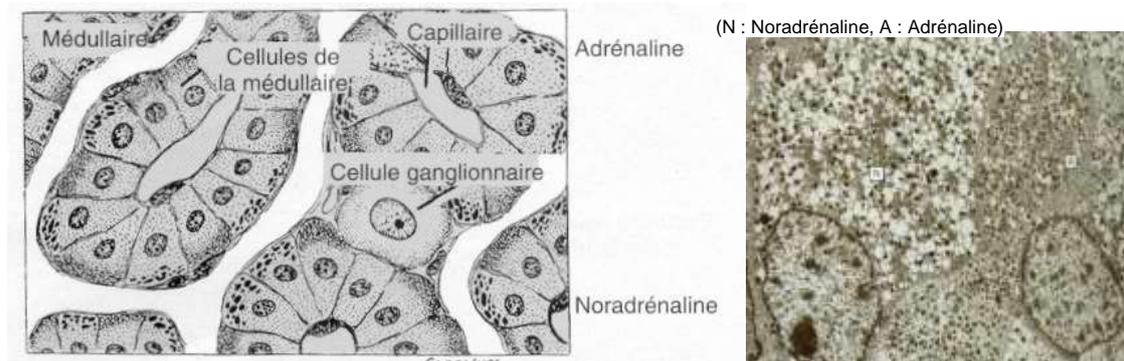


Fig. 23 : Aspect schématique et en ME des 2 types cellulaires de la médullosurrénale (Junqueira L.C., Carneiro J. et Kelly R. Histologie, 2ème édition française, PICCIN 2001 & Stevens A. et Lowe J. Human histology, 2ème édition, Mosby 1997)

Entre les cellules glandulaires médullosurrénaliennes, se trouvent aussi des cellules ganglionnaires sympathiques reconnaissables à leur grande taille et à leur cytoplasme très basophile et à leur noyau volumineux et nucléolé (Fig. 23). La composition chimique du contenu des granules est complexe.

#### 4-Vascularisation

Comme toutes les glandes endocrines, les surrénales sont fortement vascularisées (Fig. 24). Les artères surrénales forment d'abord un plexus capsulaire. Celui-ci est drainé par un réseau capillaire qui irrigue toute la corticale. Sa conformation épouse celle de la glande.

- Au niveau de la glomérulaire, le réseau enveloppe les îlots cellulaires.
- Dans la fasciculaire, il est composé de fins capillaires rectilignes et parallèles qui tapissent les faces latérales des cordons et s'enfoncent avec eux.
- Au niveau de la réticulaire, il reforme un réseau avant de s'aboucher aux sinusoides de la médulla.

Quelques artérioles du plexus capsulaire atteignent directement la médulla. Le réseau capillaire de la médulla est drainé par des veines qui toutes se jettent dans

la veine centrale. Celle-ci quitte la glande pour rejoindre la veine cave inférieure à droite et la veine rénale à gauche. La vascularisation de la surrénale assure donc une relation très étroite entre corticale et médullaire. Le sang d'origine corticale transporte les hormones corticales et les met en contact étroit avec les cellules médullaires.

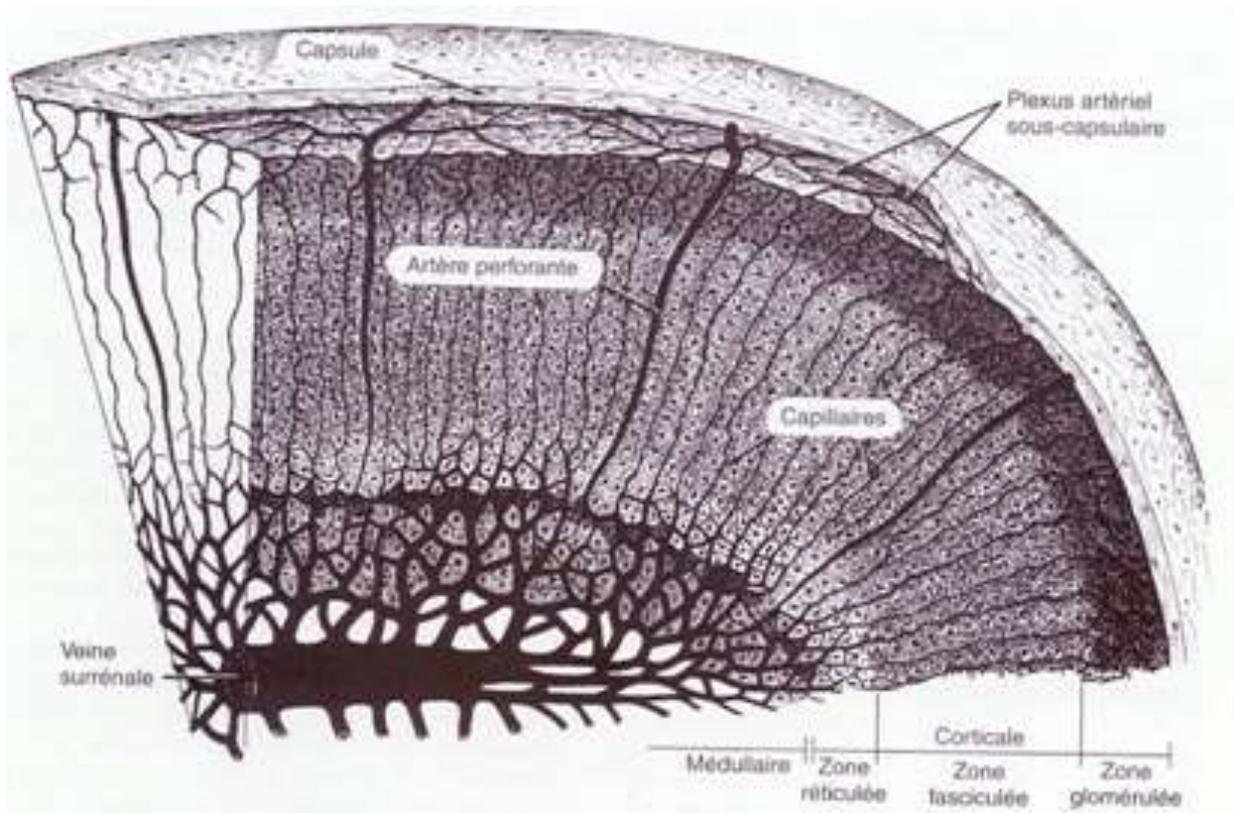


Fig. 24 : Vascularisation artérielle et veineuse de la surrénale

(Stevens A. et Lowe J. Human histology, 2ème édition, Mosby 1997 & Junqueira L.C., Carneiro J. et Kelly R. Histologie, 2ème édition française, PICCIN 2001)

# GLANDE THYROÏDE

## OBJECTIFS EDUCATIONNELS DE LA LEÇON

1. Décrire l'organogenèse de la thyroïde et reconnaître sa double origine
2. Décrire les caractéristiques structurales du follicule thyroïdien
3. Expliquer les caractéristiques histophysiologiques de la sécrétion des hormones thyroïdiennes
4. Reconnaître les cellules endocrines impliquées dans l'équilibre phosphocalcique

## INTRODUCTION

La thyroïde, la plus grande des glandes purement endocrine, est une glande épithéliale d'aspect lobulé et est organisée architecturalement en follicules ou vésicules. Elle est la source :

- Des hormones thyroïdiennes iodées par les thyrocytes ou cellules folliculaires
- De la calcitonine par les cellules C ou cellules para folliculaires (hormone hypocalcémisante intervenant dans le métabolisme phosphocalcique et échappant au contrôle hypothalamo-hypophysaire).

### 1-Mise en place anatomique

La glande thyroïde pesant 20 à 30 g, est située dans la partie antérieure du cou (Fig. 25). Elle comprend deux lobes latéraux de forme allongée reliés par un isthme. Ces lobes sont accolés aux faces antérieures et latérales du larynx et de la trachée.

Ils sont enveloppés d'une capsule conjonctive dépendant des aponévroses cervicales, au-dessous des cartilages du larynx. Un troisième lobe inconstant, appelé la pyramide de la liguette est localisé à la face antérieure de la trachée. Elle abrite sur ses 4 extrémités postérieures les glandes parathyroïdes.

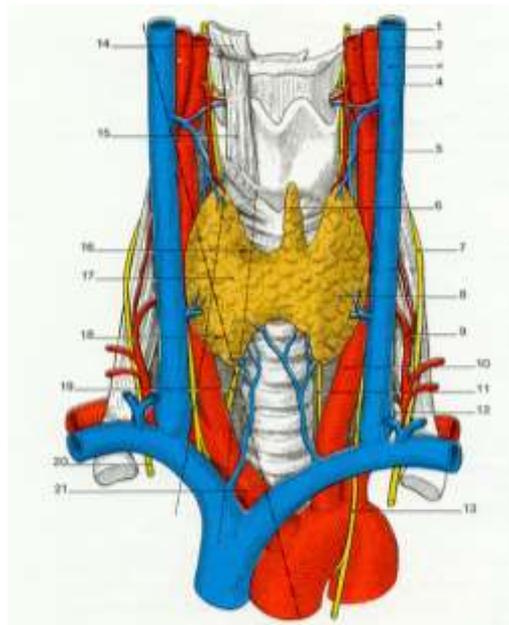


Fig. 25 : Vue antérieure de la thyroïde  
(Pour la légende voir Kamina P. Anatomie générale, 2ème édition, Maloine 1997)

## 2-Organogenèse & Histogenèse

La glande thyroïde se développe à partir de l'endoderme pharyngé. Dès la 11<sup>ème</sup> semaine de la vie, le fœtus peut synthétiser ses propres hormones thyroïdiennes sous l'effet de sa propre hormone hypophysaire thyrotrope : la TSH. Cette sécrétion fœtale est indispensable au développement du système nerveux central du fœtus car il ne peut recevoir que de faibles quantités d'hormones maternelles.

### 2-1-Organogenèse

L'ébauche thyroïdienne apparaît à la fin de la 3<sup>ème</sup> semaine du développement. Il s'agit d'un bourgeonnement entoblastique médian dans le plancher de l'intestin pharyngien, au niveau du futur foramen coecum (Fig. 26).

Le bourgeon entoblastique (Fig. 27), initialement plein et enchâssé dans le mésoblaste sous-jacent : Le tubercule thyroïdien. Celui-ci va secondairement se creuser réalisant une poche : **La poche de Bochdalek** qui reste reliée à l'épithélium par un pédicule creux : Le canal thyroéglasse.

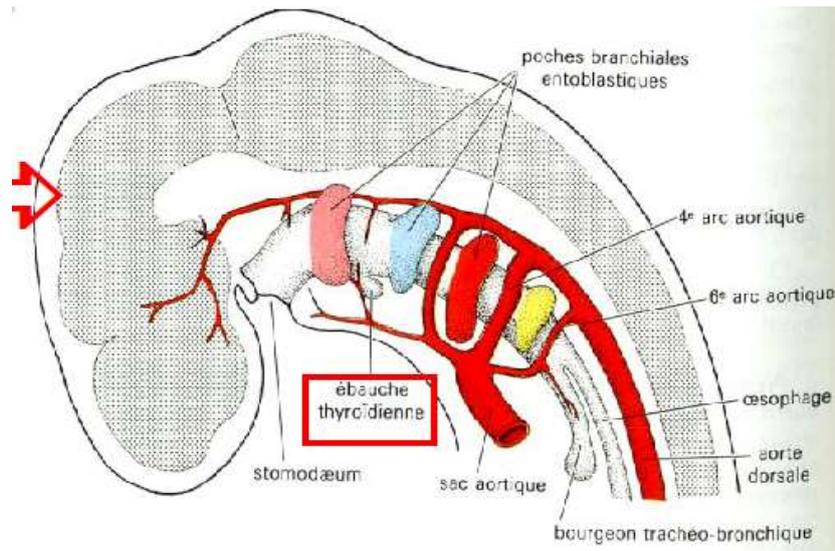


Fig. 26 : Origine de l'ébauche embryologique entoblastique de la thyroïde  
(Poirier J., Poirier I. et Baudet J. Embryologie humaine. 3ème édition, Maloine 1993)

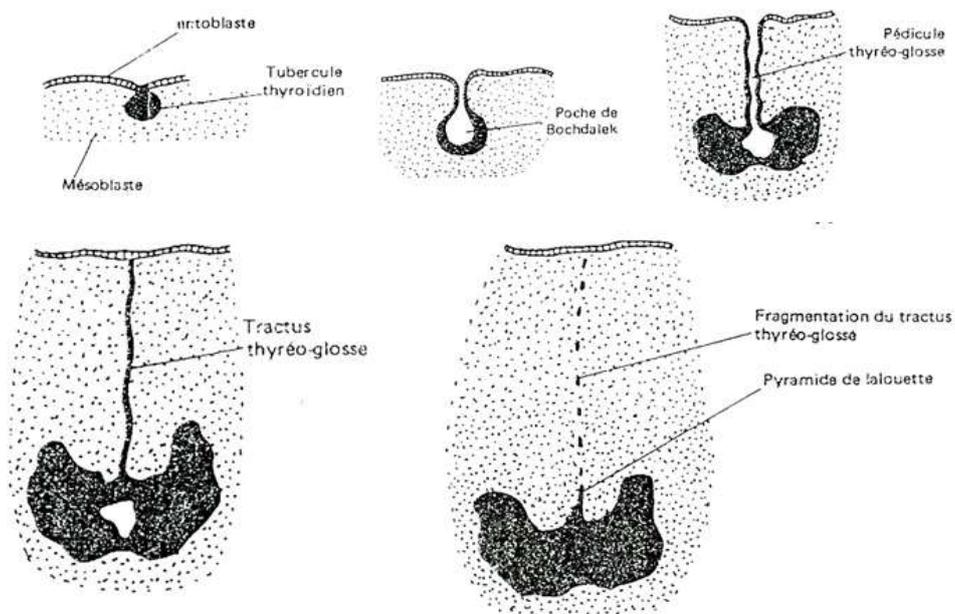


Fig. 27 : Organogenèse de la thyroïde

(Poirier J., Poirier I. et Baudet J. Embryologie humaine. 3ème édition, Maloine 1993)

Les parois de la poche de Bochdalek prolifèrent et bourgeonnent réalisant l'aspect bilobé de la thyroïde. Cette ébauche thyroïdienne s'enfonce dans le mésenchyme sous-jacent et migre du plancher pharyngien vers sa position anatomique définitive en suivant l'axe médian. La migration s'accompagne d'un allongement du canal thyroglosse. La position anatomique définitive est atteinte vers la 7ème semaine. Le canal thyroglosse s'oblitére et se transforme en un tractus thyroglosse qui disparaît après fragmentation (Fig. 27). La pyramide de la louette correspond à un dérivé de l'extrémité inférieure du canal thyroglosse.

## 2-2-Histogenèse

Des cellules originaires des crêtes neurales ayant colonisé les deux corps ultimo-branchiaux dérivant des 4<sup>èmes</sup> poches branchiales entoblastiques vont migrer et s'incorporer à l'ébauche thyroïdienne pour constituer les cellules C.

Pour les thyrocytes, au cours de l'histogenèse, on décrit deux stades :

- Stade pré folliculaire entre 8 et 10 semaines : Les éléments entoblastiques se présentent sous forme d'amas cellulaires pleins accompagnés par un tissu conjonctivo-vasculaire mésenchymateux.
- Stade folliculaire entre 2 et 3 mois : La disposition folliculaire apparaît. Au centre des amas cellulaires une substance colloïde se forme indiquant le début de l'activité de synthèse hormonale.

## 3-Histologie et Histophysiologie

Les lobes thyroïdiens sont entourés d'une fine capsule conjonctive d'où des septa conjonctifs parcourus de vaisseaux sanguins, se détachent et s'y enfoncent. Ils divisent ainsi le parenchyme thyroïdien en lobules. Les lobules sont composés de vésicules qui, en coupe, apparaissent circulaires ou ovalaires: les follicules thyroïdiens. Ce sont les unités fonctionnelles de la glande.

### 3-1-Parenchyme thyroïdien

Le parenchyme thyroïdien comporte des follicules thyroïdiens au sein d'un stroma conjonctif lâche vascularisé (Fig. 28 et 29).

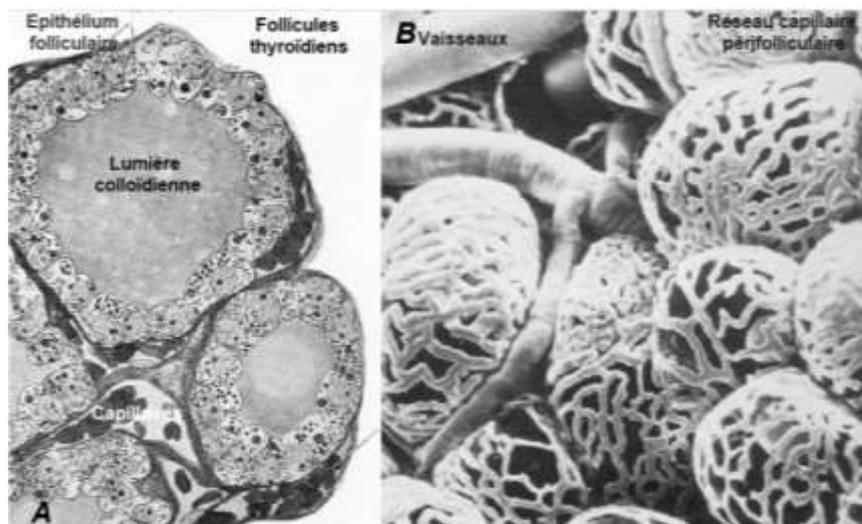


Fig. 28 : A- Aspect schématique des follicules thyroïdiens (Bloom W. et Fawcett D. A text book of histology, 9<sup>ème</sup> édition, Saunders 1968) - B- Réseau capillaire autour des follicules thyroïdiens en ME (Motta P. Anatomie microscopique. Edition française, PICCIN 1988)

Les follicules thyroïdiens possèdent un épithélium de revêtement et glandulaire formé d'une assise unique de cellules épithéliales cubiques, pavimenteuses ou cylindriques selon l'état fonctionnel de la glande et une lumière remplie d'un liquide visqueux amorphe, la colloïde. L'épithélium thyroïdien repose, par l'intermédiaire d'une membrane basale, sur un chorion fait de tissu conjonctif lâche, riche en capillaires de type fenêtré, formant un réseau dense péri folliculaire (Fig. 28 et 29).

### 3-2-Cellules de l'épithélium folliculaire

L'épithélium des follicules (Fig. 29) contient une majorité de cellules folliculaires ou thyrocytes mais aussi des cellules volumineuses et claires appelées cellules C ou para folliculaires produisant la calcitonine, peu visibles en MO.

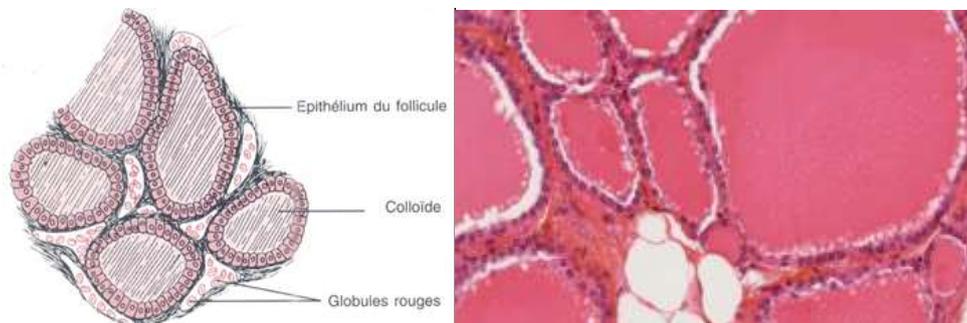


Fig. 29 : Aspect histologique des follicules thyroïdiens en microscopie optique (Google/Microscope virtuel)

Les cellules folliculaires sont des cellules polarisées attachées les unes aux autres par des systèmes de jonction, localisés près du pôle apical (Fig. 30). Leur noyau est central et possède quelques blocs d'hétéro chromatine périphériques et un ou plusieurs nucléoles.

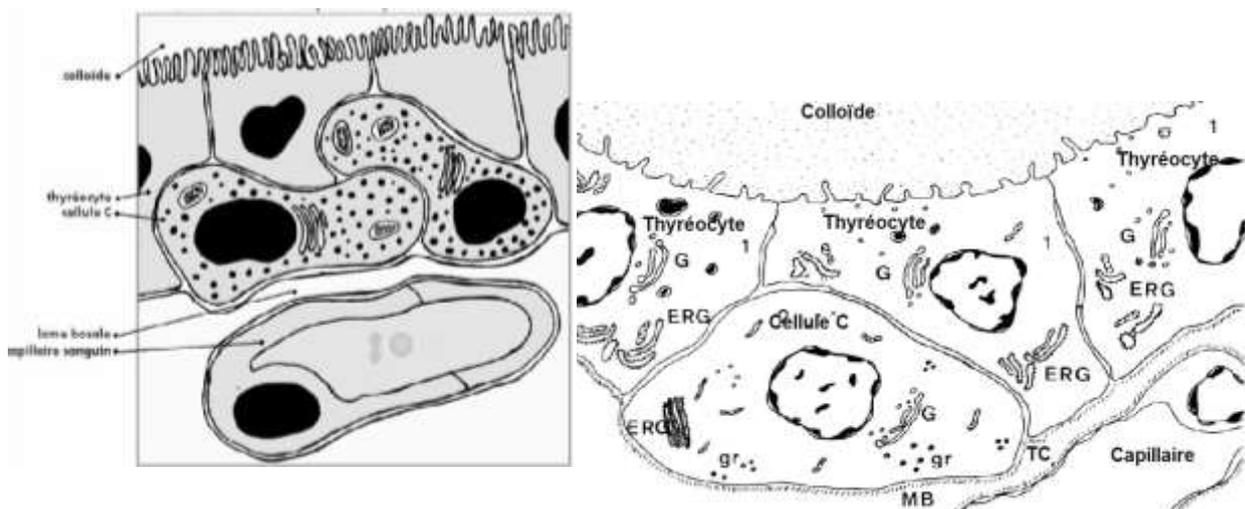


Fig. 30 : Schémas de l'épithélium folliculaire vu en microscopie électronique (Schéma personnel & Coujard R., Poirier J. et Racadot J. Précis d'histologie humaine, Masson 1980)

Témoignant de la nature protéique de leur production, le RER, bien développé est surtout basal ; l'appareil de Golgi est apical et les lysosomes sont répartis dans tout le cytoplasme. Des vésicules d'exocytose sont sous la membrane apicale dont les microvillosités, qui plongent dans la colloïde, sont une des particularités des cellules folliculaires thyroïdiennes. Leur pôle cellulaire basal est en rapport avec un capillaire fenêtré par l'intermédiaire d'une double membrane basale.

Les cellules C ou claires ou para folliculaires sont volumineuses, leur cytoplasme est plus clair que celui des cellules folliculaires, d'où leur nom. Dans les préparations histologiques habituelles, les cellules C sont difficilement reconnaissables. Leur noyau est pâle et ovoïde. Les grains de sécrétion sont petits et distribués dans tout le cytoplasme. Ils sont ronds ou ovoïdes, et leur matrice est dense. Les cellules C sont enchâssées dans l'épithélium folliculaire, mais ne viennent jamais en contact avec la colloïde (Fig. 30). Elles peuvent aussi former des amas dans le chorion.

### **3-3-Colloïde et lumière folliculaire**

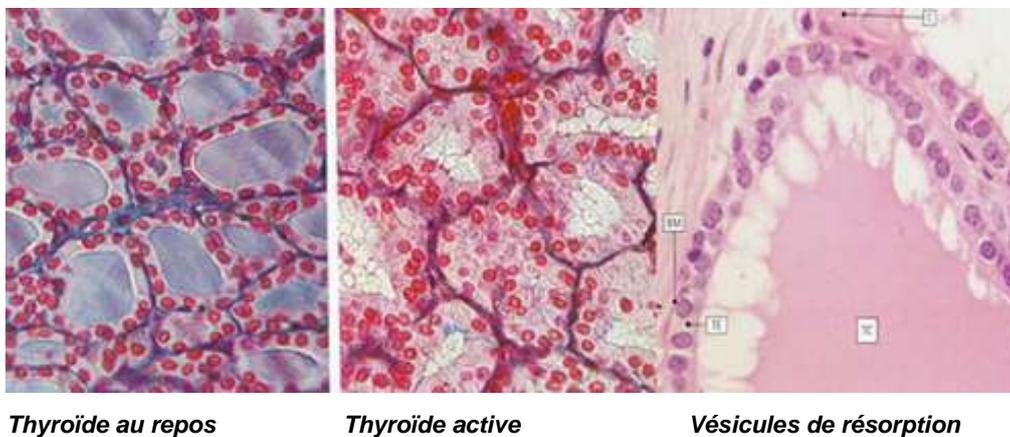
La colloïde est une substance gélatineuse d'aspect histologique variable : dense, homogène ou granuleuse soit éosinophile soit basophile. La colloïde est PAS positif témoignant de la nature glucidique de sa composition. En effet, le principal constituant de la colloïde est la thyroglobuline, glycoprotéine iodée support macromoléculaire de la biogenèse des hormones thyroïdiennes synthétisé par les cellules folliculaires.

Les contours de la cavité folliculaire sont parfois festonnés ou irréguliers par la présence de vacuoles de résorption, témoignant de l'internalisation cellulaire de la colloïde. Il s'agit de l'endocytose du précurseur des hormones thyroïdiennes (thyroglobuline) associé aux iodures et dont la dégradation lysosomiale cellulaire aboutira à la libération des hormones T3 et T4. La synthèse de la thyroglobuline macromolécule est classique avec élaboration de la chaîne peptidique dans le RER à partir d'un ARN messager provenant du noyau, passage dans l'appareil de Golgi où se continue la glycosylation, puis transfert dans la lumière après exocytose par de petites vésicules. Les iodures sont pompés activement au pôle basal de la cellule folliculaire et oxydés en iode moléculaire par une peroxydase de la membrane plasmique apicale. L'iode est fixé sur les cycles aromatiques des radicaux de type tyrosine de la thyroglobuline pour donner des mono- ou di- iodo-tyrosines (MIT ou

DIT). Ceux-ci se couplent pour former de la triiodo-thyronine (T3) ou de la thyroxine ou tétraiodo-thyronine (T4). Les futures hormones sont ainsi stockées dans la lumière folliculaire, au sein même de la molécule de thyroglobuline. La thyroglobuline iodée est endocytée par des pseudopodes de la membrane apicale qui englobent une gouttelette de colloïde. Celle-ci s'enfonce dans le cytoplasme et fusionne avec des lysosomes. L'hydrolyse de la thyroglobuline, dans le phagolysosome ainsi formé, libère les hormones T3 et T4, et un isomère inactif de la T3, la "reverse T3".

### 3-4-Aspect morphologique en fonction de l'activité glandulaire

L'aspect morphologique de la glande thyroïde change en fonction de l'activité glandulaire (Fig. 31).



*Thyroïde au repos*

*Thyroïde active*

*Vésicules de résorption*

Fig. 31 : Les différents états d'activité de la glande thyroïde  
(Kühnel W. Atlas de poche d'histologie. 9ème édition française, Médecine/sciences Flammarion 1995)

En effet, les hormones thyroïdiennes sont des hormones protéiques ayant la particularité d'être iodées, c'est pourquoi leur synthèse est complexe comportant trois étapes chronologiques avec l'élaboration du précurseur hormonal, la thyroglobuline, ensuite l'incorporation de l'iode dans ce précurseur puis son stockage dans la lumière du follicule et en fin l'endocytose du précurseur et sa dégradation lysosomiale qui aboutit à la libération au besoin, des hormones thyroïdiennes T3 et T4. Ainsi, au repos, les follicules sont de grande taille, la colloïde est dense et éosinophile, l'épithélium est bas, les cellules comportent peu d'organites cellulaires et de rares microvillosités et les capillaires sont grêles. Par contre, en hyperactivité, les follicules sont de petite taille, le colloïde est basophile, l'épithélium est haut et les organites cellulaires sont nombreux ainsi que les vacuoles cytoplasmiques et les microvillosités (Fig. 32). Le noyau est irrégulier et nucléolé. Les capillaires sont turgescents.

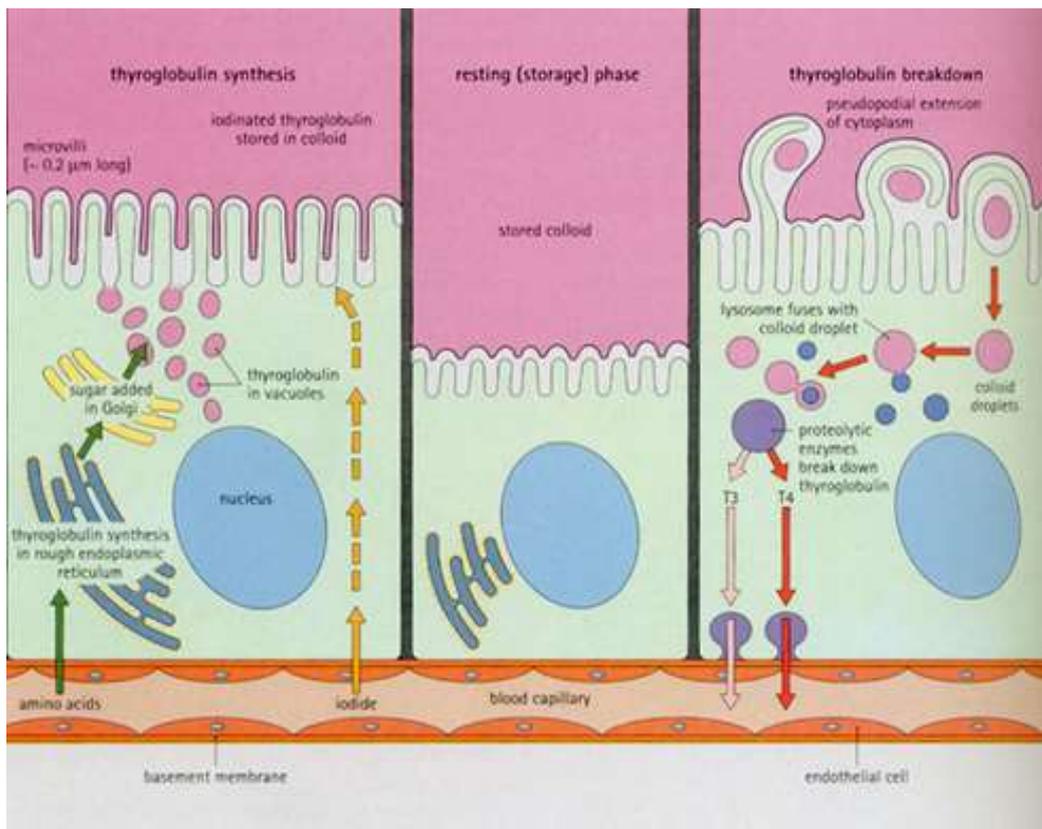


Fig. 32 : Cycles de formation des hormones thyroïdiennes  
(Stevens A. et Lowe J. Human histology, 2ème édition, Mosby 1997)

# GLANDES PARATHYROÏDES

## OBJECTIFS EDUCATIONNELS DE LA LEÇON

1. Décrire l'organogenèse des 4 glandes parathyroïdes
2. Décrire les caractéristiques structurales du parenchyme parathyroïdien
3. Reconnaître les cellules endocrines impliquées dans l'équilibre phosphocalcique

## INTRODUCTION

Les parathyroïdes sécrètent la parathormone dont l'action est hypercalcémiant, contrairement à l'action hypocalcémiant de la calcitonine thyroïdienne. Elles interviennent ainsi dans le métabolisme phosphocalcique.

### 1-Mise en place anatomique

Les parathyroïdes sont des glandes habituellement au nombre de quatre (pouvant atteindre 8) situées à la face postérieure de la thyroïde dans la capsule de celle-ci où en sont séparées par du tissu conjonctif lâche (Fig. 33). Elles sont réparties dans l'épaisseur des quatre extrémités des lobes thyroïdiens dont elles sont anatomiquement, histologiquement et fonctionnellement disjointes.

Des localisations ectopiques thoraciques sont possibles. Leur taille normale varie entre 3 et 8 mm en longueur, entre 2 et 5 mm en largeur et entre 0,5 et 2 mm en épaisseur. Le poids total du parenchyme parathyroïdien est < à 1 g (130 mg). De couleur jaune-brun, elles sont à peine visibles. Elles ont été découvertes par des chirurgiens au cours de thyroïdectomies totales qui se compliquaient de spasmes musculaires incontrôlables amenant rapidement vers le décès. C'est au décours de la recherche de la cause de ce décès, que les parathormones ainsi que leurs hormones différentes des hormones thyroïdiennes ont été révélées.

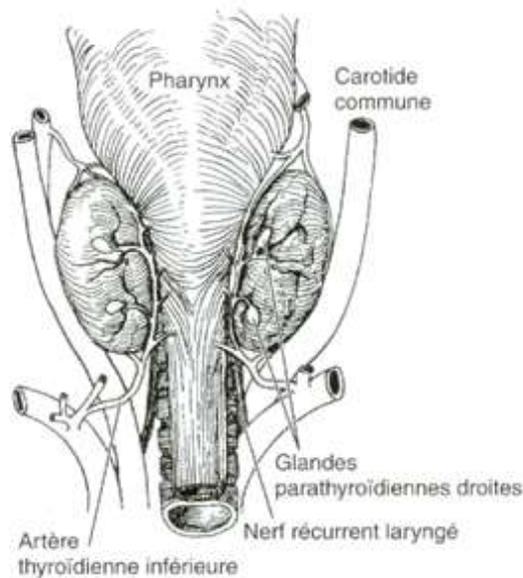


Fig. 33 : Vue postérieure de la thyroïde montrant les 4 parathyroïdes (Junqueira L.C., Carneiro J. et Kelly R. Histologie, 2ème édition française, PICCIN 2001)

## 2-Organogenèse

Les parathyroïdes sont d'origine entoblastique (Fig. 34). Elles dérivent de l'endoderme des 3<sup>èmes</sup> et 4<sup>èmes</sup> fentes branchiales entoblastiques (Fig. 34). La 3<sup>ème</sup> poche donne les cellules glandulaires des parathyroïdes inférieures alors que la 4<sup>ème</sup> poche donne les cellules glandulaires des parathyroïdes supérieures.

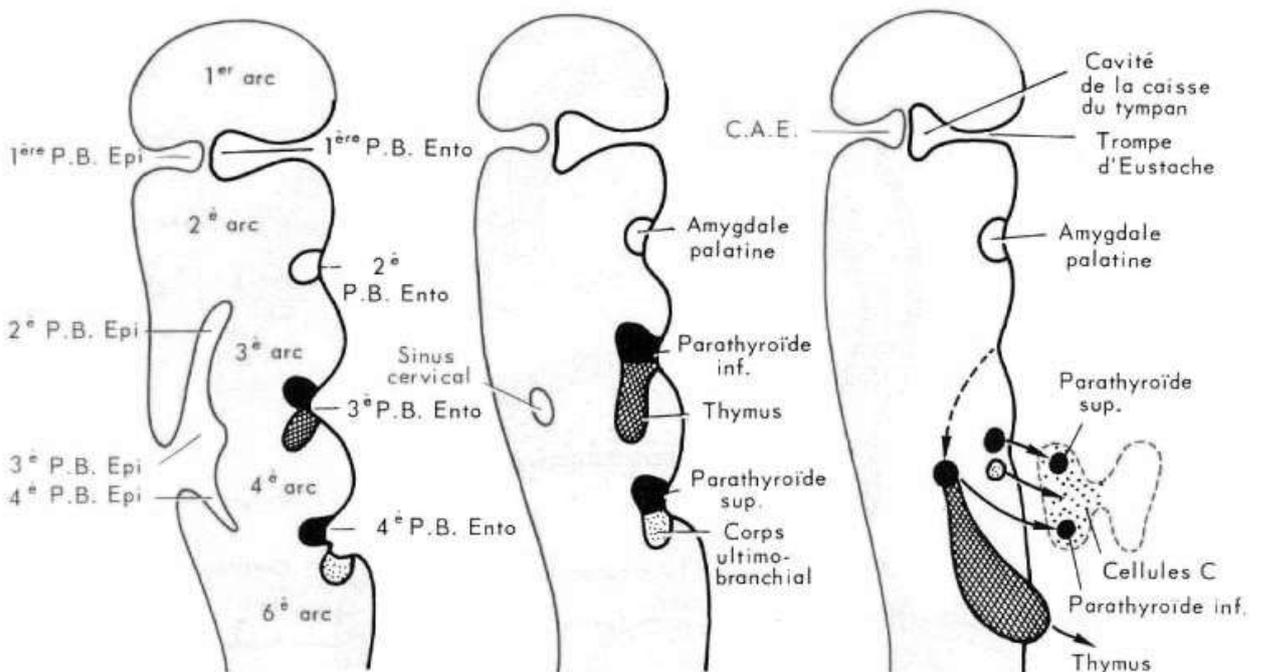


Fig. 34 : Évolution du système branchial et développement des ébauches parathyroïdiennes et des cellules C de la thyroïde (Poirier J., Poirier I. et Baudet J. Embryologie humaine. 3ème édition, Maloine 1993)

### 3-Histologie et Histophysiologie

#### 3-1-Parenchyme parathyroïdien

La parathyroïde est limitée par une capsule conjonctive qu'elle partage avec la thyroïde. Elle a un parenchyme composé d'un type unique de petites cellules disposées en épais cordons anastomosés ou ramifiés (Fig. 35 et 36), entre lesquels se trouvent des vaisseaux et quelques adipocytes. Les cellules glandulaires, dites cellules principales, ont un cytoplasme clair ou granulaire.

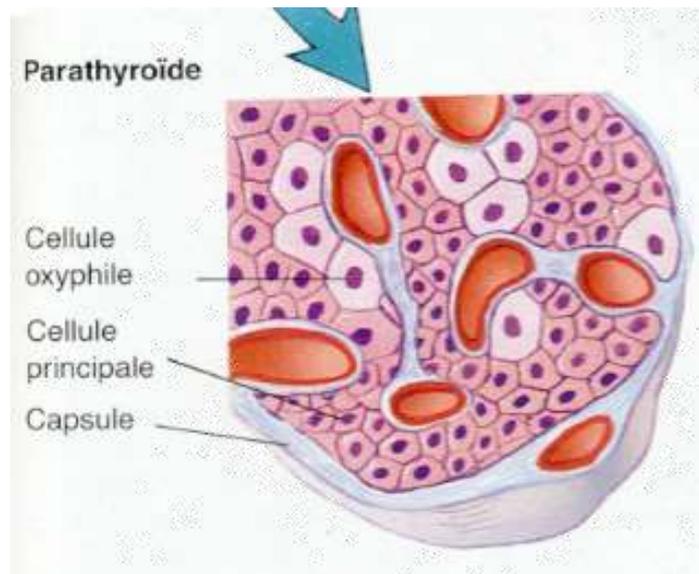


Fig. 35 : Représentation schématique de l'architecture histologique en cordons anastomosés de la parathyroïde (Poirier J., Ribadeau D. et al. Histologie moléculaire, 5ème édition, Masson 1997)

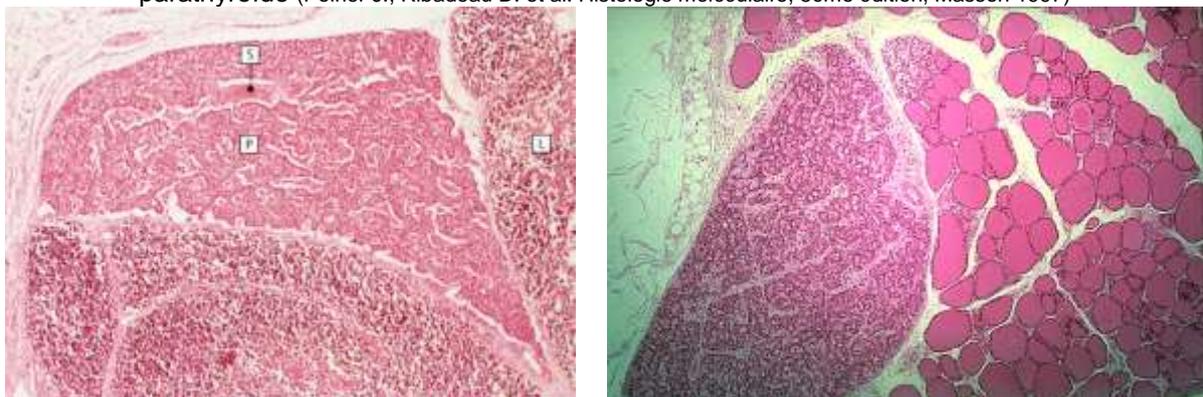


Fig. 36 : Parenchyme de la parathyroïde à proximité du parenchyme thyroïdien à faible grossissement (L: lobe thyroïdien, P: parathyroïde, S: sang) (Stevens A. et Lowe J. Human histology, 2ème édition, Mosby 1997)

Chez l'adulte, la glande est fort différente que chez le jeune individu parce qu'elle subit une involution adipeuse (Fig. 37 et 38). Le parenchyme est alors réduit et le volume du tissu adipeux peut atteindre 60 à 70% de l'organe. Outre les cellules

principales, un autre type cellulaire se développe dès la puberté. Ce sont les cellules oxyphiles plus volumineuses et dont le cytoplasme est éosinophile.

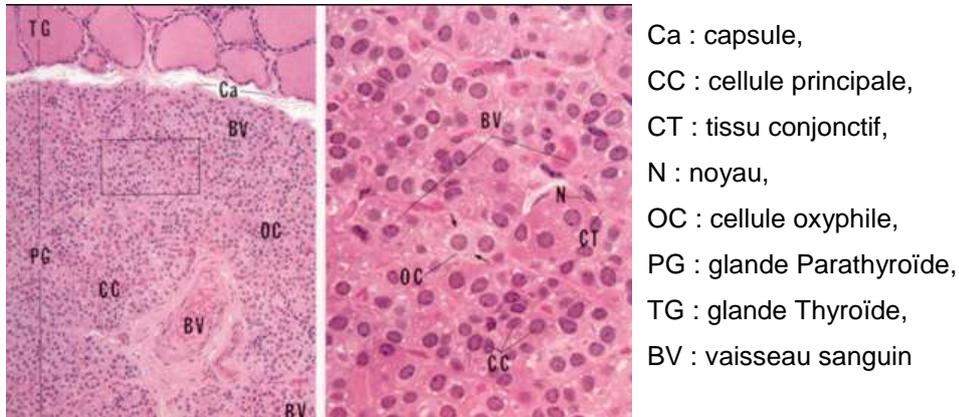


Fig. 37 : Aspect en MO de la parathyroïde en faible et fort grossissement (Poirier J., Ribadeau D. et al. Histologie moléculaire, 5ème édition, Masson 1997)

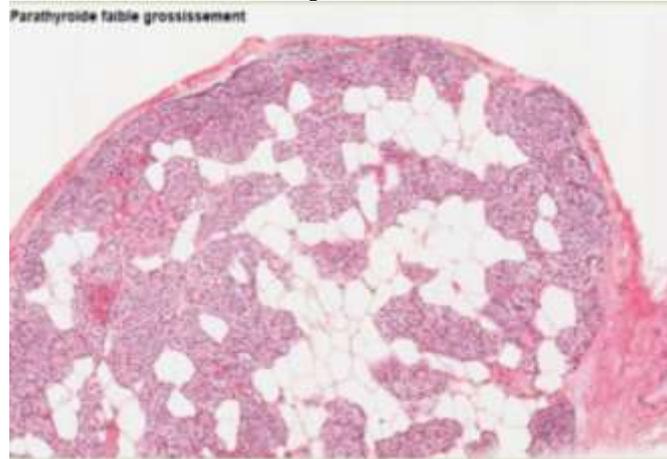


Fig. 38 : Involution adipeuse de la glande parathyroïde (Microscope virtuel)

### 3-2-Cellules de la parathyroïde

La cellule principale est petite, de 4 à 8  $\mu\text{m}$  de diamètre ; son noyau est rond (Fig. 39). Son cytoplasme est clair, il peut même paraître vacuolaire à cause des larges plages de glycogène qu'il contient parfois et qui ont été extraites au cours de la préparation. Elle sécrète la parathormone. Le cycle de sécrétion dans la cellule principale est bien particulier. Lorsque la cellule est au repos, son cytoplasme est clair et contient de larges plages de glycogène, très peu de RER et un Golgi fortement réduit. Lorsque la cellule est en phase sécrétoire, son cytoplasme est plus foncé, le glycogène ayant disparu, puis le réticulum et l'appareil de Golgi se développent progressivement. Enfin, des vésicules de condensation et des grains immatures, au contenu peu dense, se forment dans le cytoplasme.



Fig. 39 : Cellule principale de la parathyroïde en ME et MO  
(Stevens A. et Lowe J. Human histology, 2ème édition, Mosby 1997)

La cellule oxyphile est plus volumineuse, de 8 à 10  $\mu\text{m}$  de diamètre, son noyau est petit, dense et central, parfois en voie de pycnose. Le cytoplasme est acidophile et granulaire, à cause de ses très nombreuses mitochondries (Fig. 40).

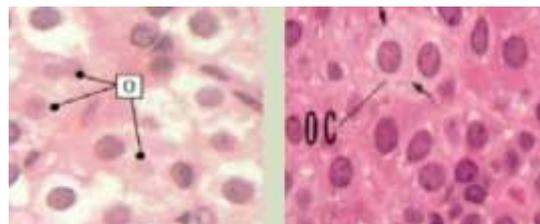


Fig. 40 : Cellule oxyphile de la parathyroïde en MO  
(Stevens A. et Lowe J. Human histology, 2ème édition, Mosby 1997)

Le rôle de ces cellules n'est pas connu. Pour certains, elles seraient en voie de dégénérescence ; cependant, leur très grand nombre dans l'adénome parathyroïdien suggère qu'elles ont un rôle dans la synthèse de la parathormone ou dans la régulation de sa sécrétion.

# PANCREAS ENDOCRINE

## OBJECTIFS EDUCATIONNELS DE LA LEÇON

1. Décrire l'organogenèse et l'histogenèse du pancréas endocrine
2. Reconnaître sur le plan structural et histophysiologique les différentes cellules du pancréas endocrine

## INTRODUCTION

Le pancréas endocrine est représenté par l'ensemble des îlots de Langerhans, répartis dans la masse exocrine du pancréas. Ce pancréas endocrine contribue grâce aux deux hormones principales qui sont l'insuline et le glucagon, à l'équilibre glycémique.

Chaque îlot est une petite formation schématiquement sphérique de diamètre compris entre 30 et 300 micromètres. Le nombre des îlots, très élevé, peut varier chez l'homme entre 200.000 et 2.300.000. Ils sont plus nombreux au niveau de la queue du pancréas comparativement au corps et à la tête. L'ensemble des îlots constitue 1% de la masse totale du pancréas (Fig. 41).

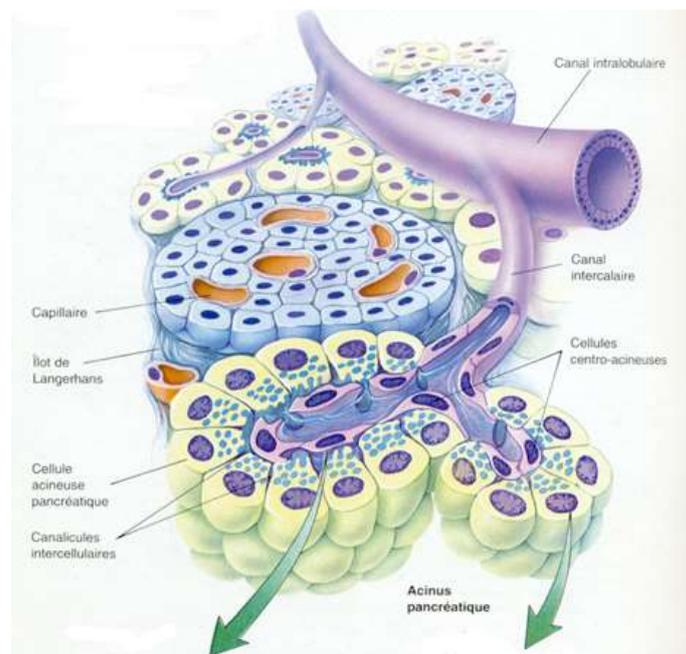


Fig. 41 : Aspect schématique des îlots de Langerhans au sein du pancréas exocrine (Poirier J., Ribadeau D. et al. Histologie moléculaire, 5ème édition, Masson 1997)

## 1- Organogenèse & Histogenèse

Le pancréas dérive d'une évagination de l'entoblaste de l'intestin. Si les cellules acineuses exocrine formeront l'essentiel de la masse du pancréas, de minuscules amas de cellules endocrines s'y développent. Au cours du développement, deux générations successives d'îlots se différencient. D'abord, les îlots primaires ou **îlots de Laguesse** prennent naissance à partir des parois des canaux excréteurs. Ils se forment entre le 3<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> mois de la vie fœtale et sont caractérisés par l'association de cellules endocrines à des cellules ganglionnaires réalisant des complexes neuro-insulaires. Au cours du 7<sup>ème</sup> mois ces îlots primaires dégèrent puis disparaissent.

En plus, des îlots secondaires ou **îlots de Langerhans** se différencient dès le 4<sup>ème</sup> mois de la vie fœtale. Ils prennent naissance à partir des parois des canaux excréteurs et des acini. Ces îlots cellulaires s'accompagnent d'un riche réseau capillaire. L'histogenèse des îlots se poursuit après la naissance.

## 2- Histologie & Histophysiologie

Les îlots de Langerhans apparaissent en MO sous forme de plages claires, rondes ou ovales constitués d'un lacis cellulaire anastomosé et d'un riche réseau de capillaires (Fig. 42). Les îlots sont entourés d'un fin réseau réticulinique.

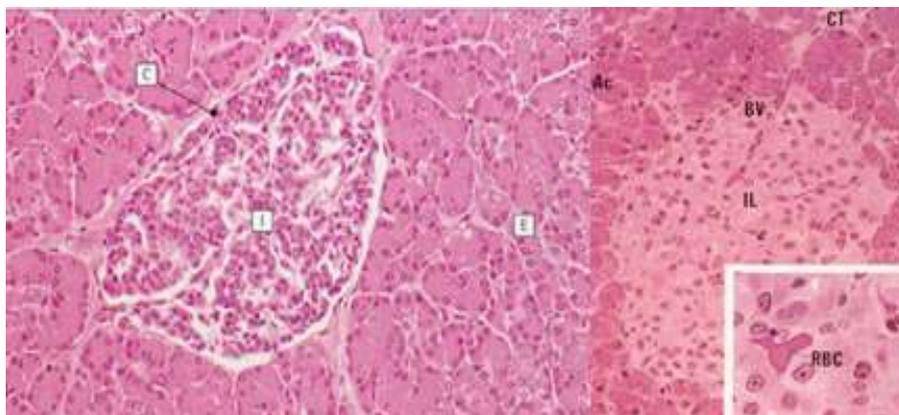


Fig. 42 : Aspect en microscopie optique de l'îlot de Langerhans  
(Stevens A. et Lowe J. Human histology, 2<sup>ème</sup> édition, Mosby 1997)

Les cellules présentent les caractéristiques des cellules endocrines à sécrétion protéique. Elles sont polyédriques. Leur noyau central est riche en eu chromatine et le nucléole est bien apparent (Fig. 43).

Leur cytoplasme paraît homogène, parce que les grains sont très petits. Les cellules sont en relation étroite avec des capillaires de type fenêtré. La cellule endocrine n'est séparée du capillaire que par une double membrane basale, l'une épithéliale, l'autre endothéliale. L'étude ultra structurale montre des organites développés en rapport avec les synthèses hormonales polypeptidiques, de nombreux micro filaments et microtubules en rapport avec le phénomène d'extrusion et des grains de sécrétion (Fig. 43). Certaines colorations, notamment celle de Gomori permettent de distinguer deux types cellulaires :

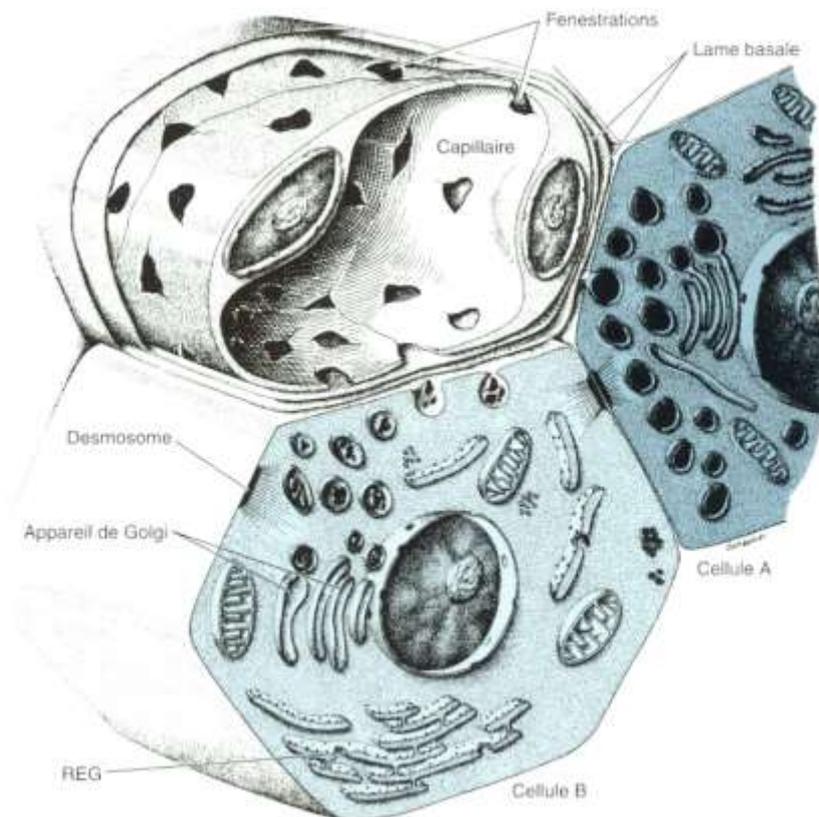


Fig. 43 : Aspect schématique ultra structural des cellules endocrines du pancréas  
(Junqueira L.C., Carneiro J. et Kelly R. Histologie, 2ème édition française, PICCIN 2001)

- **les cellules A ou  $\alpha$** , sécrétrices de glucagon qui représentent 15 à 20% de la population cellulaire.

- **les cellules B ou  $\beta$** , sécrétrices d'insuline qui représentent 60 à 80 % de la population cellulaire.

Les techniques immuno-histochimiques permettent de distinguer plusieurs autres types cellulaires à la base des hormones élaborées. En microscopie électronique, les cellules se reconnaissent uniquement à l'aspect de leurs grains (Fig. 44).

### **2-1-Cellules A**

En microscopie optique, les granules des cellules A ont une affinité élective pour les colorants acides et sont colorés en rouge.

En microscopie électronique, les grains des cellules A sont très denses et leur diamètre varie entre 190 et 310 nm (Fig. 44).

Les grains des cellules A contiennent le glucagon et sa préhormone, la glicentine.

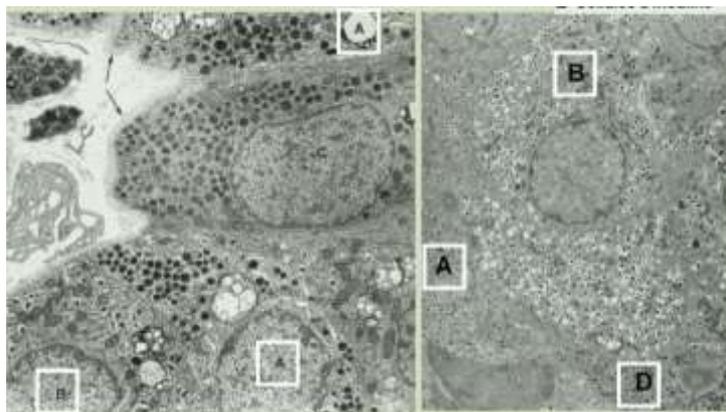


Fig. 44 : Cellules endocrines du pancréas en ME. A- cellules A/ B- cellules B (Mercier C. Ultrastructure cellulaire et tissulaire, Edition française, De Boek Université, 1995)

### **2-2-Cellules B**

En microscopie optique, les granules des cellules B sont sélectivement colorés en bleu. En microscopie électronique, les grains des cellules B ont un diamètre variant entre 225 et 375 nm. Ils contiennent une masse centrale très dense aux électrons, qui est séparée de la membrane par un large espace clair (Fig. 44). Ils peuvent être homogènes, de densité moyenne, ou même contenir un ou plusieurs cristaux denses. Les grains des cellules B contiennent de l'insuline (Fig. 45) et de l'amyline modulant la sécrétion

insulinique. Cependant l'insuline n'est pas stockée telle qu'elle est; elle forme un complexe avec le zinc, ce qui diminue sa solubilité et explique la formation occasionnelle de cristaux. Le rôle du zinc est d'assurer une plus grande stabilité aux complexes.

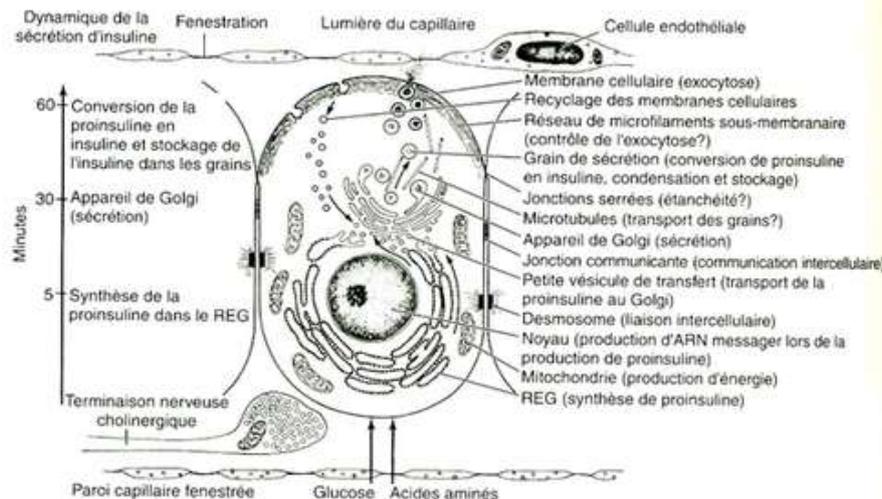


Fig. 45 : Histophysiologie de la synthèse d'insuline au niveau de la cellule B (Junqueira L.C., Carneiro J. et Kelly R. Histologie, 2ème édition française, PICCIN 2001)

### 2-3-Cellules D

Outre les cellules A et B, le pancréas endocrine comprend également des cellules D qui sécrètent la somatostatine. Leurs granules sont ronds et leur densité aux électrons est plus faible que celle des granules A et B.

### 2-4-Répartition des cellules

La répartition des cellules A, B et D au sein de l'îlot peut varier d'une espèce à l'autre. Dans beaucoup d'espèces, dont l'homme, les cellules A et D forment une couronne périphérique autour des cellules B (Fig. 46 et 47). La coexistence de ces trois types cellulaires dans les îlots laisse supposer qu'il existe entre eux une relation fonctionnelle. Il est, en effet, prouvé que la somatostatine inhibe la sécrétion d'insuline et de glucagon.

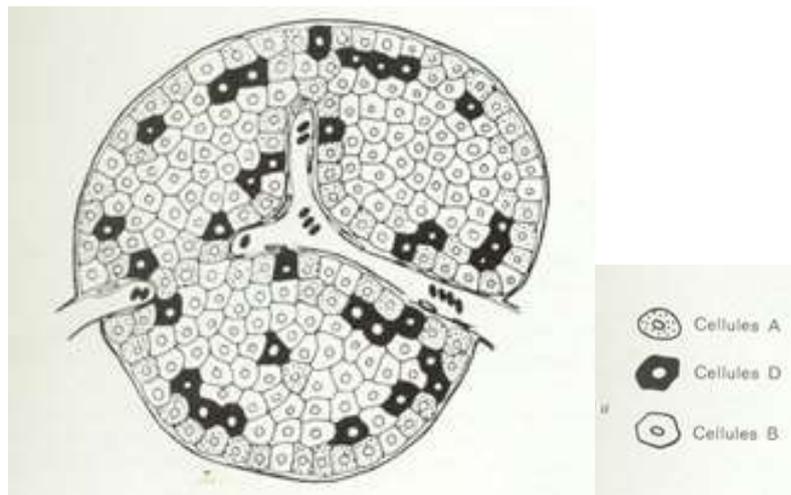


Fig. 46 : Distribution des cellules A et B au niveau de l'îlot de Langerhans  
(Coujard R., Poirier J. et Racadot J. Précis d'histologie humaine, Masson 1980)

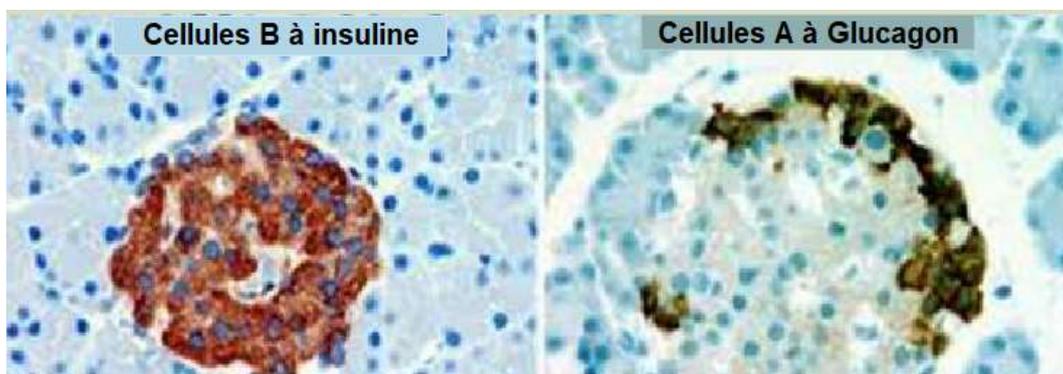


Fig. 47 : Distribution des cellules A et B au niveau de l'îlot de Langerhans vue par immunohistochimie  
(Microscope virtuel)

### **2-5-Autes cellules**

Outre les cellules A, B et D, au moins six autres types cellulaires ont été décrits dans le pancréas endocrine. Ces cellules ont été identifiées principalement par des techniques d'immunofluorescence. On peut citer :

- Les cellules PP, qui produisent le polypeptide pancréatique
- Les cellules S qui produisent la sécrétine
- Les cellules G sécrétant la gastrine
- Les cellules P sécrétant la bombésine
- Les cellules EC qui contiendraient des amines biogènes
- Les cellules DI etc...



# EPIPHYSE : GLANDE PINEALE

## OBJECTIFS EDUCATIONNELS DE LA LEÇON

1. Décrire les caractéristiques structurales de la glande pinéale
2. Décrire les caractéristiques histophysiologiques de la glande pinéale

## INTRODUCTION

L'épiphyse ou la glande pinéale est une petite glande neuroendocrine dont la fonction est encore à l'étude. Elle sécrète principalement à côté de plusieurs autres produits peptidiques et de nombreuses amines, une hormone aminée, la mélatonine ou 5-méthoxy-N-acétyl-sérotonine, synthétisée à partir de tryptophane qui se transforme en sérotonine. L'activité glandulaire suit un rythme circadien. Elle synthétise la sérotonine pendant la journée. Cette sérotonine se transforme la nuit en mélatonine libérée dans le sang. La concentration sanguine de la mélatonine qui oscille selon un cycle diurne quotidien avec un maximum vers le milieu de la nuit, a permis d'attribuer à la mélatonine le nom d'hormone du sommeil ou d'hormone de l'obscurité. Récemment, d'autres effets ont été attribués à la mélatonine, à savoir la régulation de la production de molécules de protection cellulaire notamment des molécules anti-oxydantes et détoxifiantes.

La mélatonine agit sur la régulation du développement et du fonctionnement des gonades. Elle induit une régression de celles-ci, en inhibant la sécrétion de la LH et de la FSH et en réduisant la sécrétion de la prolactine. La mélatonine a aussi un effet anti-MSH. L'épiphyse sécrète aussi d'autres substances aminées et de petites protéines dont les fonctions sont mal connues : elles interviendraient, entre autre, dans la régulation de la motricité et du sommeil.

Chez les mammifères, la lumière est perçue par les yeux et les stimuli qu'elle provoque aboutissent à l'hypothalamus et bloquent l'effet stimulant de «l'horloge biologique ». L'horloge biologique interne modulée par la lumière

règle la sécrétion de mélatonine en fonction d'un rythme circadien et d'un rythme saisonnier. En effet, le raccourcissement de la journée induit une augmentation de la sécrétion nocturne de la mélatonine, qui provoque la régression des organes génitaux, une modification du comportement sexuel et la mue saisonnière chez de nombreux animaux.

Chez l'homme, la régulation est plus complexe, mais la présence des rythmes circadien et saisonnier a été démontrée. Il semble que l'épiphyse permet l'adaptation aux variations de l'environnement et surtout aux changements des horaires. En vente libre, la mélatonine est utilisée pour les troubles du sommeil et pour ralentir le vieillissement. Des travaux sur son rôle dans la performance sportive sont en cours.

### 1-Mise en place anatomique

Chez l'homme, l'épiphyse ou glande pinéale est un petit organe conique. Elle mesure 7 à 10 mm de haut et 3 mm de diamètre. Elle pèse 100 à 200 mg.

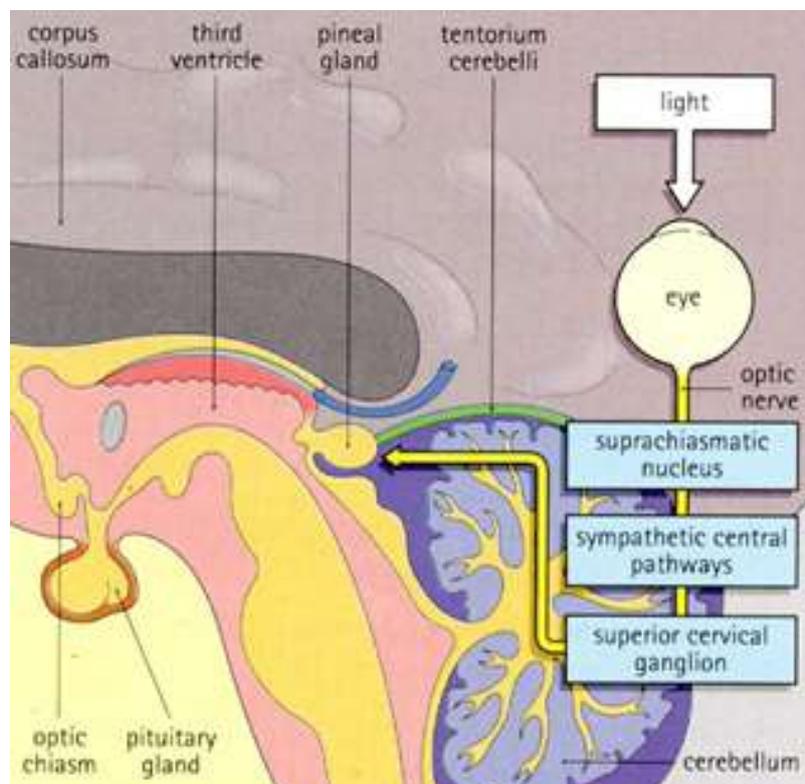


Fig. 48 : Localisation anatomique de la glande pinéale (Stevens A. et Lowe J. Human histology, 2ème édition, Mosby 1997)

C'est une évagination du diencephale, située dans le toit du troisième ventricule, sous la portion postérieure du corps calleux et dans la gouttière, formée par les tubercules quadrijumeaux antérieurs (Fig. 48). L'épiphyse reçoit indirectement des voies visuelles des influx relatifs à l'intensité et à la durée de la lumière du jour (rétine-noyau supra chiasmatique de l'hypothalamus-ganglion cervical supérieur-glande pinéale)

## 2-Histologie & Histophysiologie

### 2-1-Parenchyme épiphysaire

L'épiphyse a l'aspect d'une masse cellulaire compacte, enveloppée d'une fine capsule contenant des vaisseaux. La capsule est fibreuse, elle provient d'un épaissement de la pie-mère. Des septa s'en détachent et dissocient le parenchyme glandulaire en lobules incomplets ; Ces septa contiennent des fibres nerveuses et des vaisseaux (Fig. 49 et 50).

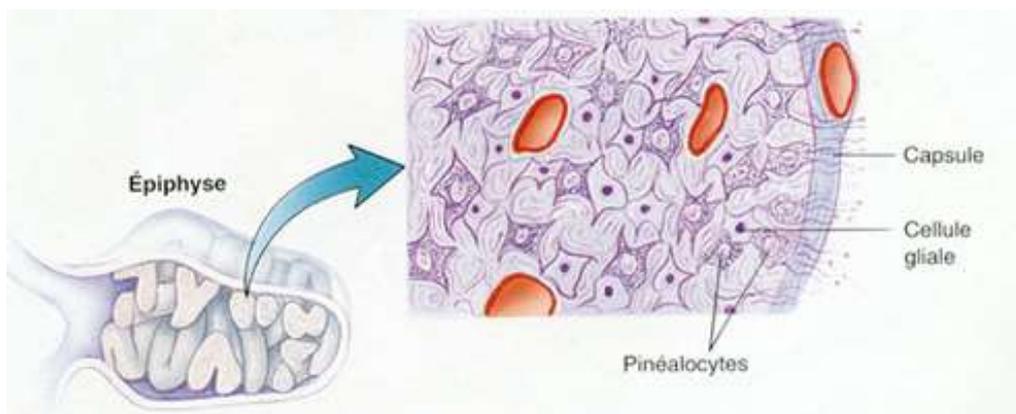


Fig. 49 : Aspect schématisé des lobules et du parenchyme de l'épiphyse (Poirier J., Ribadeau D. et al. Histologie moléculaire, 5ème édition, Masson 1997)

Le parenchyme de la glande de nature neuro-épithéliale est formé par des :

- Cellules glandulaires appelées pinéalocytes (cellules photo réceptrices modifiées)
- Cellules interstitielles disposées en cordons ou amas cellulaires d'allure épithéliale. Elles sont grêles et leur noyau est ovoïde. Leur cytoplasme émet de fins prolongements qui longent les cellules.
- Cellules gliales (astrocytes)
- Nombreuses fibres nerveuses non myélinisées (Fig. 51)

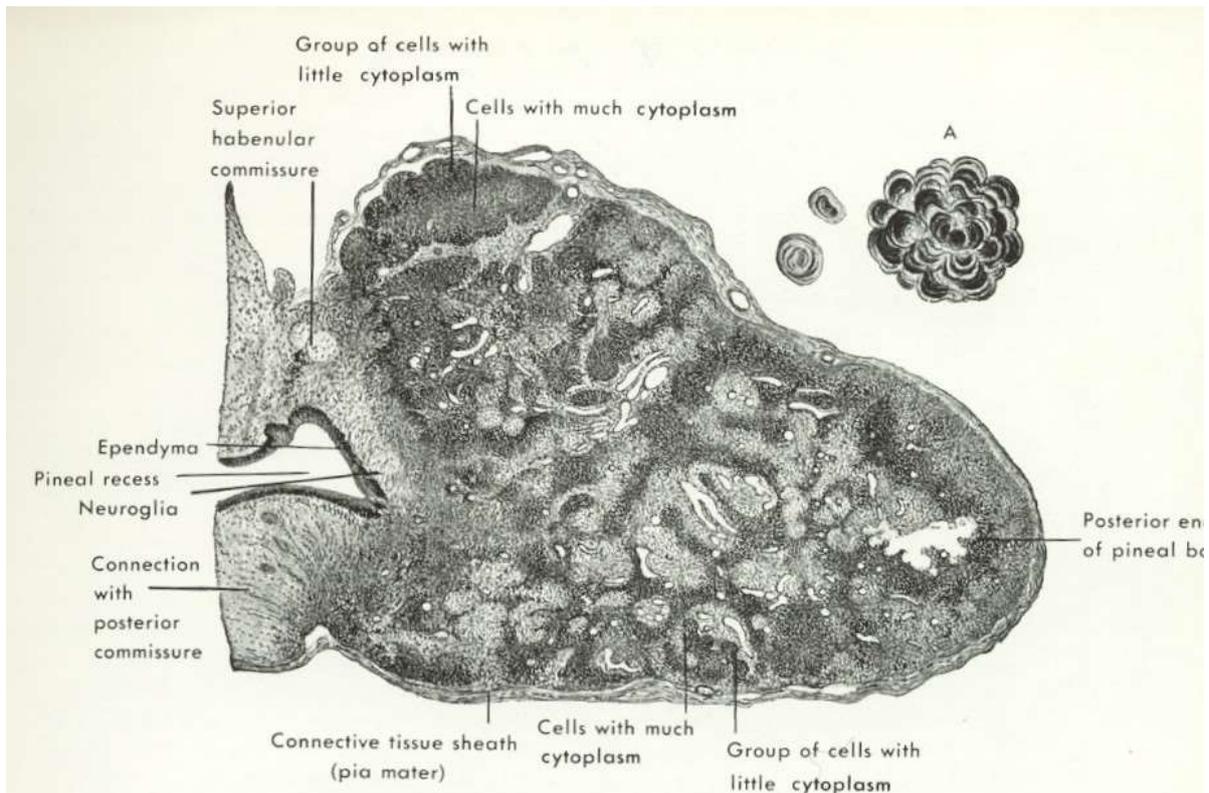
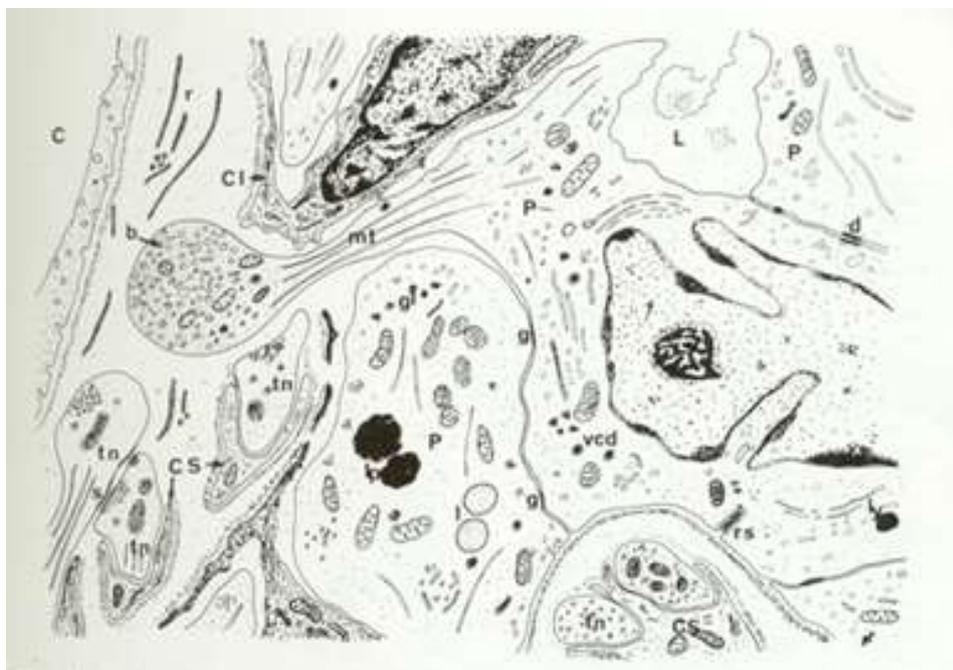


Fig. 50 : Coupe histologique de la glande pinéale vue en MO  
(Bloom W. et Fawcett D. A textbook of histology, 9ème édition, Saunders 1968)



- B : prolongement sécréteur
- C : capillaire
- CI : cellule interstitielle
- CS : cellule gliale
- p : sable pinéal
- P : pinéalocytes

Fig. 51 : Composantes du parenchyme pinéal en ME  
(Coujard R., Poirier J. et Racadot J. Précis d'histologie humaine, Masson 1980)

## **2-2-Cellules épiphysaires : les pinéaloctes**

Les pinéaloctes des mammifères dérivent directement des cellules photo réceptrices des animaux inférieurs. Elles possèdent deux prolongements cytoplasmiques qui se terminent au contact des capillaires.

Celui qui correspondait au prolongement photosensible est devenu atrophique et ne contient que des petites vésicules, de nombreuses mitochondries allongées et tassées les unes contre les autres et de nombreux microtubules.

Par contre l'autre prolongement s'est développé et est devenu neurosécréteur : son extrémité distale est remplie de vésicules ou de grains de sécrétion. Il contient parfois des gouttelettes lipidiques.

Le corps cellulaire est globuleux, le noyau est échancré et le cytoplasme abondant contient tous les organites nécessaires à une synthèse hormonale de type protéique.

On y trouve en outre la bandelette synaptique qui n'existe que dans un seul autre type cellulaire : le bâtonnet de la rétine. Elle est composée d'une association de microtubules entourés de petites vésicules.

## **2-3-Le sable pinéal : psammomes**

L'épiphyse humaine contient aussi des psammomes ou sable pinéal ou acervulus, masses arrondies ou polycycliques calcifiées en couches lamellaires et qui, colorées à l'hémalum-éosine-safran, ont une couleur rouge pourpre et à l'azan, une couleur bleu.

Le sable pinéal (Fig. 52) est formé par une matrice organique imprégnée de sels de calcium ou de magnésium. Ces calcifications apparaissent à la puberté ; leur nombre et leur taille augmentent avec l'âge. Leur origine et leur rôle sont inconnus.

Encore récemment, on utilisait ces calcifications comme repères en radiologie : leur déplacement latéral, visible sur une radiographie de face, est le signe d'un processus expansif localisé du côté opposé au déplacement.

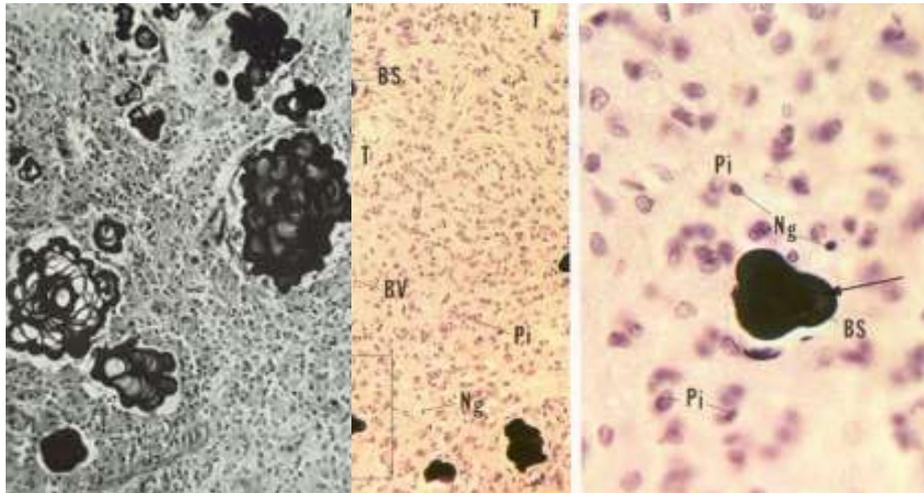


Fig. 52 : Le parenchyme et sable pinéal en microscopie optique  
(Bloom W. et Fawcett D. A text book of histology, 9ème édition, Saunders 1968 / Poirier J., Ribadeau D. et al. Histologie moléculaire, 5ème édition, Masson 1997)

# SYSTEME ENDOCRINIEN DIFFUS

## OBJECTIFS EDUCATIONNELS DE LA LEÇON

1. Reconnaître l'origine embryologique et les caractéristiques structurelles
2. Reconnaître les moyens histologiques de l'identification des endocrinocytes

## HISTORIQUE (A lire uniquement)

Dès 1902, Bayliss et Starling démontrent que, sous l'action du suc gastrique, la sécrétion pancréatique est déclenchée par une substance baptisée la sécrétine qui serait élaborée par la muqueuse duodénale, tissu qui ne répond pas aux critères classiques d'une glande endocrine.

En 1924, Masson note, au niveau de la sous muqueuse de l'appendice, la présence de quelques cellules argentaffines (qui réduisent les sels d'argent) ; il relève que ces cellules sont similaires aux cellules de Nicolas-Kultchitzky normalement présentes au niveau de l'épithélium des glandes de Lieberkühn. Il émet l'hypothèse que les tumeurs carcinoïdes de l'appendice se développeraient à partir de ces cellules argentaffines. Ces tumeurs, comme les cellules de Kultchitzky, élaborent la sérotonine.

En 1938 Feyrter, Slivi par d'autres auteurs, démontre que des cellules incluses au sein des structures épithéliales, d'aspect clair, argentaffines, existent en différents tissus et organes : tube digestif, canal excréteur pancréatique, thyroïde, vésicule biliaire, appareil respiratoire, appareil génital dans les deux sexes, appareil urinaire, glandes sudoripares et mammaires.

Ainsi est née la notion « d'organe épithélial endocrinien diffus » qui regroupe l'ensemble des cellules endocrines disséminées dans divers organes.

De nombreuses constatations en pathologie montrent notamment, que des tumeurs de type Carcinoïde peuvent apparaître en dehors du tube digestif.

## CARACTERISTIQUES ET MOYENS D'IDENTIFICATION

Les progrès réalisés en histochimie, en ultra structure, en biochimie et en immunohistochimie ont permis de démontrer la très grande diversité morphologique et fonctionnelle du système endocrinien diffus.

► Les cellules de ce système élaborent des hormones sous forme d'amines biogènes (surtout la sérotonine) ou de polypeptides.

► Les cellules sécrétant des hormones sous forme d'amines biogènes sont, pour la majorité, capables de capter des précurseurs aminés et de les décarboxyler ; elles ont été regroupées sous la dénomination de système APUD (Amine Precursor Uptake Decarboxylation) qui ne représente qu'une partie du système endocrinien diffus.

► Les sécrétions de ces cellules agissent soit à distance (endocrinie) soit locorégionalement (paracrinie). Ces hormones sont elles mêmes sous l'influence d'autres substances, avec des rétrocontrôles complexes qui ne sont élucidées qu'en partie. Par exemple, au niveau du système bronchique et même bronchiolaire, on note la présence au sein des structures épithéliales de revêtement des cellules endocrines isolées mais aussi de petits amas de cellules endocrines en relation avec des fibres nerveuses réalisant des complexes neuro- épithéliaux endocrines.

Les cellules faisant partie de ce système sont disséminées dans divers tissus et organes ; elles se présentent sous forme de cellules isolées ou regroupés en petits amas, habituellement difficiles à reconnaître avec les colorations usuelles. Pour mettre en évidence les cellules de ce système, on peut utiliser différentes techniques :

- Les techniques argentiques
- L'étude ultra structurale permet d'identifier ces cellules en mettant en évidence des grains sécrétoires limités par une membrane et à contenu souvent dense aux électrons. L'aspect et la taille de ces grains neuro-

sécrétoires sont variables selon les catégories cellulaires (de 100 à 800 nm)

- Les techniques immuno-histochimiques permettent d'identifier avec précision la plupart des cellules de ce système en utilisant des anticorps spécifiques dirigés contre différentes sécrétions hormonales

C'est ainsi, que les cellules adipeuses, les cellules auriculaires et plus anciennement les cellules thymiques, rénales, juxta-glomérulaires et épidermiques ont été mises en évidence et étudiées (Tableau I).

Tableau I : Quelques localisations de l'organisme autres que les principales glandes endocrines produisant des hormones (Elaine N. Marieb Katja Hoehn. Anatomie et Physiologie Humaines, adaptation de la 9<sup>ème</sup> édition américaine, Nouveaux Horizons [FMS : QS383])

SOURCE	HORMONES	COMPOSITION CHIMIQUE	FACTEUR DÉCLENCHANT	ORGANES CIBLÉS ET EFFETS
Tissu adipeux	Leptine	Peptide	Sécrétion proportionnelle aux lipides emmagasinés, stimulée par l'apport alimentaire	Encéphale : inhibe l'appétit; augmente la dépense énergétique.
Tissu adipeux	Résistine, adiponectine	Peptides	Résistine : sécrétion proportionnelle à la quantité de lipides emmagasinés Adiponectine : sécrétion inversement proportionnelle à la quantité de lipides emmagasinés	Tissu adipeux, muscles et foie; la résistine est un antagoniste de l'insuline et l'adiponectine la stimule.
Muqueuse gastro-intestinale				
▪ Estomac	Gastrine	Peptide	Sécrétion stimulée par les aliments	Estomac : déclenche la libération d'acide chlorhydrique (HCl).
▪ Estomac	Ghréline	Peptide	Sécrétion stimulée par le jeûne	Hypothalamus et hypophyse : stimule l'appétit et la libération de l'hormone de croissance (GH).
▪ Duo-dénum	Sécrétine	Peptide	Sécrétion stimulée par les aliments	Pancréas et foie : stimule la libération de suc riche en bicarbonate. Estomac : inhibe l'activité sécrétrice.
▪ Duo-dénum	Cholécystokinine (CCK)	Peptide	Sécrétion stimulée par les aliments	Pancréas : stimule la libération de suc riche en enzymes. Vésicule biliaire : stimule l'expulsion de la bile emmagasinée; muscle sphincter de l'ampoule hépatopancréatique : cause le relâchement qui permet à la bile et au suc pancréatique de se déverser dans le duodénum.



• Duodénum (et autres régions du tube digestif)	Incrétines (GIP, peptide insulino-tropique glucose-dépendant et GLP-1, peptide analogue au glucagon-1)	Peptide	Sécrétion en réponse à la présence de glucose dans la lumière intestinale	Pancréas: accroissent la libération glucose-dépendante d'insuline et inhibent celle du glucagon.
Cœur (oreillettes)	Facteur natriurétique auriculaire (FNA)	Peptide	Sécrétion stimulée par la dilatation des oreillettes (par suite de l'augmentation de la pression artérielle)	Reins: inhibe la réabsorption du Na <sup>+</sup> et la libération de rénine. Cortex surrénal: inhibe la sécrétion d'aldostérone; abaisse la pression artérielle.
Reins	Erythropoïétine (EPO)	Glycoprotéine	Sécrétion stimulée par l'hypoxie	Moelle osseuse rouge: stimule la production d'érythrocytes.
Squelette	Ostéocalcine	Peptide	Inconnu; l'insuline favorise son activation	Augmente la production d'insuline et la sensibilité à l'insuline.
Peau (cellules épidermiques)	Cholécalciférol (provitamine D <sub>3</sub> )	Stéroïde	Les reins le transforment en vitamine D <sub>3</sub> active (calcitriol) et la libèrent en réaction à la parathormone.	Intestin: stimule le transport actif du calcium alimentaire à travers la membrane plasmique des cellules de l'intestin grêle.
Thymus	Thymuline, thymopoïétines, thymosines	Peptides	Inconnu	Agissent surtout localement comme des hormones paracrines; contribuent au développement des lymphocytes T et à l'établissement de la réponse immunitaire.

# SYSTEME ADIPEUX ENDOCRINIEN

## OBJECTIFS EDUCATIONNELS DE LA LEÇON

1. Reconnaître les cellules endocrines du tissu adipeux
2. Reconnaître les caractéristiques de plasticité du tissu adipeux
3. Décrire le développement du tissu adipeux
4. Décrire les caractéristiques histophysiologiques du tissu adipeux

## INTRODUCTION

Le système adipeux est constitué de plusieurs dépôts sous-cutanés et viscéraux (Fig. 53) de tissus adipeux ayant des rôles métabolique, endocrine, régulateur de l'homéostasie et plastique.

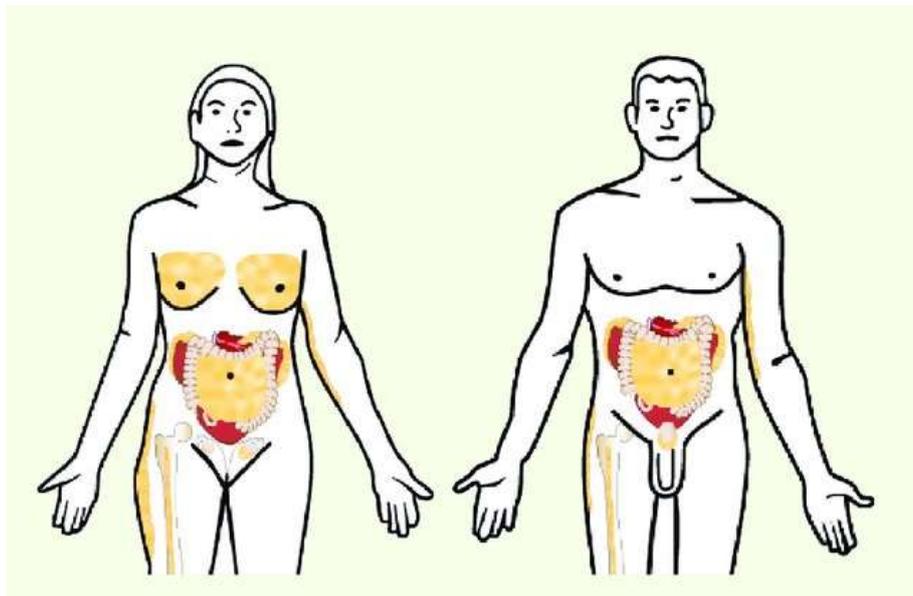


Fig. 53 : Répartition du tissu adipeux dans le corps humain selon le genre

Le tissu adipeux blanc, majoritairement composé d'adipocytes, est localisé en sous-cutané (avec une accumulation glutéo-fémorale chez la femme) et dans l'abdomen où il entoure les viscères (tissu adipeux viscéral). On retrouve aussi du tissu adipeux dans l'os, et également chez la femme au niveau mammaire et chez l'homme autour de la prostate. (médecine/sciences April 2014 30(4) :398-404. DOI : 10.1051/medsci/20143004013)

Le tissu adipeux est important quantitativement, puisque même chez une personne maigre, il peut atteindre 15 à 25% du poids total, et cette proportion peut s'élever jusqu'à 50% dans les cas d'obésité morbide. Qualitativement le tissu adipeux possède deux fonctions principales au sein de l'organisme. D'abord, il joue un rôle primordial dans le stockage et la libération des lipides, gérant ainsi les réserves énergétiques de l'organisme selon les besoins et les approvisionnements.

Deuxièmement, c'est un système endocrinien qui synthétise et sécrète des adipokines, qui peuvent agir au niveau local (par voie autocrine ou paracrine) ou systémique et influencer tous les autres organes impliqués dans la physiologie.

Le nombre croissant de facteurs sécrétés par le tissu adipeux décrits dans la littérature est le témoin du rôle endocrine jusque-là sous-estimé du tissu adipeux.

L'ensemble des sécrétions du tissu adipeux ou sécrétome adipeux est d'une grande complexité tant par la diversité des facteurs qui le constituent que par les différentes cellules le produisant. La majorité de ces molécules est sécrétée par les adipocytes mais aussi par les macrophages du tissu adipeux, ce qui peut expliquer que de nombreux facteurs exercent un effet pro inflammatoire responsable, au moins en partie, de l'inflammation de bas niveau du tissu adipeux décrite chez l'obèse.,

## **1- Histologie**

Le système adipeux est un tissu conjonctif spécialisé constitué d'une prédominante composante de cellules d'origine mésenchymateuse appelées adipocytes et adipoblastes. Ces cellules sont retenues dans une matrice de tissu conjonctif lâche riche en vaisseaux et en plusieurs autres cellules et composants tels que les lymphocytes, les macrophages, les fibroblastes, les cellules endothéliales et la matrice extracellulaire.

Dans les zones où ce système est principalement composé d'adipocytes blancs, il est appelé tissu adipeux blanc ou graisse blanche (Fig. 54) et là où

les adipocytes bruns sont prédominants, il est appelé tissu adipeux brun ou graisse brune.

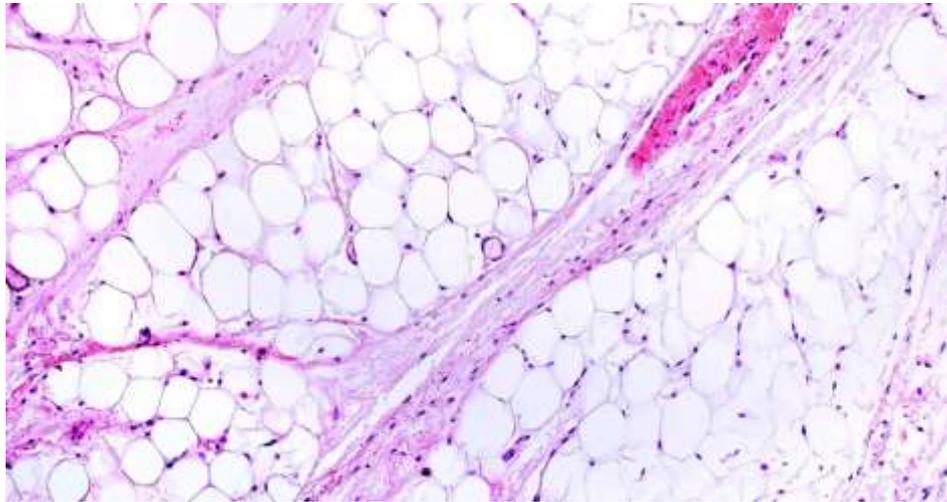


Fig. 54 : Aspect histologique des lobules de tissu adipeux blanc (Microscope virtuel)

**Les adipocytes blancs** se caractérisent par leur capacité à stocker les lipides sous la forme d'une grosse vacuole lipidique dans le cytoplasme (graisse uniloculaire) (Fig. 55). Le tissu adipeux blanc est le tissu le plus abondant de l'organisme.

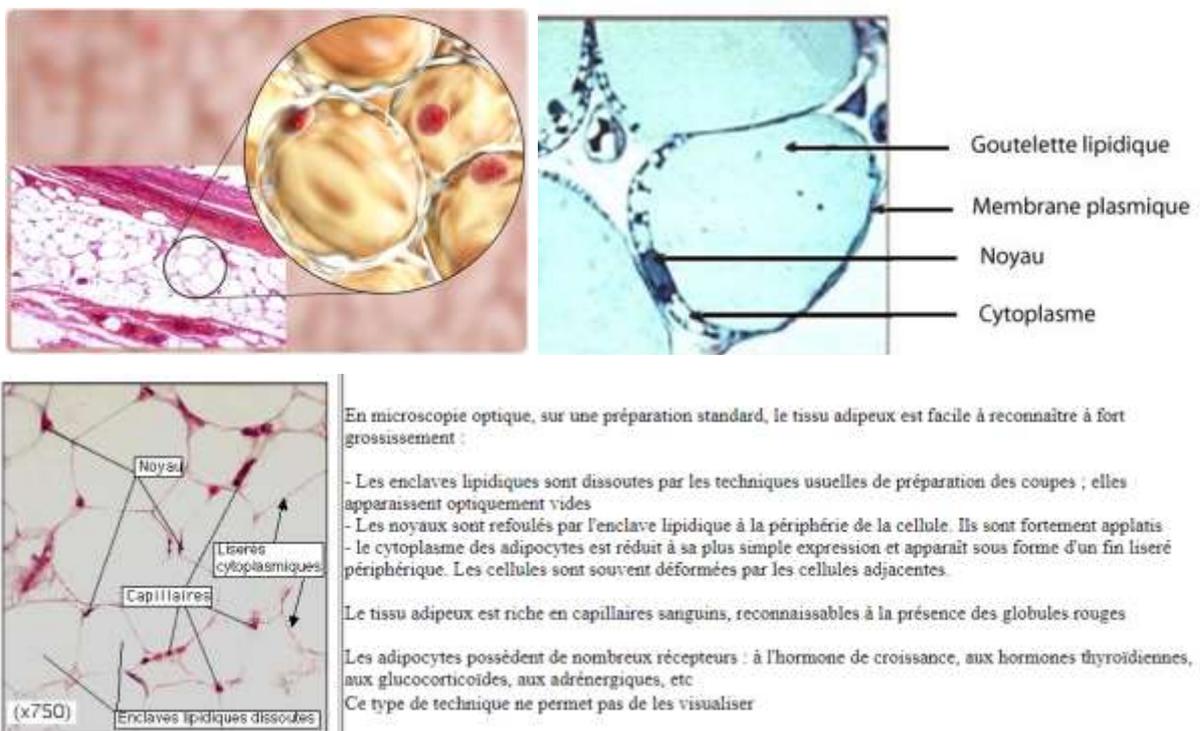


Fig. 55 : Aspect histologique des cellules uniloculaire du tissu adipeux blanc

**Les adipocytes bruns** sont caractérisés par la présence d'un contenu élevé de mitochondries et de plusieurs petites gouttelettes lipidiques dans le cytoplasme (cellules multiloculaires).

On pensait initialement que le tissu adipeux brun ne se trouvait que chez les petits mammifères, les animaux hibernants et les nouveau-nés. Cependant, il a été montré que le tissu adipeux brun fonctionnel est présent chez les adultes dans des sites limités, tels que la région inter scapulaire et le cou.

Etant donné la plasticité du tissu adipeux (voir plus loin), au sein de chacun des tissus adipeux, les adipocytes blancs et bruns matures ainsi que d'autres se différencient notamment par leur morphologie, la taille de leurs vacuoles ou vésicules lipidiques ainsi que leur richesse en mitochondries. D'autres critères de différenciation peuvent être utilisés, notamment à l'échelle moléculaire.

## 2- Histophysiologie

Le tissu adipeux blanc joue un rôle en tant que source d'énergie du corps, et agit également comme un important organe endocrinien sécrétant plusieurs adipokines, telles que la leptine et l'adiponectine.

Le tissu adipeux brun joue un rôle important dans la respiration découplée, via les protéines de découplage (UCP) présentes dans leurs mitochondries. Le tissu adipeux brun a également un emplacement central dans le corps pour la production de la chaleur (thermogenèse) et il est profondément lié à la promotion de la perte de poids. Les adipocytes bruns contiennent notamment un grand nombre de mitochondries, caractérisées par de nombreuses crêtes parallèles très développées, signant une activité respiratoire importante. L'expression spécifique dans les adipocytes bruns d'une protéine mitochondriale responsable de la production de chaleur, la protéine découplante UCP1 (uncoupling protein-1), représente une ultime signature phénotypique. UCP1 découple le fonctionnement de la chaîne respiratoire de celui de l'ATP synthase, ce qui induit une augmentation des processus oxydatifs et une production de chaleur, aux dépens de la synthèse d'ATP (Fig.

56 et 57). Cette activité découplante est inhibée par les nucléotides puriques di- et triphosphates, et activée par les AGL. La quantité de protéine UCP1 est contrôlée par des mécanismes transcriptionnels. Outre les hormones thyroïdiennes ou l'acide rétinolique, le système nerveux sympathique, et en particulier les catécholamines, jouent un rôle activateur fondamental.

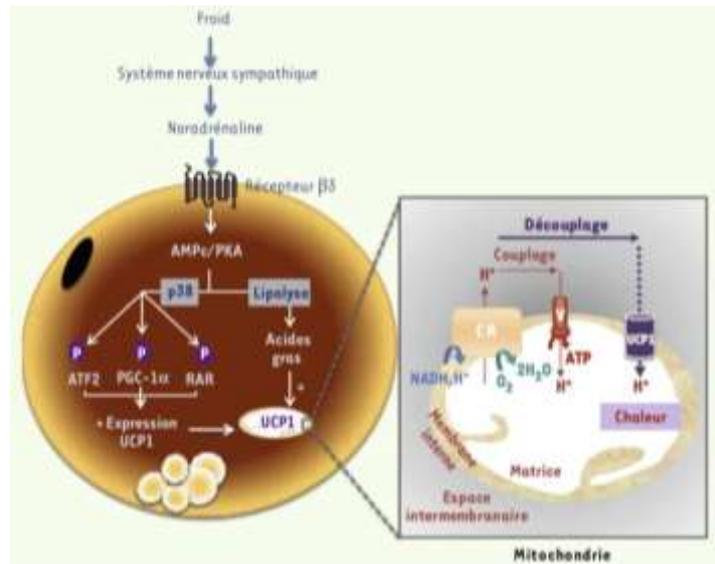


Fig. 56 : Régulation d'UCP1 par le système adrénergique dans les adipocytes bruns inter scapulaires (Med Sci (Paris) 2013 ; 29 : 729–735. <https://doi.org/10.1051/medsci/2013298011>)

La majorité des études se sont ainsi focalisées sur les processus oxydatifs des adipocytes bruns au détriment de ceux existant dans les adipocytes blancs, et ce bien que le potentiel oxydatif des mitochondries des adipocytes blancs soit loin d'être négligeable. Par ailleurs, si les adipocytes bruns sont métaboliquement plus actifs, ils sont présents en nombre bien plus faible que les adipocytes blancs.

### Plasticité du système adipeux

Les adipocytes blancs peuvent se différencier en adipocytes bruns dans le tissu adipeux blanc dans un processus appelé "beiging" ou processus de brunissement.

**Les adipocytes beiges** sont caractérisés par leur morphologie de gouttelettes lipidiques multiloculaires, un nombre élevé de mitochondries et l'expression

des gènes des adipocytes bruns (UCP-1, CIDEA, PGC1- $\alpha$ ). Les adipocytes bruns élevés dans le tissu adipeux blanc sont également identifiés comme **adipocytes brite (brown-in-white), beiges, bruns inductibles ou brown-like** (Fig. 57).

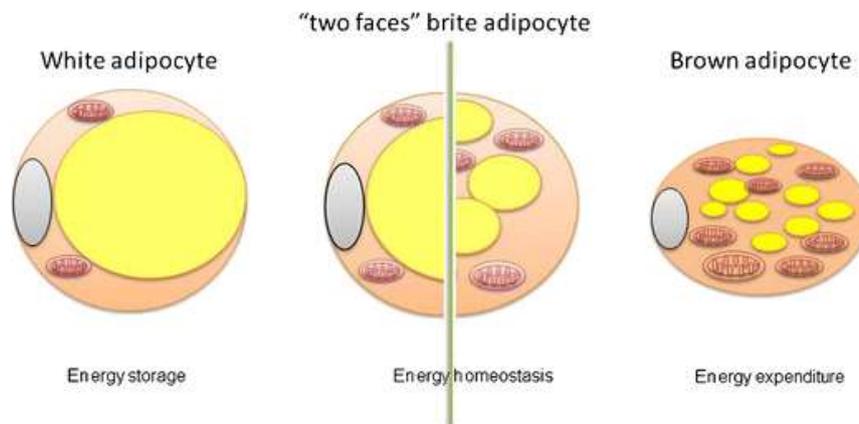
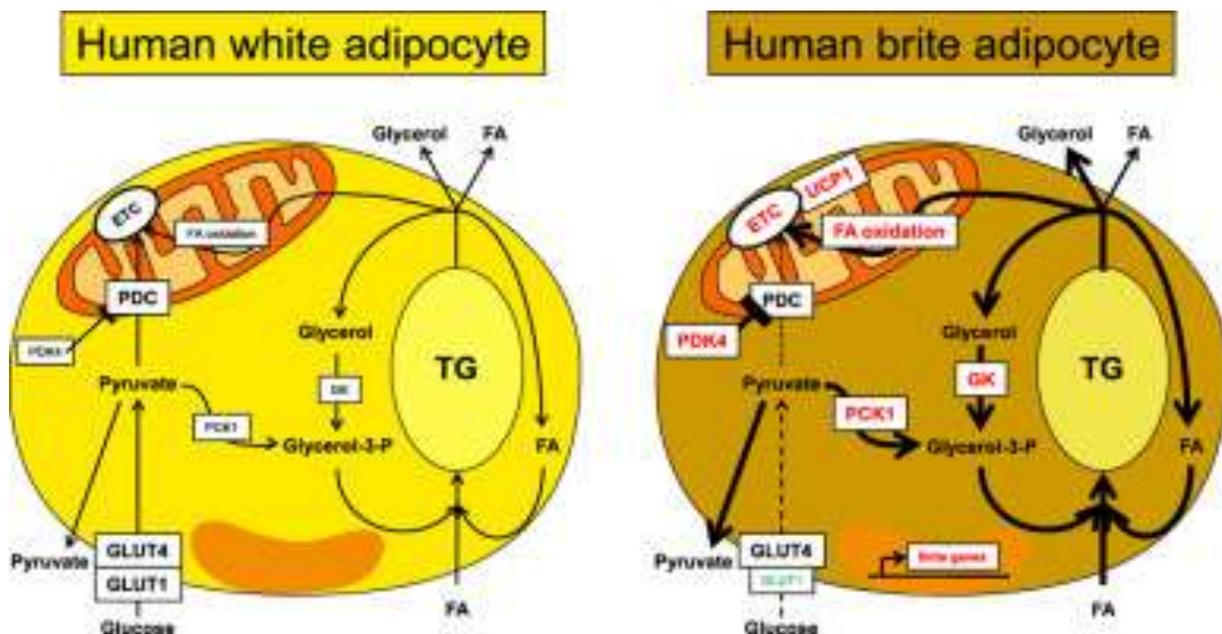


Fig. 57 : Le beiging des adipocytes

(Pflugers Arch - Eur J Physiol 2016. DOI 10.1007/s00424-016-1884-8)

Les adipocytes brite peuvent exprimer l'UCP-1 et naissent dans le tissu adipeux blanc en réponse à divers stimuli. Par exemple, les grands adipocytes blancs uniloculaires peuvent se différencier en adipocytes beiges en réponse au froid ou aux agonistes  $\beta$ 3-adrénergiques. Le profil thermogénique des adipocytes beiges est réversible (Fig. 58).



(Molecular Metabolism 2016. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.03.002>)

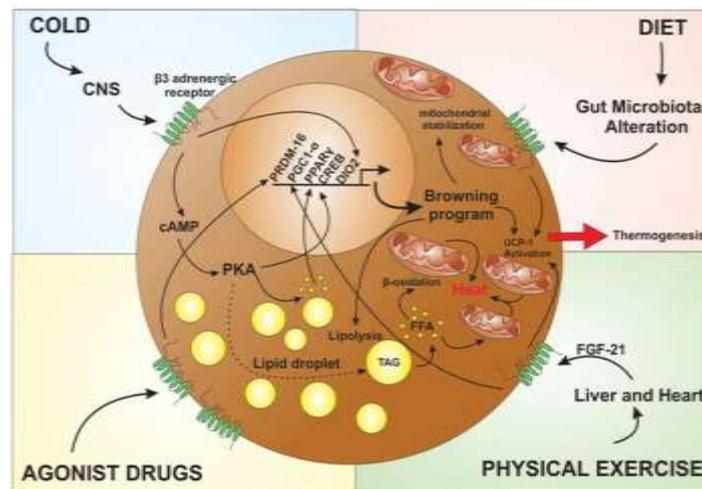


Fig. 58 : Adipocytes blanches et beiges et agents externes capables d'induire le processus de brunissement du tissu adipeux (Cells 2019. <https://doi.org/10.3390/cells8070662>)

De même que le froid, l'alimentation influence également le processus thermogénique par la production de métabolites par le microbiote intestinal qui vont agir à la fois indirectement, en agissant dans le foie, et directement dans les adipocytes en induisant l'activation de la protéine UCP1 dans les mitochondries. Le foie et le cœur agissent dans le processus qui est régulé par la pratique d'exercices physiques augmentant la libération du facteur de croissance des fibroblastes 21 (FGF-21), qui va réguler l'activité du gène PGC1. La potentialisation du processus thermogénique dans les adipocytes, caractérisant le processus de brunissement, peut être renforcée grâce à plusieurs médicaments agonistes

**Les adipocytes roses** sont des cellules alvéolaires sécrétant du lait qui peuvent provenir de la trans-différenciation des adipocytes blancs pendant la grossesse et la lactation. Ces cellules sont caractérisées par d'abondantes gouttelettes lipidiques cytoplasmiques, une surface apicale avec des microvillosités, un noyau rond et large situé au centre, un réticulum endoplasmique rugueux développé, un complexe de Golgi et des granules contenant du lait. Comme l'organe adipeux acquiert une couleur rose pendant la grossesse et la lactation, ces cellules épithéliales glandulaires ont été nommées adipocytes roses. Des preuves ont étayé l'hypothèse d'une trans-

différenciation du blanc au rose, du rose au brun et d'une conversion réversible du brun en cellules myoépithéliales, démontrant une fois de plus l'intense plasticité caractéristique de l'organe adipeux.

Les différences morphologiques entre les adipocytes blancs, bruns, beiges et roses sont résumées dans la Fig. 59.

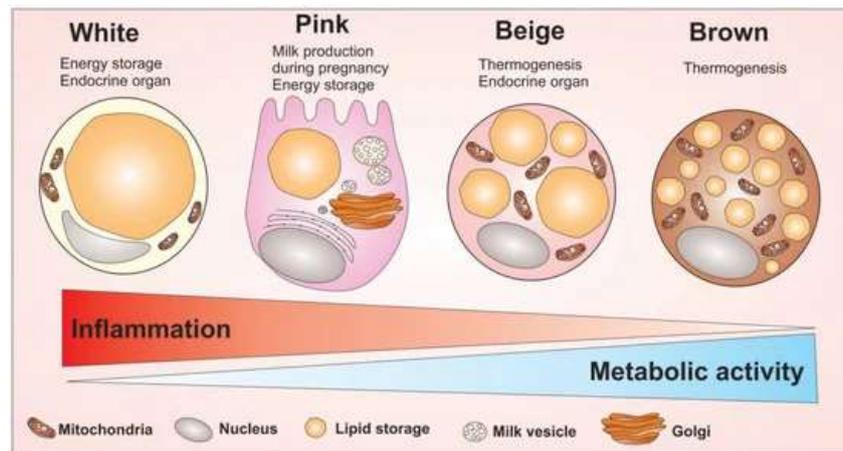


Fig. 59 : Cellules adipocytaires et leurs principales différences morphologiques et d'activité cellulaire.

Les adipocytes sont divisés en quatre types de cellules qui présentent des caractéristiques morphologiques et fonctionnelles différentes : les adipocytes blancs, roses, beiges et bruns.

(Cells 2019. <https://doi.org/10.3390/cells8070662>)

L'adipocyte blanc est décrit comme une cellule ayant une grande capacité de stockage d'énergie, un profil pro-inflammatoire élevé, capable de produire plusieurs adipokines liées à la modulation de l'inflammation.

L'adipocyte rose est décrit comme une cellule ayant également un grand potentiel de stockage d'énergie. Cependant, cette cellule a une activité métabolique plus élevée par rapport aux adipocytes blancs, mais une faible capacité à réguler l'inflammation, par rapport aux adipocytes blancs.

Contrairement aux adipocytes blancs, l'adipocyte brun agit pour maintenir la température corporelle grâce à sa grande quantité de mitochondries enrichies en protéine UCP1. Les adipocytes bruns présentent de petites gouttelettes de graisse réparties dans toute la cellule et ont une activité métabolique élevée.

Entre les deux extrêmes que sont l'adipocyte blanc et l'adipocyte brun, on trouve l'adipocyte beige. L'adipocyte beige a la capacité de produire de la chaleur en raison du nombre élevé de mitochondries, avec l'activité métabolique la plus élevée parmi les quatre types d'adipocytes.

### 3- Embryologie

#### 3-1- Origine développementale

Les adipocytes blancs auraient pour origine un précurseur présent dans la paroi vasculaire des capillaires, lui-même provenant d'un progéniteur mésodermique commun aux cellules endothéliales. Les adipocytes bruns « classiques », dériveraient quant à eux de précurseurs myogéniques exprimant le facteur de transcription Myf5 (myogenic factor 5) et présents dans le dermomyotome (Fig. 60). Cette origine développementale commune entre les cellules musculaires squelettiques et les adipocytes bruns est confortée par des études d'expression génique à grande échelle qui ont mis en évidence de fortes similitudes entre les deux types cellulaires. Le coactivateur transcriptionnel PRDM16 orienterait le devenir du précurseur commun en favorisant la différenciation en adipocyte brun tout en limitant celle en myoblaste.

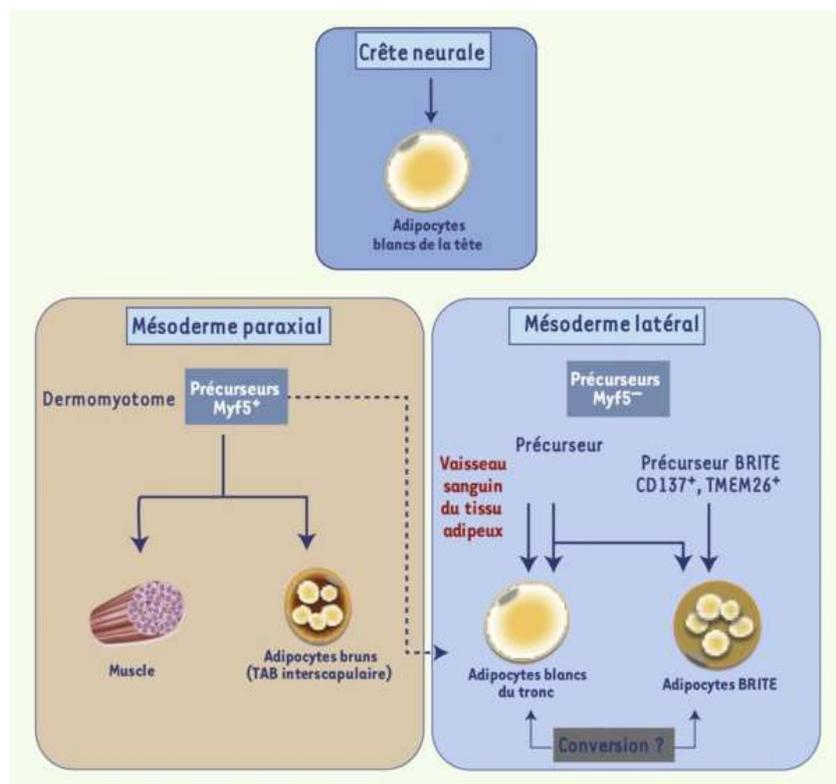


Fig. 60 : Origine développementale des différents adipocytes.

(Med Sci (Paris) 2013. <https://doi.org/10.1051/medsci/2013298011>)

Selon d'autres auteurs, le tissu adipeux brun se développe plus tôt que le tissu adipeux blanc au cours de l'embryogenèse (dès le 9<sup>ème</sup> jour et demi) et les adipocytes bruns naissent du dermomyotome central au cours du développement embryonnaire en partageant leur origine avec les cellules musculaires squelettiques, les cellules dermiques et une sous-population d'adipocytes blancs. Bien que Myf5 ait été initialement signalé comme un marqueur spécifique des précurseurs qui donnent naissance aux adipocytes bruns et aux cellules musculaires, des études récentes chez la souris ont montré que les précurseurs positifs pour Myf5 donnent également naissance aux adipocytes blancs dans les dépôts antérieurs/dorsaux, ce qui indique que Myf5 est plutôt un marqueur de la position des cellules.

Si les adipocytes bruns classiques (présents dans le tissu adipeux interscapulaire) possèdent des origines communes avec les cellules musculaires squelettiques et proviennent d'un précurseur bipotent Myf5+, les adipocytes blancs présents dans les dépôts adipeux blancs proviennent de précurseurs Myf5-.

Concernant les adipocytes blancs, on distingue au moins deux origines développementales différentes : la crête neurale pour les adipocytes de la tête, et le mésoderme latéral pour les adipocytes du tronc. Certaines cellules endothéliales présentes dans les capillaires des tissus adipeux seraient à l'origine des adipocytes blancs. Alors qu'il existerait un pool de progéniteurs spécifiques pour les adipocytes blancs (TMEM26+, CD137+), certaines études ont montré l'existence de progéniteurs bipotents des adipocytes blancs et brite. Ce schéma est en perpétuelle évolution ; un article récent vient en effet de démontrer que certains adipocytes blancs dériveraient de progéniteurs Myf5+.

### **3-2- Différenciation adipocytaire (adipogenèse)**

Pendant la différenciation adipocytaire, l'acquisition du phénotype adipocytaire est caractérisée par des changements chronologiques dans l'expression de nombreux gènes. Cela se reflète par l'apparition de marqueurs précoces,

intermédiaires et tardifs d'ARNm ou de protéines, et par l'accumulation de triglycérides. Ces changements sont principalement transcriptionnels. Les changements dans l'expression de gènes pendant les phases précoces et tardives de la différenciation adipocytaires ont été principalement caractérisées en utilisant des lignées cellulaires de préadipocytes. Les principales étapes de la différenciation adipocytaire sont présentées sur la Fig. 61. Les préadipocytes ne peuvent progresser dans la différenciation que s'ils subissent une phase d'expansion clonale, qui correspond à plusieurs cycles de mitoses post confluentes (Fig. 62).

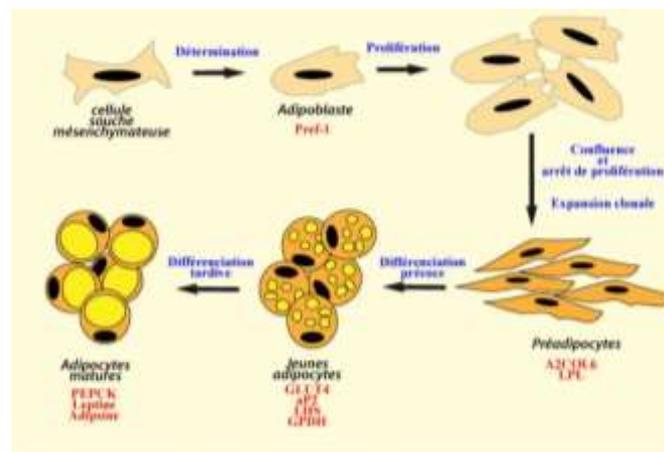


Fig. 61 : Détermination et différenciation adipocytaire (adipogenèse) (Understanding adipocyte differentiation. (Physiol Rev. 1998. doi:10.1152/physrev.1998.78.3.783)

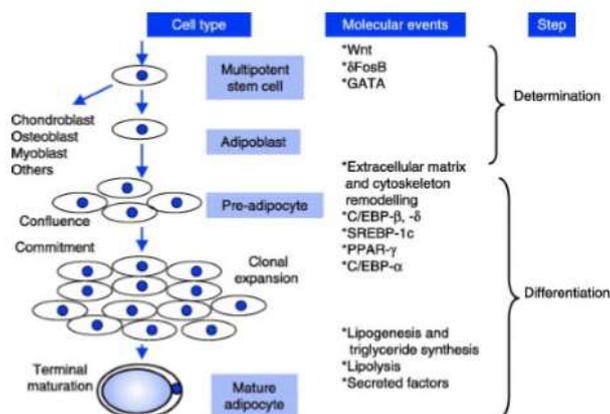


Fig. 62 : Expansion clonale des préadipocytes (adipogenèse) (Fève B. Adipogenesis: cellular and molecular aspects. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2005. doi:10.1016/j.beem.2005.07.007)

Lors de la différenciation adipocytaire, les cellules passent d'un phénotype fibroblastique allongé à une cellule de forme sphérique, et des changements drastiques sont observés dans la morphologie cellulaire, les éléments du cytosquelette et les composants de la matrice extracellulaire. Lors de la phase terminale de différenciation, les adipocytes acquièrent leur sensibilité à l'insuline (Fig. 63). L'activité, la protéine et l'ARNm des enzymes impliqués dans le métabolisme des triglycérides augmentent de 10 à 100 fois. Les transporteurs au glucose (GLUT4) et à l'insuline, ainsi que la sensibilité à l'insuline augmentent. D'autres gènes spécifiques de l'adipocyte voient leur expression augmenter comme la perilipine, l'adipsine et la leptine, etc...

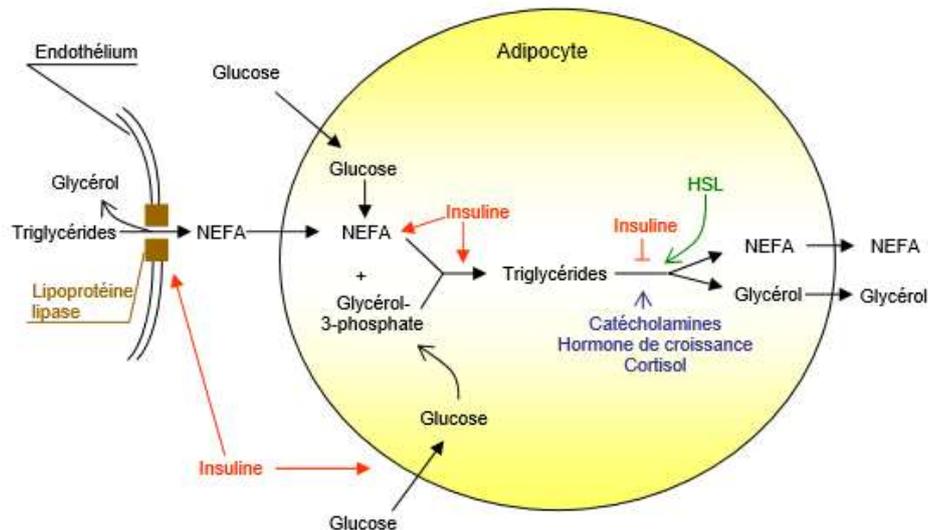


Fig. 63 : Représentation de la lipolyse et de la lipogénèse dans l'adipocyte (<https://www.appk.gr/wp-content/uploads/2019/.pdf>)

#### 4- Hormonogénèse

Les adipocytes ont acquis au cours de la dernière décennie le statut de cellules sécrétrices, synthétisant et libérant un grand nombre de molécules de nature peptidique comme non peptidique. Ce tissu n'est aujourd'hui plus considéré comme un simple tissu de stockage des lipides, mais comme un organe actif dont la fonction sécrétoire est capable d'agir sur les organes centraux et périphériques et sur la physiologie de l'organisme.



Cette capacité sécrétoire s'ajoute à celle déjà bien établie d'accumuler et de mobiliser les triglycérides, les rétinoïdes et le cholestérol. En effet, parmi les molécules sécrétées par le tissu adipeux il existe de nombreux lipides. Le tissu adipeux de par sa fonction de stockage contient la majorité des acides gras et du cholestérol libre non estérifié dans l'organisme. La mobilisation des substrats énergétiques du tissu adipeux, les triglycérides, par le processus de lipolyse permet la libération d'acides gras, principalement du palmitate et de l'oléate.

Cependant le tissu adipeux est aussi capable de produire et de sécréter des lipides bioactifs permettant une communication intercellulaire. Le terme «**lipokine** », permettant de regrouper ces molécules, est apparu en 2008 dans la littérature lors de la mise en évidence de la sécrétion et des effets du C16:1n7palmitoleate.

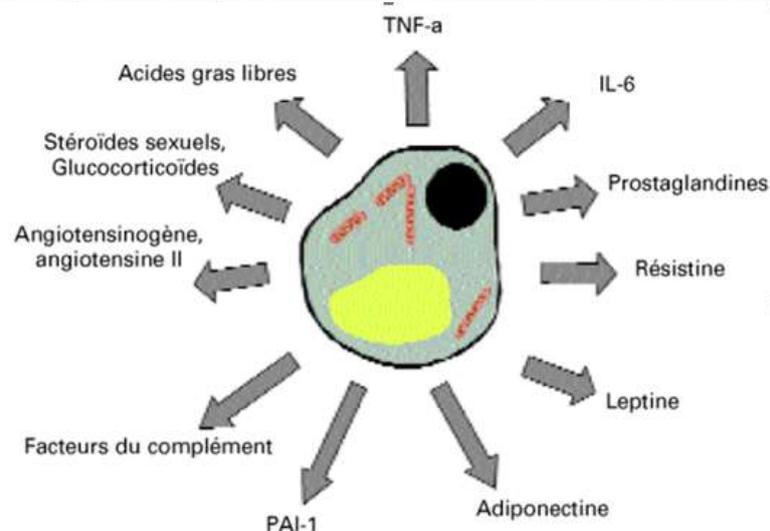
Ensuite, les facteurs protéiques sécrétés par le tissu adipeux sont regroupés sous le terme «**adipokine**» qui a remplacé l'appellation «adipocytokine» suggérant à tort que ces facteurs sont nécessairement des cytokines, c'est-à-dire des facteurs agissant sur le système immunitaire. Certains auteurs définissent les adipokines comme «toute protéine sécrétée par les adipocytes blancs » excluant donc les facteurs produits par les autres types cellulaires de la fraction stroma-vasculaire du tissu adipeux dont les macrophages.

Considérer le tissu adipeux comme un organe endocrine, contesté par beaucoup d'auteurs, requiert l'existence de régulations de sa fonction sécrétoire. Il a été démontré, en effet des mécanismes de rétrocontrôle entre le tissu adipeux et les tissus ciblés par ces sécrétions. Ainsi, les sécrétions du tissu adipeux sont capables d'agir au niveau du système nerveux central qui possède lui-même certaines terminaisons sympathiques contrôlant la masse adipeuse. Il semble aussi que le pancréas puisse lui aussi être impliqué dans un mécanisme de rétrocontrôle. L'insuline sécrétée par les cellules  $\beta$  stimule au niveau du tissu adipeux la sécrétion d'apeline qui à son tour est capable

d'inhiber la sécrétion d'insuline. Le muscle, qui est lui aussi une cible des adipokines et lipokines, sécrète des facteurs appelés myokines, telles que la myostatine, l'IL-6, l'IL-7, l'IL-8 et l'IL-15, susceptibles d'entraîner un rétrocontrôle sur le tissu adipeux (Tableau II). Il pourrait notamment s'agir d'un rétrocontrôle positif, notamment grâce à l'IL-6 capable d'amplifier l'état d'inflammation de bas niveau observé chez l'obèse (Fig. 64 et 65).

Tableau II : Quelques facteurs sécrétés par le tissu adipeux (<https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article28>)

Nom	Expression	Principales fonctions
Leptine	Adipocytes	Hormone, reflet de la masse adipeuse Signal de satiété par effet direct sur l'hypothalamus Stimule la lipolyse, inhibe la lipogénèse, stimule l'oxydation des AG
Adiponectine	Adipocytes	Hormone insulino-sensible Stimule l'oxydation des AG Action anti-inflammatoire
Adipsine	Adipocytes	Composante du complément Stimule le stockage de TG, inhibe la lipolyse
Pref-1	Préadipocytes	Inhibe l'adipogénèse Sa surexpression dans le TA affecte la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline
TNF $\alpha$	Macrophages	Cytokine pro-inflammatoire Induit l'insulino-résistance Augmente la lipolyse dans les adipocytes
IL-6	Adipocytes	Cytokine pro-inflammatoire Diminue les voies de signalisation de la leptine et de l'insuline
TGF $\beta$	Adipocytes/ Macrophages	Facteur de croissance, adipokine anti-inflammatoire Effet sur la prolifération, la différenciation et l'apoptose Expression augmentée au cours de l'obésité
MCP1	Adipocytes/ Macrophages	Chémokine anti-inflammatoire Recrute les macrophages sur les sites inflammatoires Augmente la lipolyse et la sécrétion de leptine
PAI1	Adipocytes	Protéines vasculaires, puissant inhibiteur du système fibrinolytique Lié au développement de l'insulino-résistance Niveaux circulants augmentés en cas d'obésité



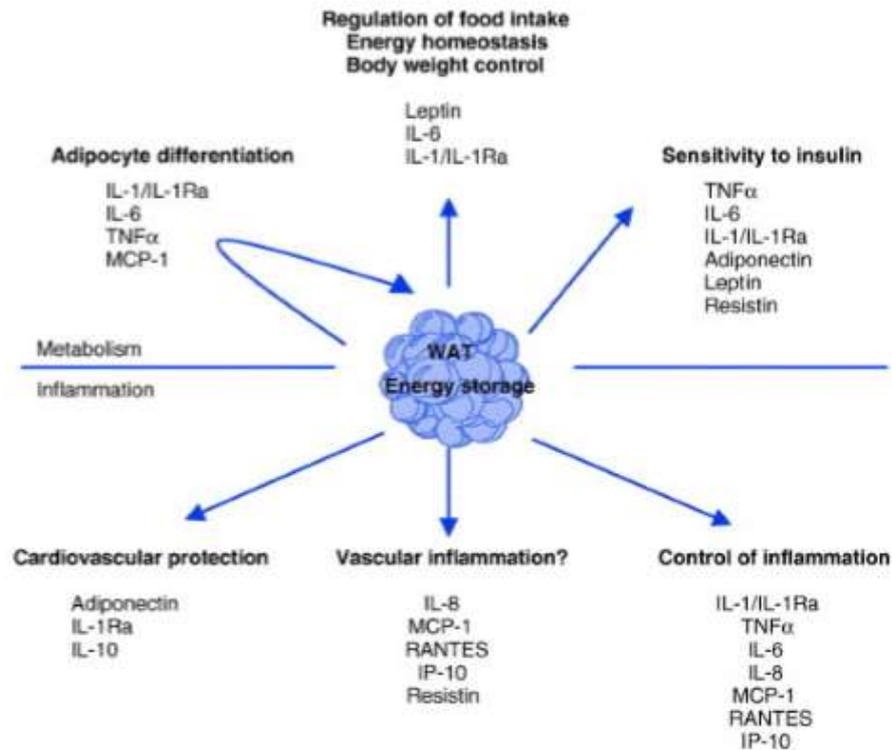


Fig. 64 : Le tissu adipeux blanc est un organe sécréteur hautement actif

(Adipose tissue: a regulator of inflammation. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2005.

<https://doi.org/10.1016/j.beem.2005.07.009>).

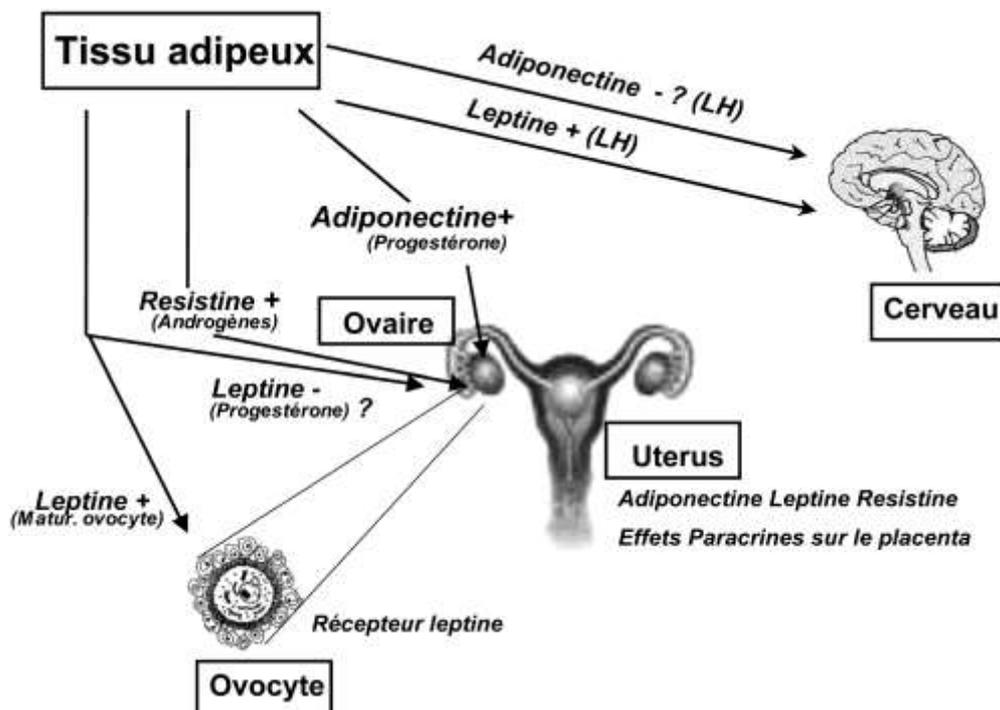


Fig. 65 : Schéma des principaux effets biologiques des adipokines sur différents compartiments de la reproduction chez la femme (Tissu adipeux, nutrition et reproduction : quel lien ? Bull. Acad. Natle Méd., 2008)

# ORGANES ENDOCRINIENS DES KINES

## OBJECTIFS EDUCATIONNELS DE LA LEÇON

1. Reconnaître les nouvelles cellules endocrines de l'organisme et les organes responsables de la sécrétion des kines
2. Reconnaître les principaux organokines par organe

## 1- TISSU MUSCULAIRE SQUELETTIQUE : ORGANE ENDOCRINIEN DES MYOKINES

L'identification du muscle en tant qu'organe sécréteur a commencé avec la découverte de l'IL-6 dérivé du muscle en 2000 et la définition ultérieure des myokines en 2003, et a conduit par la suite, grâce au travail de nombreux groupes de recherche, à l'identification de centaines de myokines.

Reconnu comme un organe endocrinien, le muscle squelettique sécrète ainsi un ensemble de cytokines et de protéines appelées myokines, synthétisées et sécrétées par les myocytes ou les fibres musculaires en réponse à la contraction musculaire. C'est l'exercice physique qui stimule la libération des myokines à fonction endocrine mais aussi autocrine et paracrine.

**Les myokines produites par le muscle squelettique en réponse à l'exercice physique, permet un dialogue entre le muscle et d'autres organes, y compris le cerveau, le tissu adipeux, les os, le foie, l'intestin, le pancréas, le lit vasculaire et la peau, ainsi que la communication au sein du muscle lui-même. Bien que seules quelques myokines aient été affectées à une fonction spécifique chez l'homme, il a été identifié que les rôles biologiques des myokines comprennent des effets sur, par exemple, la cognition, le métabolisme des lipides et du glucose, le brunissement de la graisse blanche, la formation osseuse, la fonction des cellules endothéliales, hypertrophie, structure de la peau et croissance tumorale (Fig. 66).**

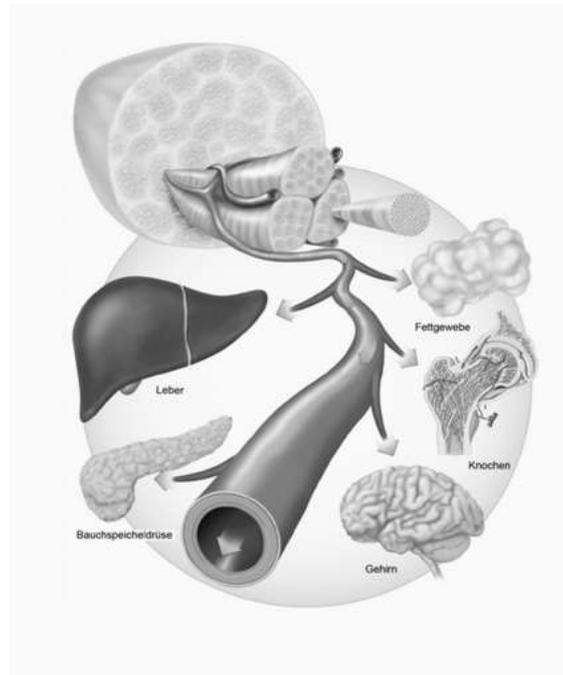


Fig. 66 : Schéma des effets biologiques des myokines sur différents organes (Muskelkraft – Eine starke Medizin, Dr med. Martin Weiß, 2019, 256 pages, ISBN 978-3-95883-398-2, Lüchow Verlag)

De nos jours, il existe des preuves convaincantes que les facteurs sécrétés par le muscle squelettique agissent comme des médiateurs de signalisation endocriniens et sont impliqués dans les effets bénéfiques de l'exercice sur ***presque tous les types de cellules et d'organes***. En effet, l'ensemble du sécrétome du muscle squelettique en exercice n'a pas encore été décrit. Ainsi, de nouveaux composants, y compris des métabolites, des lipides et des molécules d'ARN, ajouteront des niveaux de régulation supplémentaires à la communication croisée entre les organes (système endocrine).

Des preuves expérimentales de la production et de la sécrétion de plusieurs cytokines induites par l'exercice dans le muscle humain, sont fournies notamment pour IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, CC-chemokine ligand (CCL)2, l'antagoniste du récepteur IL-1, la calprotectine S100A9 et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), avec des concentrations accrues de liquide interstitiel dans le muscle squelettique après l'exercice ou une libération nette du muscle squelettique mesurée par les différences artérielles-veineuses (Fig. 67).

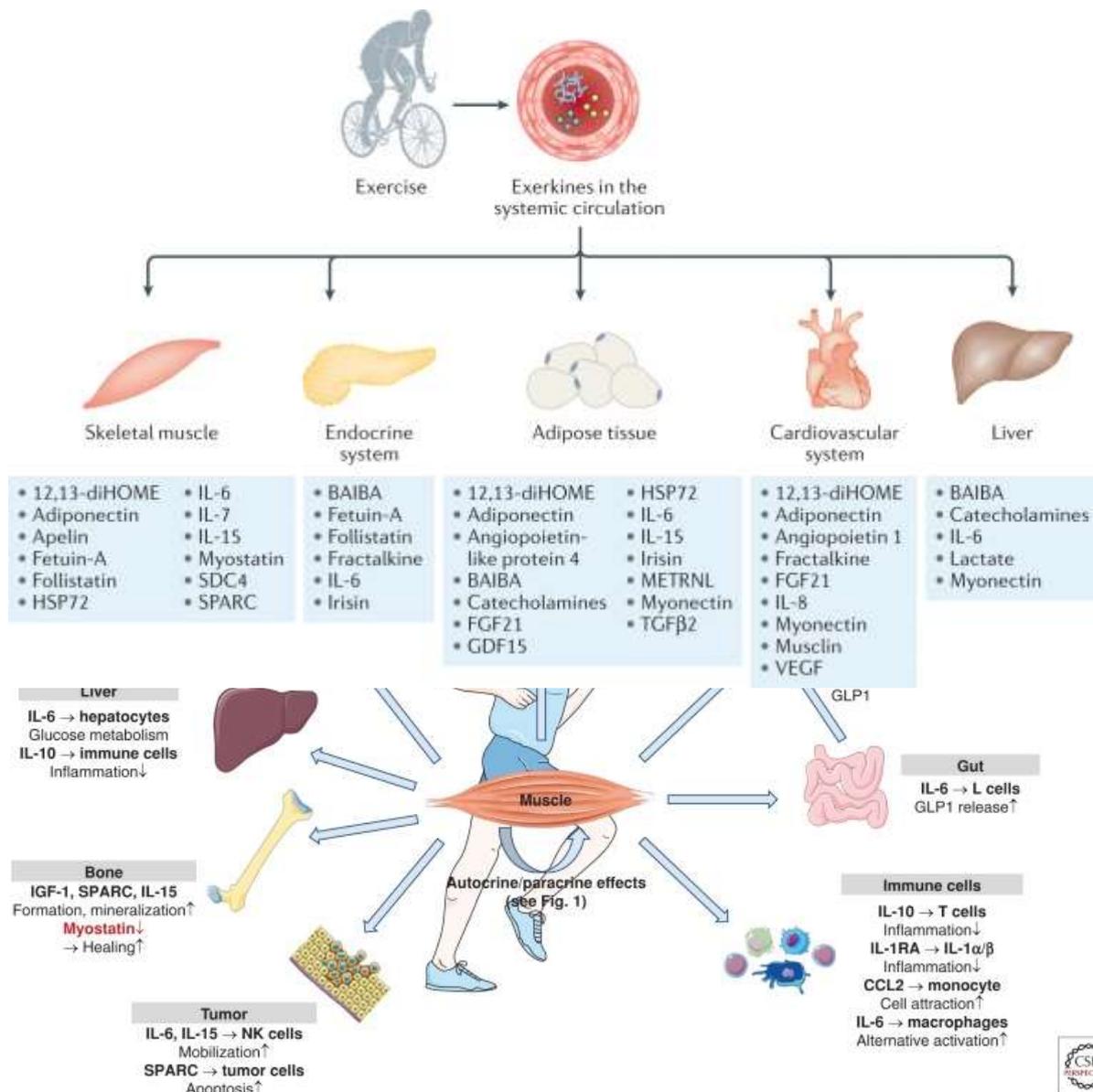


Fig. 67 : La liste de certaines myokines avec leurs effets biologiques sur différents organes (Exerkines in health, resilience and disease. Nat Rev Endocrinol. 2022. doi:10.1038/s41574-022-00641-2, & Skeletal Muscle as an Endocrine Organ: The Role of Myokines in Exercise Adaptations. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017. doi:10.1101/cshperspect.a029793)

**Les cytokines régulées par l'exercice ou exerkines ne sont pas toutes localisées dans les myofibres puisque les cellules satellites, les fibroblastes, les cellules endothéliales et les macrophages résidant dans le tissu musculaire peuvent aussi contribuer à l'abondance musculaire et à la libération de protéines (Fig. 68).**

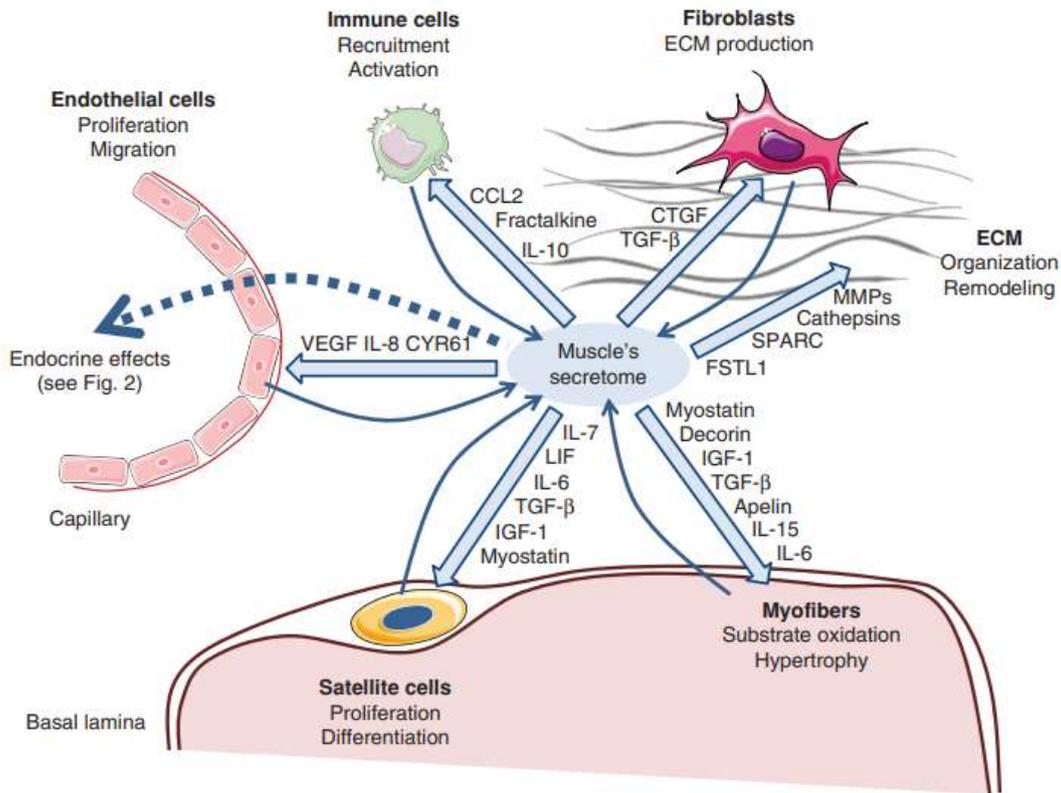


Fig. 68 : Les cellules sécrétant les myokines au niveau du tissu musculaire strié squelettique

(Skeletal Muscle as an Endocrine Organ: The Role of Myokines in Exercise Adaptations. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017. doi:10.1101/cshperspect.a029793)

L'IL-6 est principalement localisée dans les myofibres, mais elle est également détectée dans les cellules satellites et les fibroblastes. CCL2 est détecté dans les macrophages et les cellules satellites, LIF dans les cellules endothéliales, IL-8 dans les macrophages et les vaisseaux sanguins, et fractalkine dans l'endothélium. Le VEGF est localisé dans les myofibres, les cellules endothéliales et les péricytes.

**Ainsi, il est courant d'utiliser le terme "myokine" indépendamment de la validation des myofibres comme origine des protéines libérées. Les myofibres, les cellules satellites, les fibroblastes, les cellules immunitaires et les cellules endothéliales contribuent au sécrétome du muscle. Ce sécrétome comprend également des protéines de la matrice extracellulaire (MEC) (Fig. 69).**

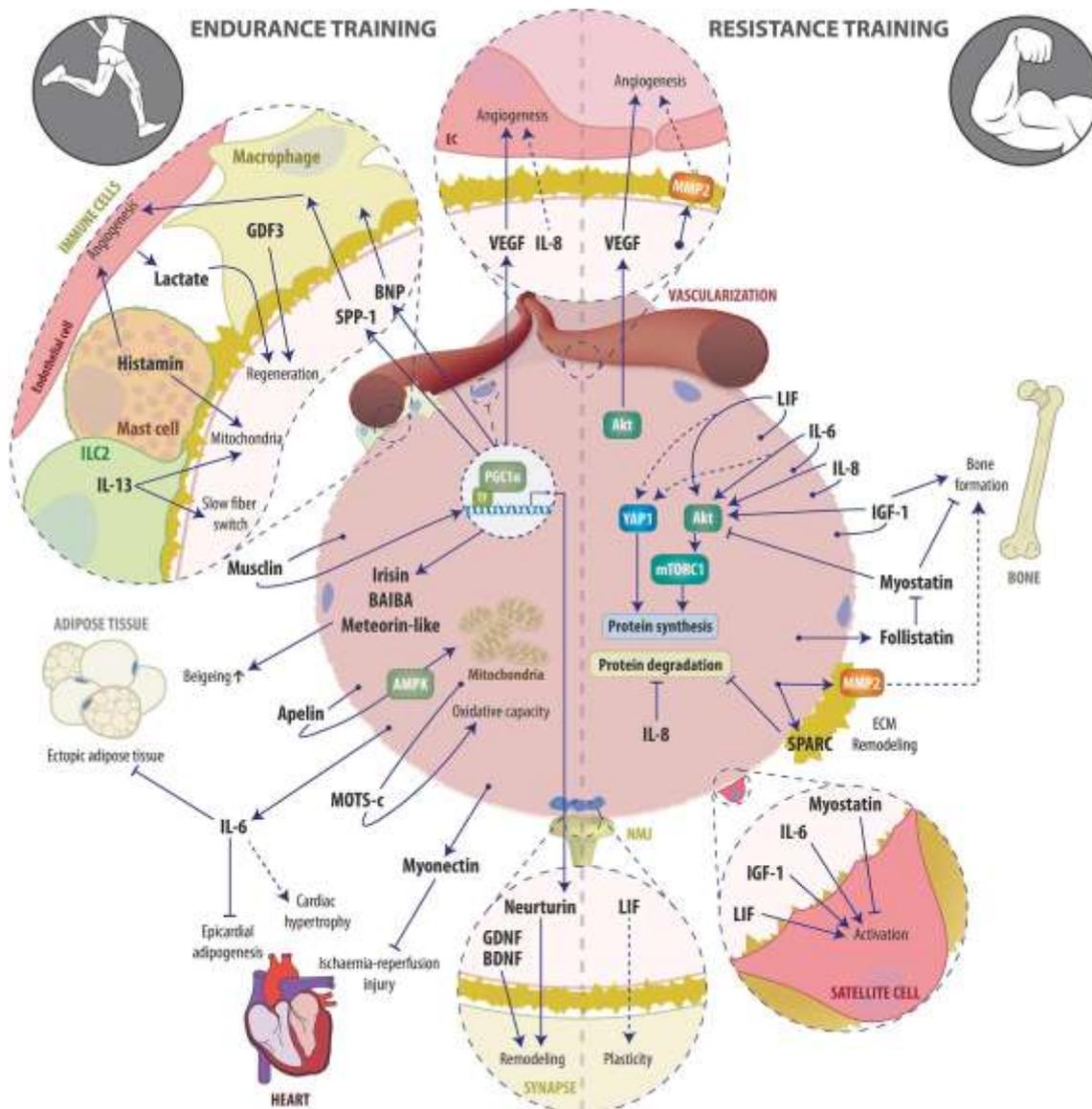


Fig. 69 : Aperçu schématique d'exemples du sécrétome musculaire induit par l'exercice d'endurance (à gauche) et de résistance (à droite) et de ses actions auto-, para- et endocriniennes impliquées dans l'adaptation à l'entraînement. (The Role of the Skeletal Muscle Secretome in Mediating Endurance and Resistance Training Adaptations. *Front Physiol.* 2021 doi:10.3389/fphys.2021.709807)

Abréviations : AMPK, protéine kinase dépendante de l'AMP ; Apelin, ligand endogène de l'APJ ; BAIBA, acide β-aminoisobutyrique ; BDNF, facteur neurotrophique dérivé du cerveau ; BNP, peptide natriurétique de type B ou cérébral ; EC, cellule endothéliale ; ECM, matrice extracellulaire ; GDF3, facteur de différenciation de la croissance dérivé des macrophages 3 ; GDNF, facteur neurotrophique dérivé de la lignée des cellules gliales, IGF-1, facteur de croissance analogue à l'insuline-1 ; ILC2, cellules lymphoïdes innées de type 2 ; IL-6, interleukine-6 ; IL-8, interleukine-8 ; IL-13, interleukine-13 ; LIF, Leukemia inhibitory factor ; MOTs-c, mitochondrial ORF of the 12S ribosomal RNA type-c ; MMP2, Matrix metalloproteinase-2 ; mTORC1, mammalian target of rapamycin complex 1 ; NMJ, Neuromuscular junction ; PGC-1α, peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α ; SPARC, Secreted protein acidic and rich in cysteine ; SPP-1, secreted phosphoprotein 1 ; TF, transcription factor ; VEGF, Vascular endothelial growth factor ; YAP1, Yes-associated protein 1.

Comme le montrait les figures, la cathepsine B et l'irisine traversent la barrière hémato-encéphalique et stimulent la production de BDNF et la neurogenèse hippocampique. L'IL-6 stimule l'appétit et la lipolyse et diminue la masse graisseuse viscérale. L'irisine, le meteorin-like et l'IL-6 jouent un rôle dans le brunissement du tissu adipeux blanc. L'IL-15 améliore le vieillissement de la peau. Le BDNF et l'IL-6 sont impliqués dans l'oxydation des graisses médiée par l'AMPK. L'IL-6 augmente l'absorption de glucose stimulée par l'insuline et stimule la production de glucose par le foie, mais uniquement pendant l'exercice. L'IL-6 augmente la sécrétion d'insuline en induisant l'expression du GLP-1 par les cellules L de l'intestin. L'IL-6 a des effets anti-inflammatoires car elle inhibe la production de TNF et stimule la production d'IL-1ra et d'IL-10. L'IL-6 stimule la production de cortisol et induit ainsi une neutrocytose et une lymphopénie. Le FSTL-1 améliore la fonction endothéliale et la revascularisation des vaisseaux sanguins ischémiques. L'angiogénine, l'ostéoprotégérine et l'IL-6 ont une action protectrice sur les cellules  $\beta$  du pancréas contre les cytokines pro-inflammatoires.

Le muscle squelettique et l'os, organes intégrés avec un couplage considéré comme principalement mécanique dans lequel l'os sert de site d'attache au muscle et le muscle applique une charge à l'os et régule le métabolisme osseux, se sont avérés intégrés également par voie endocrine. **Le muscle squelettique peut également affecter l'homéostasie osseuse de manière non mécanique, c'est-à-dire par le biais de son activité endocrinienne. La décorine, l'IL-6, l'IGF-1 et le FGF-2 régulent positivement la formation osseuse. La myostatine régule négativement la formation osseuse.**

**Sur le plan auto/paracrine, la muscline, le LIF, l'IL-4, l'IL-6, l'IL-7 et l'IL-15 favorisent l'hypertrophie musculaire. La myostatine inhibe l'hypertrophie musculaire.**

## 2- TISSU ADIPEUX BRUN ET BATOKINES

Alors qu'auparavant, les études sur le tissu adipeux brun concernaient avant toute sa fonction thermogénique, des travaux plus récents ont documenté sa

capacité à synthétiser et à sécréter des facteurs de nature peptidique et non-peptidique, désignées sous le terme de batokines, qui peuvent agir de façon autocrine, paracrine, ou même endocrine. Ceci du fait de médiateurs de communications cellulaires, et notamment d'un dialogue privilégié entre le tissu adipeux brun et le tissu adipeux blanc, le foie, le pancréas, le système cardiovasculaire, le muscle squelettique, l'os, le cerveau, ou le système immunitaire.

Les données sur le sécrétome du tissu adipeux brun humain demeurent actuellement très pauvres. Cependant, les études animales ont démontré que parmi les premières batokines découvertes figure le Fibroblast Growth Factor-21 (FGF21), qui est sécrété par le tissu adipeux brun lors d'une activation thermogénique. Cette sécrétion n'est pas exclusive puisque le FGF21 est principalement sécrété par le foie, et exerce ses effets biologiques pléiotropes sur le cœur, le muscle squelettique, et le foie lui-même. De nombreuses études ont montré que le FGF21 pouvait protéger contre le développement d'une stéatose hépatique et d'une maladie métabolique (Fig. 70).

Une autre batokine a été décrite récemment pour améliorer la fonction cardiaque. Il s'agit d'une espèce lipidique (et donc une « lipokine »), le 12,13-diHOME (acide 12,13-dihydroxy-9Z-octadécénoïque). L'exercice physique augmente la sécrétion de 12,13 diHOME par le tissu adipeux brun.

Le tissu adipeux brun pourrait aussi influencer les fonctions de l'os. En effet, il a été proposé que les adipocytes beiges sécrètent de l'Insulin-like Growth factor-Binding Protein-2 (IGF-BP2) et le facteur Wnt10b, qui activent l'ostéoformation et le turn-over osseux, avec un effet net de gain de masse osseuse. Ces facteurs pourraient agir à distance ou localement, étant donné que certains adipocytes de la moelle osseuse peuvent présenter des caractéristiques d'adipocytes beiges.

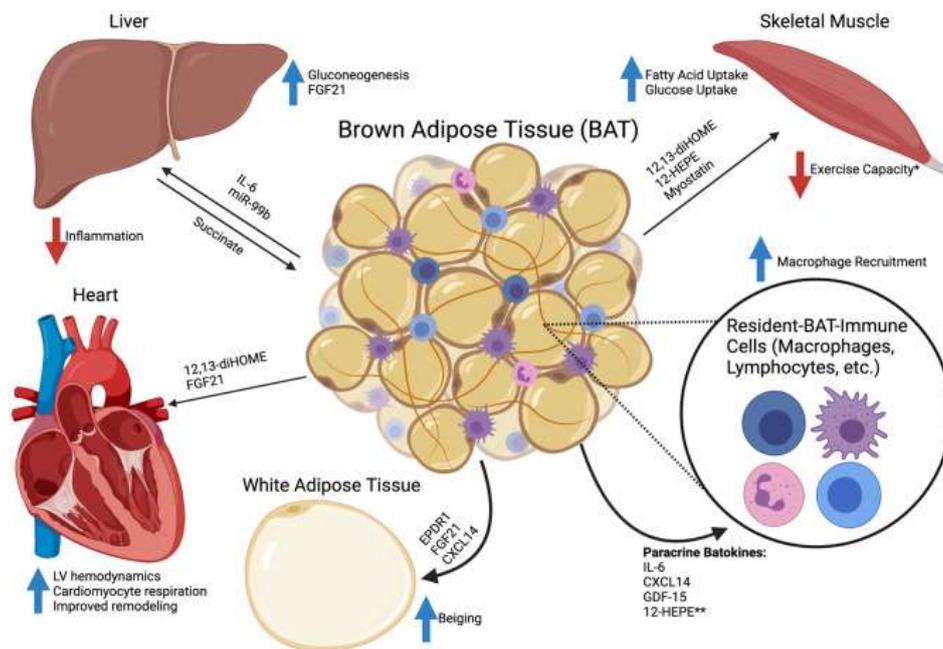


Fig. 70 : Aperçu schématique d'exemples du sécrétome du tissu adipeux brun et ses actions auto-, para- et endocriniennes. (Batokines: Mediators of Inter-Tissue Communication (a Mini-Review). *Curr Obes Rep.* 2022. doi: 10.1007/s13679-021-00465-7.)

Si les batokines sécrétés par le tissu adipeux brun ciblent des organes tels que le tissu adipeux blanc, le foie, les muscles squelettiques et le cœur, de nombreuses batokines paracrines ciblent les cellules immunitaires, les effets les plus étudiés étant ceux sur les macrophages. CXCL14 est une batokine qui joue un rôle dans l'accumulation de macrophages dans les tissus adipeux identifié comme une batokine libérée lors de l'activation thermogénique et qui joue un rôle important dans le recrutement des macrophages M2 dans différents dépôts de tissus adipeux. Il est intéressant de noter que le recrutement des macrophages M2 dû à la CXCL14 se produit de manière concertée avec l'activation thermogénique du tissu adipeux brun et le brunissement du tissu adipeux blanc. Le GDF-15 est une autre batokine qui cible les macrophages et réduit leur activité pro-inflammatoire en association avec une thermogénèse accrue du tissu adipeux brun. Il est intéressant de noter que, tout en dépendant de la stimulation noradrénergique, la libération de GDF-15 par le tissu adipeux brun dépendait également de l'induction du FGF21 dérivé du tissu adipeux brun. Enfin, certaines batokines, telles que le 12-HEPE (acide 12-hydroxyeicosapentaénoïque) et le 12,13-diHOME, ont été

décrites comme des médiateurs de la fonction des cellules immunitaires et/ou de l'inflammation dans divers autres tissus.

### 3- FOIE ENDOCRINE ET HEPATOKINES

Le foie est le régulateur central de l'homéostasie et de la perturbation du métabolisme, capable de sécréter des centaines de molécules, à effets autocrines, paracrines et endocrine. Le foie est donc un organe endocrinien produisant plusieurs molécules aux actions pléiotropes, mais dont les actions ne sont que partiellement connues.

En effet, le foie communique avec d'autres organes, notamment le système nerveux central, les tissus adipeux et les muscles squelettiques, en partie en produisant des hépatokines, qui sont essentielles pour transmettre des informations sur l'état métabolique du foie (fig. 71).

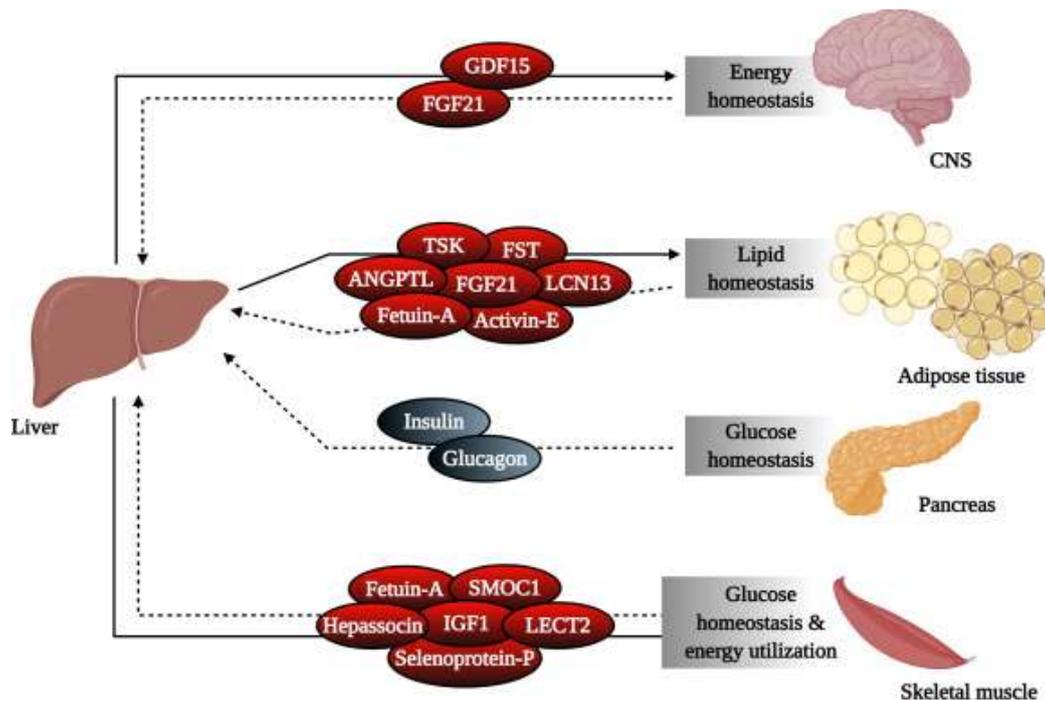


Fig. 71 : Représentation schématique des hépatokines et leurs effets à distance (Hepatokines and metabolism: Deciphering communication from the liver. Mol Metab. 2021. doi:10.1016/j.molmet.2020.101138)

Ces dernières années, plusieurs hépatokines ont été identifiées et étudiées pour leur rôle dans le développement de l'obésité, de la résistance à l'insuline, etc... (Tableau III).

Tableau III : Les hépatokines connus et leurs rôles métaboliques

(Hepatokines and metabolism: Deciphering communication from the liver. Mol Metab. 2021. doi:10.1016/j.molmet.2020.101138)

Hepatokine	Target organs	Metabolic roles	Human serum concentration in insulin resistance
Activin-E	Liver and adipose tissue	Increases energy expenditure and insulin sensitivity through brown and beige adipocyte activation	Increased
ANGPTL3	Liver, adipose tissue, skeletal muscle, and brain cardiac tissue	Regulates plasma triglycerides by inhibiting LPL and increasing insulin resistance Dissociates active dimeric LPL to monomers	Increased
ANGPTL4	Liver, adipose tissue, skeletal muscle, and brain	Enhances hepatic glucose production and promotes disruption of glucose metabolism	Debated
ANGPTL6	Various peripheral tissues	Regulates glucose and lipid metabolism and insulin sensitivity	Increased
ANGPTL8	Liver, adipose tissue, skeletal muscle, and brain cardiac tissue	Regulates plasma triglycerides by binding ANGPTL3, inhibiting LPL, and increasing insulin resistance Downregulates ANGPTL4	Debated
Fetuin-A	Liver and skeletal muscle	Promotes adipose tissue inflammation and insulin resistance Inhibits liver and skeletal muscle insulin receptor phosphorylation	Increased
FGF21	Adipose tissue and brain	Regulates energy homeostasis by increasing energy expenditure, improving insulin sensitivity, decreasing plasma triglycerides, and decreasing sugar intake	Increased
Follistatin	Various peripheral tissues	Serves as a novel energy deprivation signal	Increased
GDF15	Adipose tissue, skeletal muscle, liver, and brain	Regulates energy homeostasis by mediating increased energy expenditure and reduced body weight gain	Increased
Hepassocin	Liver, adipose tissue, and skeletal muscle	Promotes insulin resistance and hepatic lipid accumulation	Increased
IGF1	Skeletal muscle	Improves insulin sensitivity in skeletal muscle	Decreased
LECT2	Skeletal muscle, liver, and adipose tissue	Impairs insulin signaling and promotes hepatic lipid accumulation	Increased
Lipocalin 13	Adipose tissue and liver	Regulates glucose metabolism by enhancing insulin sensitivity and regulating expression of gluconeogenic genes	Decreased
Selenoprotein-P	Various peripheral tissues	Impairs insulin signaling and augments glucose metabolism	Increased
SMOC1	Liver and skeletal muscle	Improves glycemic control by suppressing hepatic glucose output and skeletal muscle glucose uptake and inhibiting hepatic glucagon-stimulated insulin signaling	Decreased
Tsukushi	Various peripheral tissues	Likely improves energy homeostasis by regulating thermogenesis Regulates cholesterol homeostasis	Increased

Alors que les niveaux d'expression modifiés de certaines hépatokines sont considérés comme des biomarqueurs de dysfonctionnement métabolique, l'expression d'autres hépatokines fluctue de manière dynamique en fonction de l'état physiologique (alimentation, jeûne, etc.), ce qui reflète leur rôle important dans le maintien de l'homéostasie métabolique.

Le spectre complexe des molécules sécrétées par le foie en cas de santé et de maladie peut également agir sur d'autres organes et contribuer aux perturbations métaboliques systémiques et aux comorbidités associées à l'obésité (Fig. 72).

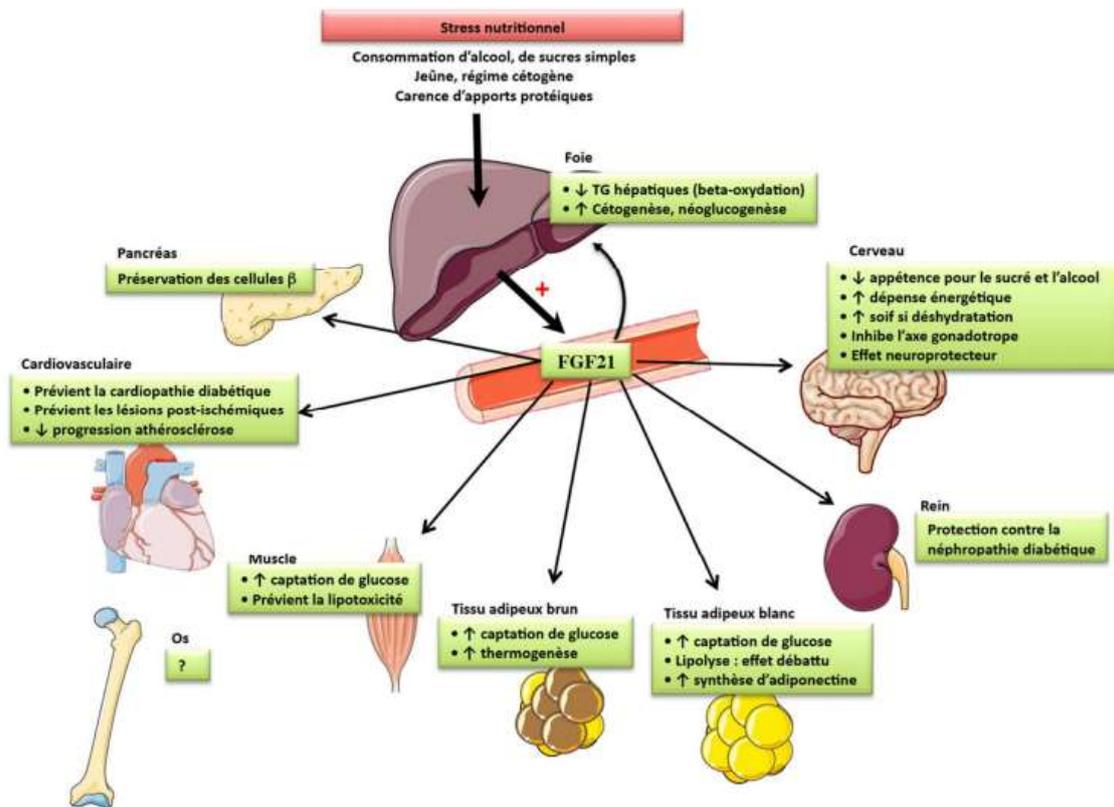


Fig. 72 : Actions du Fibroblast growth factor 21 (FGF21) démontrées dans les modèles murins ou in vitro (Rôle des hépatokines dans le dialogue inter-organes en physiologie et physiopathologie. Médecine des Maladies Métaboliques 14.4, 2020).

À cet égard, il a été proposé une vision plus adipocentrique de l'axe hépatokines/adipokines/myokines, après avoir examiné les propriétés anti-inflammatoires et pro-inflammatoires de 30 organokines dans la pathogenèse de l'inflammation du tissu adipeux, une caractéristique de la déficience métabolique chez les patients obèses.

Les corps cétoniques sont aussi des molécules produites par le foie à la suite d'une diminution de l'apport alimentaire en hydrates de carbone. En plus d'être le principal carburant dans ces conditions, ils exercent des actions endocriniennes qui leur permettent d'être identifiés comme de véritables



hormones. En effet, les régimes à très faible teneur en glucides, induisant une cétose nutritionnelle, ont montré qu'ils modulaient le système immunitaire parmi de nombreux autres effets pléiotropes.

#### 4- TISSUS OSSEUX ET SES FONCTIONS ENDOCRINES

Après avoir été longtemps considéré comme un tissu statique, ne remplissant qu'une fonction mécanique et d'armature, l'image de l'os a considérablement évolué vers celle d'un organe bien plus complexe. Le squelette, de par sa position centrale dans notre organisme et le nombre important de fonctions physiologiques qu'il influence, se révèle être un organe endocrine clé de l'homéostasie de notre corps.

Le squelette n'est pas uniquement un organe cible des hormones. C'est un organe endocrine à part entière, sécrétant dans la circulation sanguine au moins trois molécules nécessaires à l'homéostasie physiologique du corps: FGF23 (fibroblast growth factor 23), qui agit sur les tubules proximaux et distaux du rein, en diminuant la réabsorption rénale du phosphate; la lipocaline 2, produite par les ostéoblastes, qui influence la régulation de la balance énergétique par l'hypothalamus; et, enfin, l'ostéocalcine (Ocn), qui module l'activité de multiples organes régulateurs de la physiologie osseuse.

L'os régule le métabolisme énergétique via l'ostéocalcine, une molécule sécrétée par les ostéoblastes. Sa forme non-carboxylée agit comme une hormone. Elle favorise la prolifération des cellules  $\beta$  et la sécrétion d'insuline dans le pancréas et module la production d'adiponectine par le tissu adipeux. En retour, la signalisation de l'insuline dans les ostéoblastes conduit, par une double boucle inhibitrice, à l'activation des ostéoclastes, créant une lacune de résorption de pH faible dans la matrice extracellulaire (ECM), nécessaire et suffisante pour décarboxyler (et donc bioactiver) l'ostéocalcine, stockée dans la matrice. L'adiponectine favorise, quant à elle, la formation osseuse et, par conséquent, la production l'ostéocalcine.

Le rôle stimulateur de l'ostéocalcine, sur la production d'AMPc dans les cellules  $\beta$  du pancréas et les cellules de Leydig des testicules était connu. Il



suggérerait que son récepteur devait probablement appartenir à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Parmi plus de 150 GPCR orphelins examinés, quatre se sont révélés être exprimés dans les cellules de Leydig. L'os, via l'ostéocalcine, régule la production de testostérone dans les testicules. À la suite de sa liaison à GPRC6A, l'ostéocalcine favorise la production de testostérone. La testostérone influence la spermatogenèse et la survie des cellules germinales, mais elle régule aussi activement la physiologie osseuse.

Le squelette influence le développement et les fonctions cognitives du cerveau. L'ostéocalcine influence aussi les fonctions cérébrales à différents stades durant la vie. Au stade adulte, elle franchit la barrière hémato-encéphalique et se lie à différentes régions du cerveau (en particulier l'hippocampe). L'ostéocalcine module la synthèse de plusieurs neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine et GABA) et favorise le processus de neurogenèse dans la région de l'hippocampe. Elle influence les fonctions cognitives du cerveau (prévient l'anxiété et la dépression, et améliore l'apprentissage et la mémoire). Au cours des stades embryonnaires, l'ostéocalcine, maternelle traverse le placenta et rejoint la circulation sanguine de l'embryon. Elle favorise alors le développement de l'hippocampe. Le rôle précis et les voies moléculaires impliquées dans l'activité de l'ostéocalcine durant l'embryogenèse restent cependant encore à être identifiés. Le taux d'ostéocalcine diminue avec l'âge et une coïncidence entre déclin des fonctions cognitives au cours du vieillissement et réduction de la santé osseuse peut également être notée. Le récepteur des fonctions cérébrales de l'ostéocalcine reste, quant à lui, encore inconnu. Cependant, il semble être démontré la présence d'un récepteur pour l'ostéocalcine présent dans le cerveau, qui pourrait être le GPR158.

Des données cliniques récentes montrent que les taux circulants de l'ostéocalcine sont doublés au cours d'une activité musculaire prolongée chez l'homme. Au cours de l'exercice physique, l'os, par l'intermédiaire de

l'ostéocalcine, facilite l'absorption et l'utilisation de nutriments dans les myofibres, et ceci de plusieurs façons : (1) l'ostéocalcine favorise la décomposition du glycogène en glucose ; (2) elle améliore l'absorption du glucose et la glycolyse en contribuant à la translocation du transporteur de glucose GLUT4 vers la membrane plasmique ; et (3) elle augmente le catabolisme des acides gras et du glucose. Par ces différents modes d'action au sein des myofibres, la signalisation induite par l'ostéocalcine améliore l'activité du cycle de Krebs qui produit l'ATP nécessaire aux fonctions musculaires. La signalisation de l'ostéocalcine dans les myofibres est responsable, en grande partie, de l'augmentation des taux circulants IL-6 au cours de l'activité physique. L'IL-6 permet le réapprovisionnement des cellules hépatiques en glucose, et des adipocytes, en acides gras, éléments essentiels de la combustion énergétique. En retour, cette myokine (puisque produite par les myocytes) stimule la résorption osseuse, conduisant à une augmentation de la production de l'ostéocalcine bioactive. Les niveaux circulants d'ostéocalcine et sa bioactivation augmentent ainsi pendant l'exercice. L'ostéocalcine agit, via GPRC6A, sur les myofibres dans lesquelles elle favorise l'absorption et le catabolisme des nutriments et induit l'expression et la sécrétion d'IL-6 par le muscle.

L'os se révèle être donc un organe qui est la source de plusieurs facteurs qui circulent et modulent de nombreux tissus, et de multiples fonctions physiologiques, fondamentales à la survie de l'organisme, comme la balance énergétique, la balance phosphocalcique, les fonctions de reproduction, l'activité physique contrôlée par le muscle, et même l'activité cognitive et le développement du système nerveux central.

Sur la figure 73, sont représentées, les fonctions physiologiques endocrines du squelette via trois hormones dérivées des ostéoblastes: FGF(fibroblast growth factor)<sup>23</sup>, lipocaline 2 et Ocn (ostéocalcine). FGF<sup>23</sup> agit au niveau du rein pour favoriser l'élimination du phosphate. La lipocaline 2 inhibe la prise alimentaire en influençant les neurones de l'hypothalamus. L'Ocn stimule la

sécrétion d'insuline dans le pancréas, la sensibilité à l'insuline dans le tissu adipeux, l'absorption et le catabolisme des nutriments dans le muscle, la production de testostérone dans les testicules, et le développement et les fonctions cognitives du cerveau. Au niveau moléculaire, FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1) et Klotho contrôlent la voie de signalisation de FGF23 dans les cellules tubulaires du rein. Le récepteur de mélocortine 4 transmet l'action de la lipocaline 2 dans les neurones de l'hypothalamus. L'Ocn, au travers de GPRC6A stimule les cellules  $\beta$ , les cellules de Leydig et les myofibrilles.

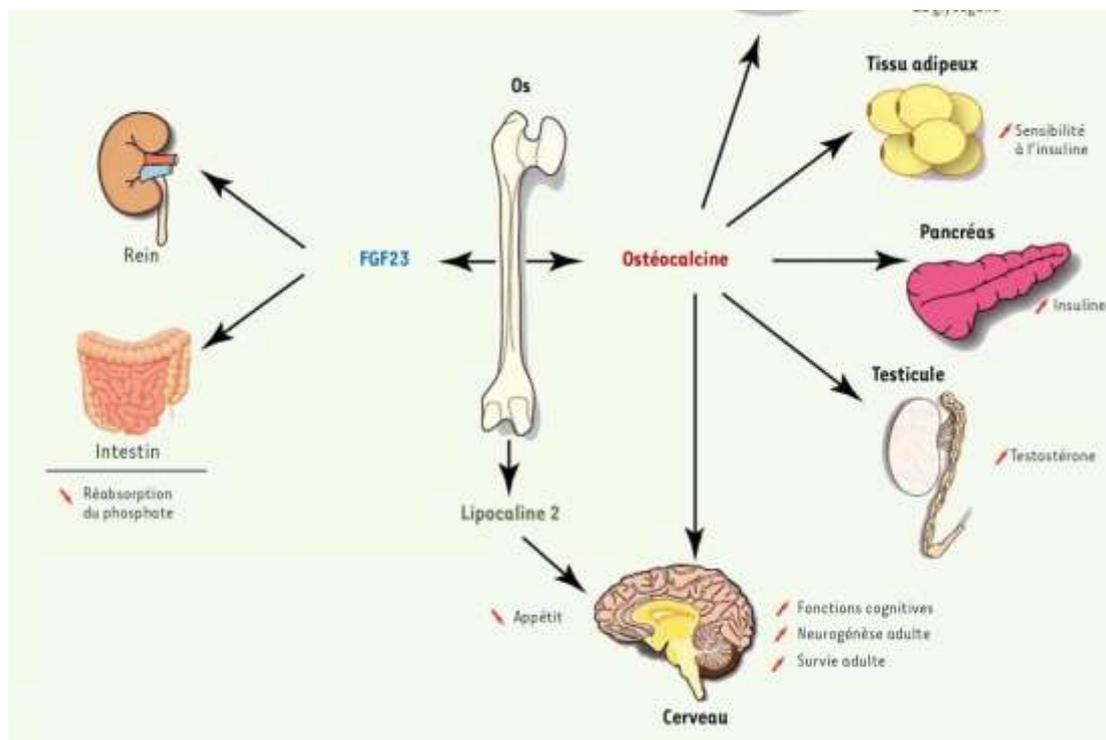


Fig. 73 : Représentation schématique résumant l'ensemble des fonctions endocrines du squelette.

(Osteocalcin, a key molecule for bone endocrine functions. Med Sci (Paris). 2018. doi:10.1051/medsci/20183401014)

L'idée que l'os a des fonctions endocriniennes qui peuvent influencer l'activité d'autres organes et plus généralement le métabolisme énergétique, a fait émerger la notion d'ostéokines. ces molécules-sigaux à fonction hormonale sont des facteurs dérivés des cellules osseuses influençant le métabolisme local et systémique.

Contrairement au muscle squelettique, pour lequel plus de 600 myokines ont été identifiées, l'os n'a été reconnu que comme un organe endocrinien que depuis 2007.

Parmi les molécules les plus étudiées pour lesquelles un rôle des ostéokines a été suggéré, nous citons : l'ostéocalcine, la sclérostine et le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23), ainsi que le récepteur activateur de la voie de signalisation du facteur nucléaire Kappa B (RANK)/RANKLigand (RANKL)/Ostéoprotégérine (OPG) (Fig. 74).

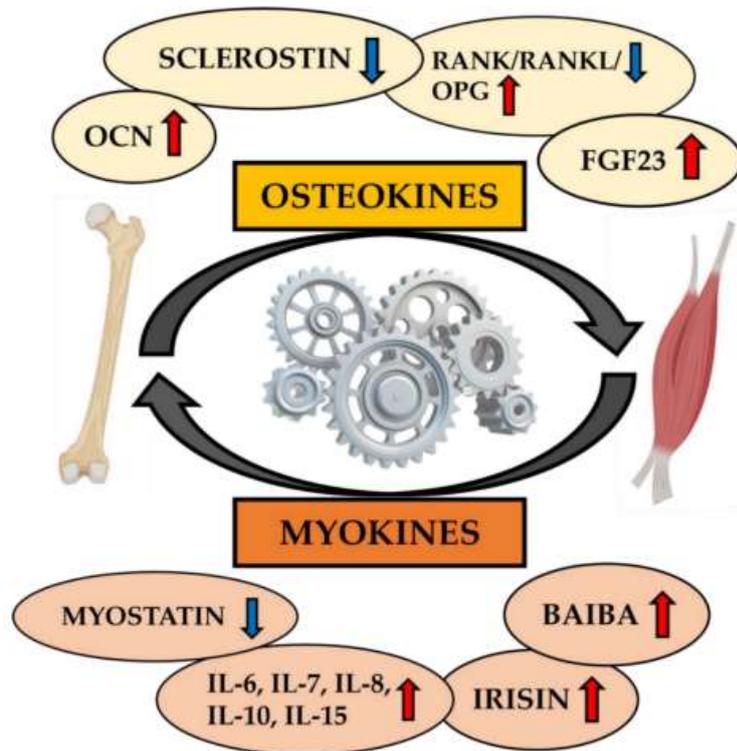


Fig. 74 : Ostéoclastines et myokines

Pendant l'exercice, la production osseuse d'ostéocalcine (OCN), d'ostéoprotégérine (OPG) et de facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) augmente, tandis que les niveaux d'activateur du récepteur du facteur nucléaire Kappa B (RANK)/Ligand RANK (RANKL) et de sclérostine sont réduits. D'autre part, l'activité physique stimule le tissu musculaire à produire des interleukines (IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 et IL-15), de l'irisine et de l'acide bêta-aminoisobutyrique (BAIBA), tandis que la sécrétion de myostatine est réduite. Des signaux mécaniques et biochimiques assurent la communication entre les tissus osseux et musculaires. (Role of Physical Activity in Bone-Muscle Crosstalk: Biological Aspects and Clinical Implications. J Funct Morphol Kinesiol. 2021. doi: 10.3390/jfmk6020055).

## **Métabolisme des hormones peptidiques**

### **Objectifs :**

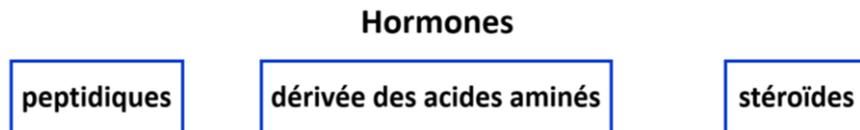
1. Décrire le schéma général du métabolisme des hormones peptidiques
2. Décrire les particularités des hormones hypothalamiques
3. Décrire la maturation de la pro-opiomélanocotine
4. Décrire les particularités des hormones glycoprotéiques et des hormones somatomammotropiques
5. Décrire la mélatonine

### **Plan :**

1. **Métabolisme général**
2. **Hormones Hypothalamiques**
3. **Hormones Hypophysaires**
4. **Mélatonine : dérivé des acides aminés**

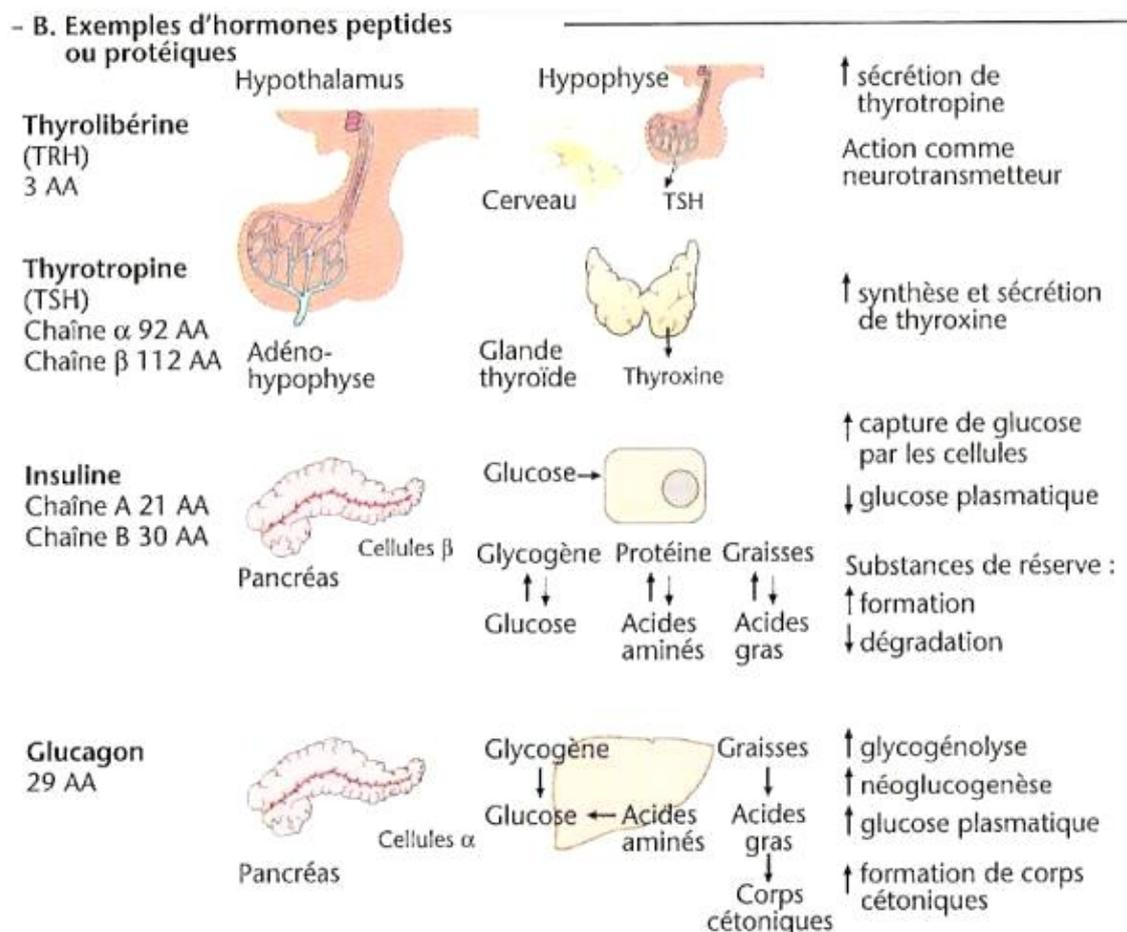
**Introduction :**

Il existe environ 200 types de cellules différenciées chez l'être humain. Un petit nombre seulement produit des hormones, mais presque la totalité des cellules différenciées sont des cibles d'une ou de plusieurs hormones.



**Figure 1 :** Classification des hormones

La majorité des hormones sont des peptides dont la taille varie entre trois acides aminés pour la thyroid releasing hormone (TRH) et 191 pour la growth hormone (GH). Certaines sont constituées de deux chaînes peptidiques comme la luteinizing hormone (LH) ou l'insuline.



**Figure 2 :** exemples d'hormones peptidiques et dérivées des acides aminés

## 1. Synthèse

Pour les hormones peptidiques, il existe un processus commun, partagé avec les autres protéines sécrétées. Ce processus comprend plusieurs étapes.

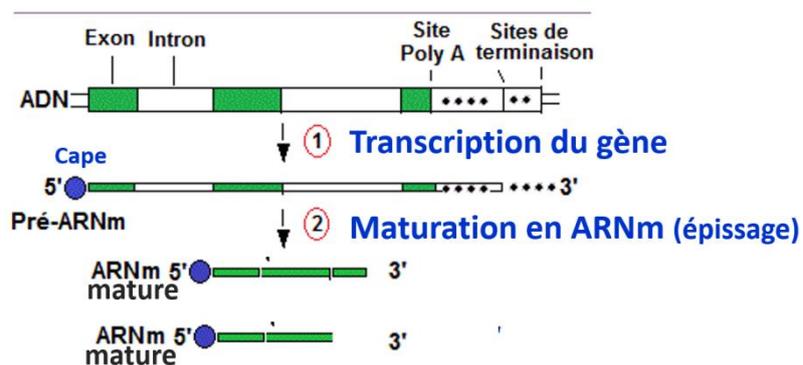
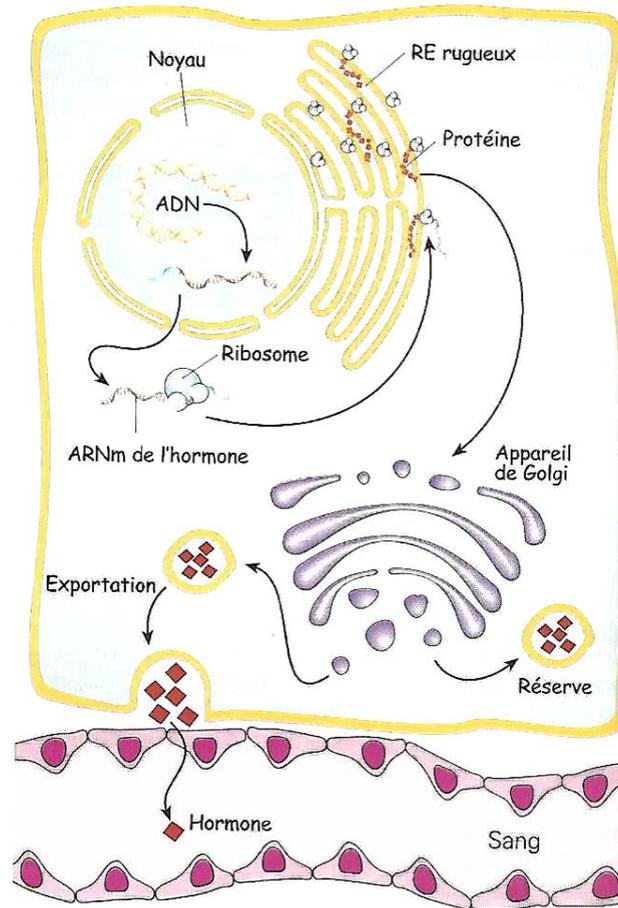


Figure 3 : étapes de synthèse des hormones peptidiques

### 1.1. Structure des gènes

Les gènes codant pour les hormones sont comme la plupart des autres gènes constitués de parties codantes, les exons, séparés par des séquences non codantes,

les introns. Pour beaucoup d'hormones peptidiques, le gène code pour un précurseur de plus haut poids moléculaire que l'hormone, qui contient la séquence biologiquement active au milieu d'autres séquences peptidiques, biologiquement actives ou non.

Les séquences situées en amont du point de départ de la transcription constituent la région promotrice. Dans cette région, des motifs particuliers de l'acide désoxyribonucléique (ADN) sont reconnus par :

- des protéines régulatrices contrôlant le niveau d'expression du gène
- des facteurs de transcription responsables de l'expression tissu-spécifique
- des éléments de réponse métabolique assurant l'induction ou la suppression de la transcription sous l'effet de signaux extérieurs.

### **1.2. la transcription du gène en acide ribonucléique ARNprémessager**

L'ARN est synthétisé à partir d'une matrice d'ADN. Une enzyme, *l'ARN polymérase de type 2*, copie la séquence d'ADN en ARN. La chaîne d'ARN correspond à un transcrit primitif ou ARN prémessager qui va subir une maturation pour devenir ARNm mature.

### **1.3. la transformation en ARNmessenger (ARNm) mature**

La maturation commence par la fixation d'une « cape » composée d'une guanine méthylée à l'extrémité 5', et l'addition d'une queue d'environ 200 résidus adényliques (poly-A) à l'extrémité 3'. Ces modifications sont essentielles pour une synthèse protéique efficace. Ensuite débute l'épissage, rassemblant les exons en une séquence continue. Il nécessite des séquences nucléotidiques précises au niveau des sites de coupure et dans les introns. Plusieurs types de messagers combinant des exons différents peuvent éventuellement être créés à partir d'un seul prémessager.

### **1.4. la traduction de l'ARNm en polypeptide**

L'ARN messager mature sort du noyau vers le cytoplasme à travers les pores de l'enveloppe nucléaire. La synthèse protéique, aussi appelée traduction, peut alors avoir lieu. Elle fait intervenir :

- des ARN de transfert (ARNt)
- les ribosomes

L'ARNm est habituellement lu par plusieurs ribosomes en même temps.

Par un mécanisme de tri, les peptides à activité hormonale sont orientés vers les citernes du réticulum endoplasmique granuleux (REG). En effet, ces peptides débutent par une séquence N-terminale basique et hydrophobe appelée « *peptide signal* », qui se lie à une particule : *signal recognition particle* (SRP). Cette dernière arrête la traduction jusqu'à ce que le peptide signal lié à la particule reconnaisse leur récepteur au niveau du REG.

- la maturation de ce polypeptide pendant son cheminement dans les organites de la cellule endocrine

Certaines protéines du REG ont une activité enzymatique comme la *disulfure isomérase*. *L'addition covalente de glucides* aux protéines est une des principales fonctions du REG. Certaines hormones sont ainsi glycosylées. Certaines autres hormones y subissent aussi une protéolyse ou l'addition de lipides.

*Dans l'appareil de Golgi, les hormones polypeptidiques vont subir une série ordonnée de modifications covalentes*, chaque saccule contenant son propre lot d'enzymes modificatrices. Une des principales fonctions du Golgi est de *poursuivre la glycosylation des peptides (modification des N-lié et ajout de O-lié)*.

Dans le golgi prennent place d'autres modifications covalentes : phosphorylation, acétylation, addition de sulfates ou de chaînes d'acides gras (acylation), coupures protéolytiques dans certains cas.

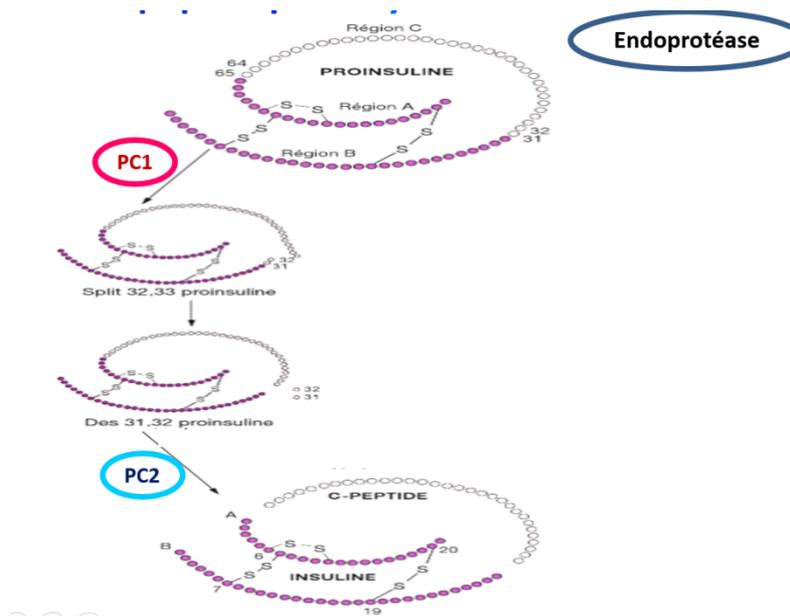


Figure 4 : Maturation de l'insuline (Beaudeau 2011)

### 1.5. Sécrétion et stockage

Le signal déclenchant l'exocytose est souvent un messenger chimique, se fixant à un récepteur membranaire. L'activation de ce récepteur crée des signaux intracellulaires incluant souvent une augmentation de la concentration de calcium dans le cytoplasme. La vésicule de sécrétion fusionne alors avec la membrane plasmique et son contenu est libéré dans l'espace extracellulaire. Les composants de la vésicule sont, par la suite, recyclés par endocytose et renvoyés vers le réseau transgolgien où ils sont réutilisés.

Les hormones peptidiques sont stockées dans des vésicules de stockage avec des délais variables (tableau).

Tableau 1 : variabilité du stockage des hormones

Hormone	Réserve stockée
Catécholamines et PTH	Pour des heures
Insuline	Pour des jours
Hormones thyroïdiennes	Pour des semaines

## 2. Circulation

Les hormones de nature peptidique sont solubles sous forme libre dans le plasma sans nécessiter de protéines de transport à l'exception de la GH (growth hormone = hormone de croissance).

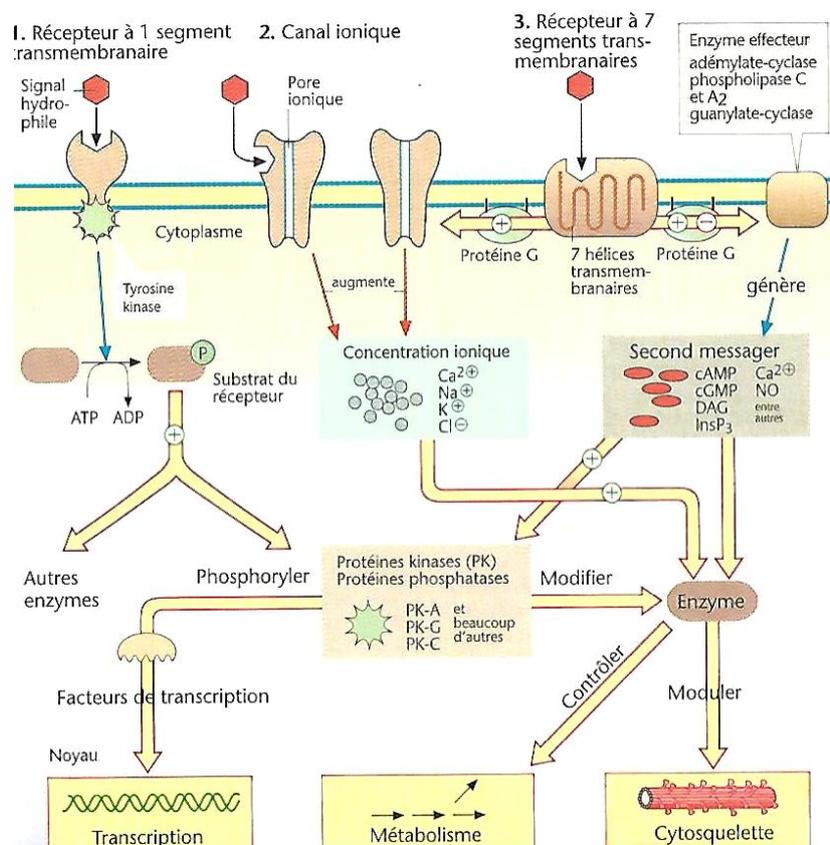
La demi-vie plasmatique (délai de disparition de la moitié de la quantité de la protéine de la circulation) des hormones peptidiques est courte.



**Figure 5 :** Demi-vie plasmatique d'une protéine (Jamoussi K 2000)

## 3. Mode d'action

Le message véhiculé par les hormones peptidiques sera transmis à l'intérieur des cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs présents sur la membrane. Ces récepteurs déclenchent, via une modification de leur conformation, la formation d'un nouveau signal à la face interne. Ce signal secondaire module à l'intérieur de la cellule l'activité d'enzymes ou de canaux ioniques.



**Figure 6 :** Mécanisme d'action des hormones peptidiques (Koolman J 2006)

Le nombre de récepteurs sur la membrane cellulaire n'est pas fixe et peut augmenter (up-regulation) ou diminuer (down-regulation). Le nombre de récepteurs peut varier en fonction :

- du programme génétique (développement, puberté, ménopause, âge...)
- de l'action du messenger chimique sur ses récepteurs
- de l'action d'autres messagers chimiques agissant sur leurs récepteurs
- de la présence d'agents qui ne sont pas des messagers chimiques (virus...).

Le nombre de récepteurs peut être régulé au niveau du génome mais aussi au niveau de la membrane. A ce niveau, le messenger peut agir en provoquant l'internalisation du récepteur. Celle-ci a souvent lieu lorsque le récepteur est lié à son ligand. Lorsque le couple récepteur-messenger est internalisé, il peut :

- être dissocié par les lysosomes (le messenger chimique et / ou le récepteur peuvent alors être dégradés)
- être dissocié, et seul le messenger chimique est dégradé, le récepteur étant, lui, recyclé,

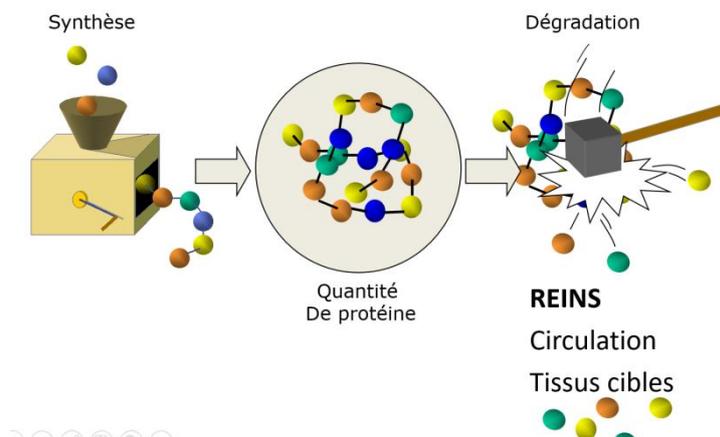
- se lier (un ou les deux éléments du couple) à des récepteurs intracellulaires ou intranucléaires.

#### 4. Dégradation

La dégradation des hormones peptidiques débute souvent dans le sang au niveau des parois du système vasculaire, mais elle est particulièrement active dans le rein.

Quelques peptides qui contiennent des ponts disulfures (exp : l'insuline) peuvent être inactivés par coupure réductrice du pont disulfure.

Quelques autres hormones peptidiques peuvent être retirées de la circulation après liaison aux récepteurs et une endocytose des complexes hormone-récepteur. Leurs dégradations se fait alors dans les lysosomes. Toutes les réactions de dégradations aboutissent finalement à des acides aminés qui peuvent être réutilisés dans le métabolisme.



**Figure 7** : Dégradation des hormones peptidiques (Jamoussi K 2000)

## Les hormones hypothalamiques

L'hypothalamus est une structure indispensable à la vie, située dans le cerveau.

C'est un système intégrateur qui va recevoir plusieurs afférences :

- neuronales du cortex,
- endocriniennes de la périphérie (venant des glandes endocrines)
- métaboliques (exemple : la glycémie donne des informations à l'hypothalamus).
- externes en provenance de l'environnement (nuit/jour)

L'hypothalamus participe au contrôle :

- Des hormones périphériques (tout le système est basé sur des rétrocontrôles qui régulent la production de neuropeptides au niveau de l'hypothalamus)
- De la fonction motrice des organes digestifs
- Du comportement alimentaire des individus

Il est responsable de la sécrétion de neuro-hormones :

- Dans le système porte qui le connecte à l'anté-hypophyse : libérines (releasing) / statines (inhibiting). Ces hormones hypophysiotropes ont une demi-vie de 2 à 5 min.
- Dans la circulation générale après stockage dans la post-hypophyse : ocytocine et hormone antidiurétique/vasopressine (ADH ou AVP)

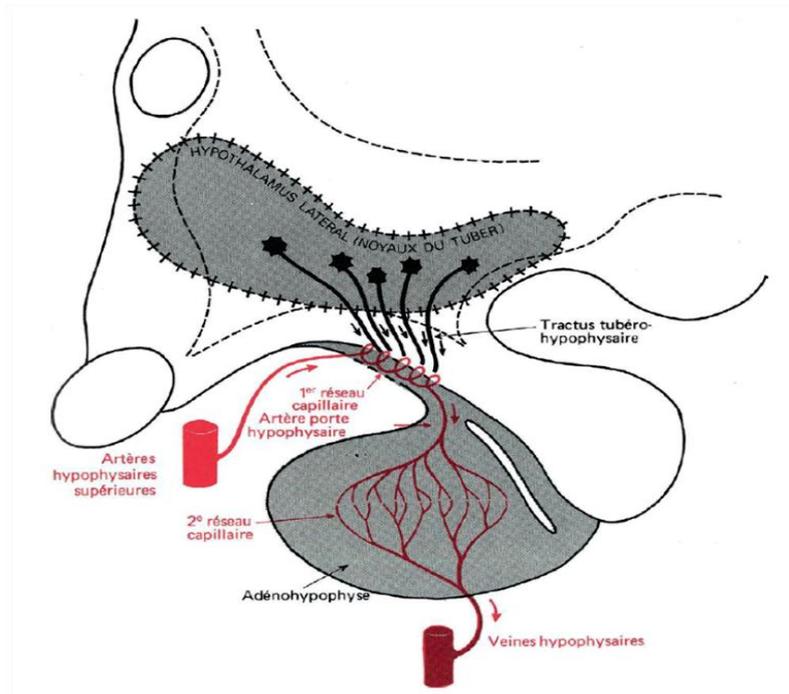


Figure 8 : relation entre hypothalamus et antéhypophyse

## 1. Liberines et statines hypothalamiques

La quantité sécrétée de libertine est de l'ordre du "ng".

### 1.1. Thyrolibérine: TRH thyrotropin releasing hormone

TRH est un tripeptide formé de Glu-His-Pro. Il agit sur l'antéhypophyse pour stimuler sécrétion de TSH (thyroid stimulating hormone) (glycosylation) et la prolactine.

### 1.2. Gonadolibérine : GnRH gonadotropin releasing hormone

C'est un peptide fait de 10 acides aminés. Il stimule la sécrétion de la FSH (folliculostimuline ou hormone folliculostimulante) et de la LH (lutéostimuline ou hormone lutéinisante).

### 1.3. Corticolibérine : CRH corticotropin relasing hormone

Il est fait de 41 acides aminés. En synergie avec la vasopressine, il stimule la sécrétion de l'ACTH (adrenocorticotropin hormone, hormone corticotrope, ou corticotrophine). Il stimule aussi la sécrétion de la beta-endorphine au niveau de l'antéhypophyse.

#### 1.4. Somatolibérine : GHRH growth hormone releasing hormone

C'est un peptide de 44 acides aminés qui stimule la sécrétion de l'hormone de croissance la GH (growth hormone).

#### 1.5. Prolactin releasing peptide : PRP

PRP est un peptide de découverte récente. Sa synthèse se fait sous forme de préproprotéine qui sera clivé en deux peptides bioactif faits de 20 ou de 31 acides aminés.

#### 1.6. Somatostatine : GHIH growth hormone inhibiting hormone

C'est un peptide de 14 acides aminés qui inhibe la sécrétion de la GH. Il peut aussi freiner la sécrétion de la TSH.

#### 1.7. Prolactin inhibiting factor : PIF

La dopamine est le facteur hypothalamique majeur responsable de l'inhibition de la sécrétion de la prolactine.

## 2. Les hormones stockées dans la posthypophyse (voir hypophyse)

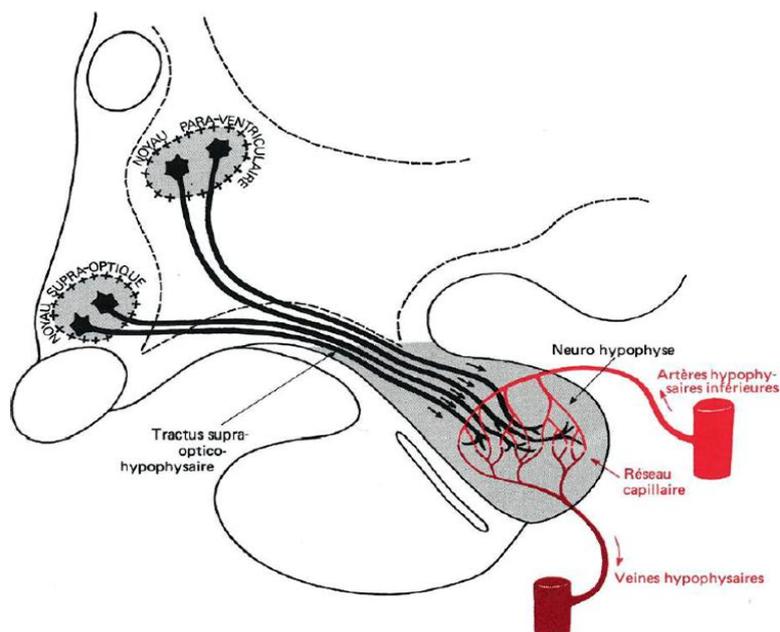


Figure 9 : relation entre hypothalamus et posthypophyse

## Les hormones hypophysaires

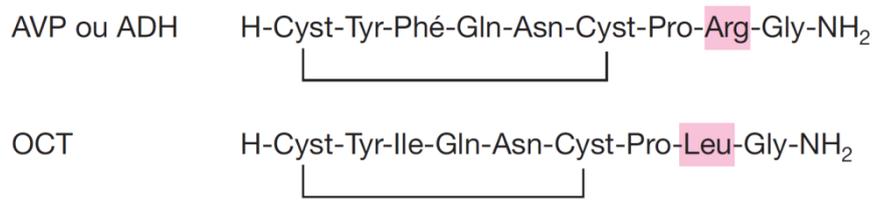
Toutes les hormones hypophysaires sont de nature peptidique. On distingue les hormones de l'antéhypophyse et de la post-hypophyse. Les hormones de la post-hypophyse sont des neurohormones hypothalamiques stockées dans la post-hypophyse. Ce sont l'ocytocine et l'arginine vasopressine (AVP, ou hormone antidiurétique, ADH). Les hormones antéhypophysaires sont synthétisées et sécrétées par les cellules antéhypophysaires sous le contrôle de signaux hypothalamiques. L'antéhypophyse sécrète deux types d'hormones, celles qui agissent sur des organes cibles spécifiques (TSH, ACTH, FSH, LH) et celles qui agissent sur plusieurs tissus ou organes (PRL, GH). La quantité sécrétée d'hormones antéhypophysaires est de l'ordre du « µg ».

### 1. Hormones de la post-hypophyse

La neuro-hypophyse ou post-hypophyse contient les terminaisons axonales de neurones hypothalamiques. Elle libère les neuro-hormones qu'elle reçoit de l'hypothalamus : ocytocine et l'ADH/AVP (anti-diurectique hormone : hormone antidiurétique, ou arginine-vasopressine).

#### 1.1. Structure des hormones

Les deux hormones post-hypophysaires, l'ocytocine et l'arginine-vasopressine (AVP, ou hormone antidiurétique, ADH), ont une grande analogie structurale. Ces deux hormones sont des peptides à 9 acides aminés qui comportent un pont disulfure intracaténaire entre deux Cystéines.



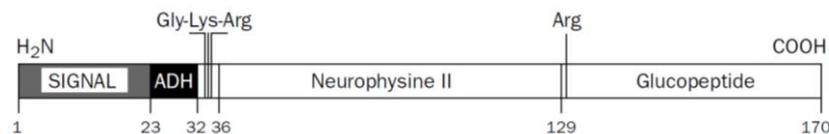
**Figure 10** : Structure des hormones post-hypophysaires (Lacour et Belon 2016)

#### 1.2. Synthèse et sécrétion

Les gènes des deux hormones sont localisés sur le chromosome 20.

Les hormones sont synthétisées sous forme de prohormones qui se caractérisent par la présence d'une neurophysine très semblable dans les deux cas (neurophysine I pour l'ocytocine et II pour l'ADH). Ensuite les prohormones sont empaquetées dans des granules de neurosécrétion, qui sont transportés dans l'axone jusqu'aux terminaisons axonales situées dans la posthypophyse. Ce transport axonal est facilité par la présence des neurophysines et permet une maturation du précurseur.

Les stimulus excitateurs ou inhibiteurs reçus par les neurones hypothalamiques sont intégrés par la membrane, puis traduits en potentiels d'action qui se propagent jusqu'à la terminaison axonale. Là, ils provoquent l'ouverture de canaux calciques membranaires et l'entrée du  $\text{Ca}^{2+}$  déclenche l'exocytose et donc la libération des peptides contenus dans les granules. On peut dire que la libération de ces hormones constitue de véritables réflexes, dans lesquels des stimuli nerveux déclenchent une libération d'hormones.



**Figure 11** : Structure du précurseur de l'ADH (Idelman et Verdeti 2000)

### 1.3. Circulation

Les deux hormones circulent à l'état libre dans le sang. Elles ont une demi-vie très courte, d'environ 5 minutes.

### 1.4. Action

L'action de l'ADH est médiée par deux types de récepteurs :

- V1 au niveau des vaisseaux sanguins. Activé, il s'accompagne d'une élévation intracytoplasmique de calcium : vasoconstriction
- V2 au niveau des tubes collecteurs rénaux. Il est couplé à l'adénylate cyclase avec augmentation d'AMPc : réabsorption de l'eau
- V3 au niveau de l'antéhypophyse stimulation de la sécrétion de l'ACTH

Le récepteur à l'ocytocine fonctionne comme le récepteur V1 de l'ADH.

ADH et ocytocine à forte concentration peuvent interagir avec leurs récepteurs réciproquement.

## **2. Dérivés de la pro-opiomélanocortine (Hormone corticotrope et peptides)**

La pro-opiomélanocortine (POMC) est le précurseur polypeptidique de l'ACTH (adrenocorticotrophin hormone ou corticostimuline ou corticotrophine). Bien que le gène POMC s'exprime en réalité dans de nombreux tissus sains, il est admis que l'ACTH circulante chez l'homme provient en totalité de la seule sécrétion antéhypophysaire par les cellules corticotropes.

### **2.1. Structure du gène**

Le génome humain contient une seule copie du gène codant pour la pro-opimélanocortine (POMC) situé sur le bras court du chromosome 2.

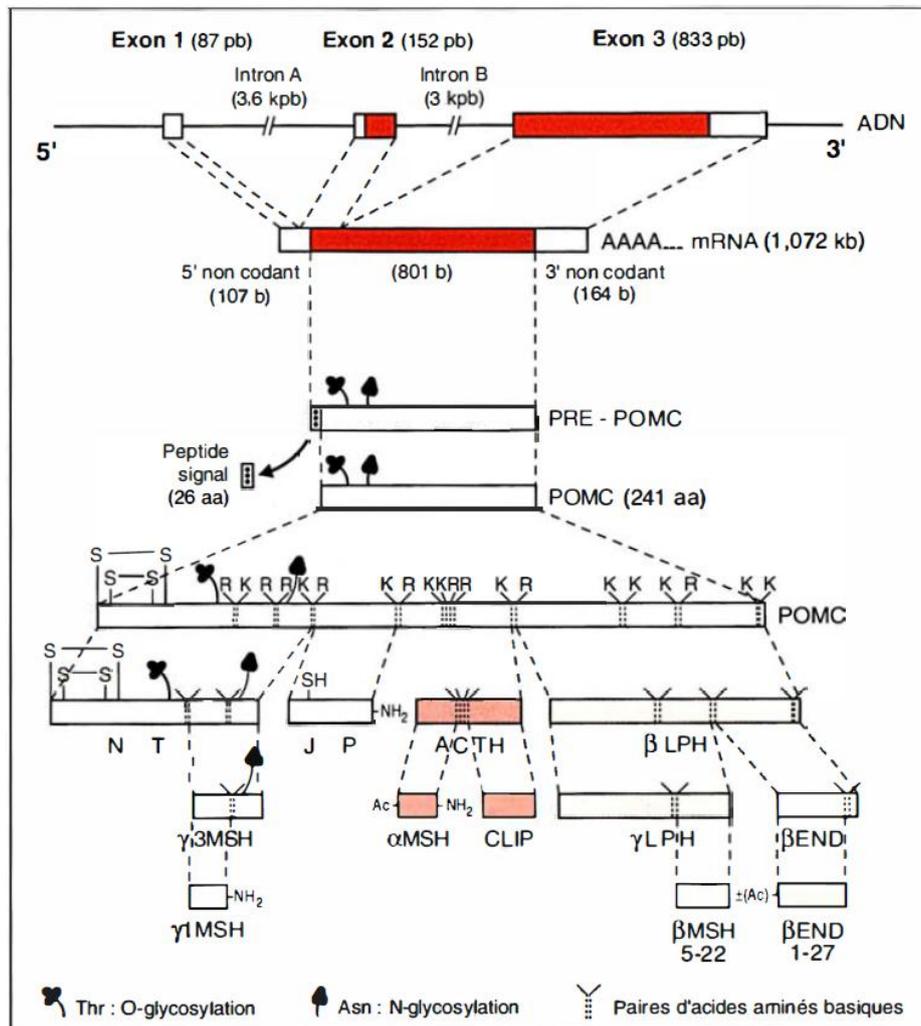


Figure 1. **Vue schématique de l'expression du gène POMC humain.** Les parties codantes de l'ADN et de l'ARN sont représentées en rouge. Les peptides retrouvés dans le lobe antérieur de l'hypophyse humaine sont schématisés par des rectangles hachurés. NT : fragment N-terminal ; JP : joining peptide ; ACTH : adrenocorticotropin hormone ; LPH : lipotropin hormone ; MSH : melanostimulin hormone ; END : endorphine ; CLIP : corticotropin-like intermediary lobe peptide.

Figure 12 : Pro-opimélanocortine : gène et dérivés (Vieau 1991)

## 2.2. Synthèse des hormones

Une fois introduite dans le réticulum endoplasmique la POMC va transiter par l'appareil de Golgi. Il se forme les granules de sécrétion où les produits de maturation sont stockés avant d'être sécrétés par exocytose. Au cours de ce transit, la POMC subit un ensemble de modifications sous l'effet de clivages protéolytiques et de modifications chimiques réunies sous le terme de maturation.

- Maturation protéolytique

Plusieurs clivages protéolytiques de type trypsique libèrent une série de peptides, dont l'ACTH. Les enzymes impliquées utilisent des sites constitués de paires d'acides aminés basiques arginine (R) et lysine (K). Il existe neuf sites de ce type sur la POMC :

(1) dans le lobe antérieur 4 seulement de ces sites sont utilisés, tous de type lysine-arginine. Cinq peptides sont produits le fragment N-terminal, le peptide de jonction, l'ACTH, la beta-lipotropine ainsi qu'un peu de gamma-lipotropine et de beta-endorphine, ce dernier site n'est que partiellement utilisé.

(2) dans l'hypothalamus, tous les sites sont utilisés aboutissant à une série de peptides plus courts ; le fragment N-terminal donne naissance aux gamma-MSH, l'ACTH à l'alpha-MSH et au corticotropin-like intermediary lobe peptide (CLIP ou ACTH 18-39), la beta-lipotropine est entièrement clivée en beta-endorphine et en beta-MSH.

Ces clivages sont effectués par des prohormones convertases (proconvertases ou endoprotéases).

#### - Modifications chimiques

Ces fragments peptidiques subissent encore des modifications chimiques telles que glycosylation, amidation, phosphorylation et acétylation.

Ces modifications chimiques sont donc une source supplémentaire de diversité des peptides dérivés de la POMC et certaines d'entre elles sont étroitement associées au type de la cellule productrice. Elles ont un retentissement sur l'activité biologique du peptide concerné.

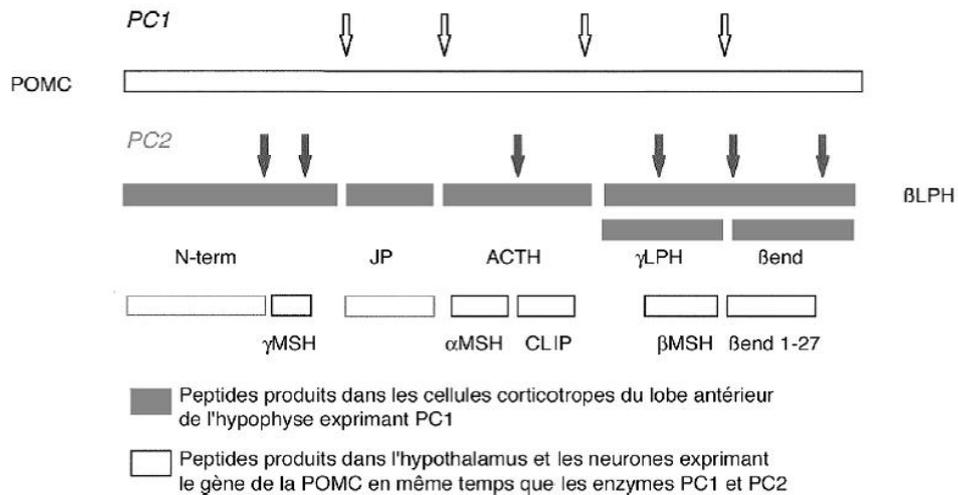


Figure 5 Maturation différentielle de la pro-opiomélanocortine (POMC) selon les tissus. ACTH : Adrenocorticotrophic hormone ; LPH : lipotrophic hormone ; MSH : melanocyte-stimulating hormone ; CLIP : corticotropine like intermediate lobe peptide; JP : junction peptide.

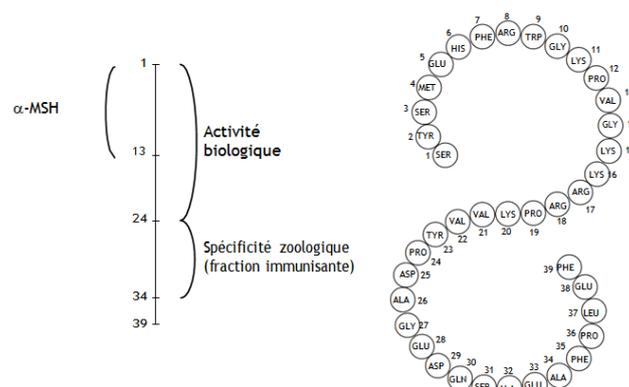
**Figure 13 :** Maturation différente de la POMC selon les tissus (Abiven G. emc 2004)

### 2.3. Structure de l'ACTH

L'ACTH est faite de 39 AA. Elle dérive de la POMC, où elle occupe le centre. Elle est produite lors du premier clivage au niveau de l'antéhypophyse. Pour sa maturation, l'ACTH subit une phosphorylation.

Deux types d'hormones mélanostimulantes sont décrites :

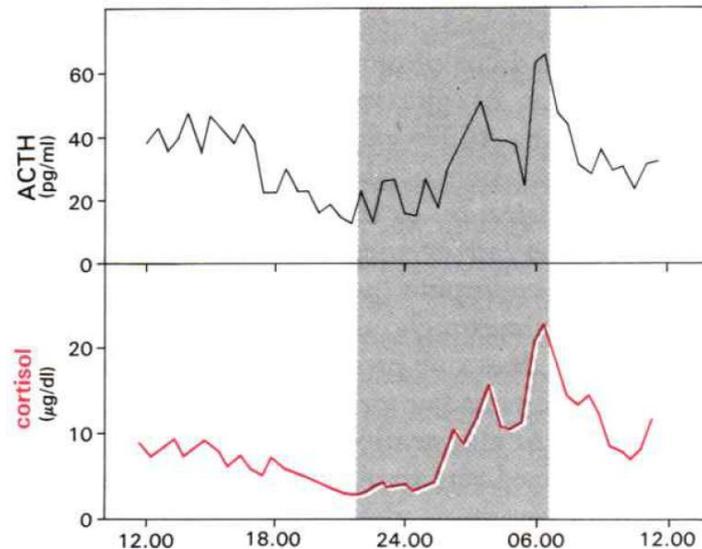
- alpha-MSH qui dérive du clivage de l'ACTH : 1-13 AA
- beta-MSH faite de 22AA dont la séquence d'AA de 11 à 17 identique à ceux de l'ACTH



**Figure 14 :** Structure de l'ACTH (Idelman et Verdetti 2000)

## 2.4. Sécrétion

La sécrétion de la CRH (corticotropin-releasing-hormone), de l'ACTH, et du cortisol suit un rythme circadien. L'augmentation est nocturne avec un maximum le matin. Cette sécrétion est pulsatile avec environ 7 à 10 pics par jours.



**Figure 15** : Variation circadienne la sécrétion de l'ACTH (Baulieu et Kelly 1990)

## 2.5. Action

L'action de l'ACTH est médiée par un récepteur de haute affinité au niveau des surrénales agissant via l'AMPc.

## 2.6. Autres dérivés de la POMC

- Alpha- et beta-Melanostimulin hormone :  $\alpha$ -MSH et  $\beta$ -MSH faite de 13 et 22 acides aminés respectivement. Elle est connue pour son action mélanostimulante au niveau de la peau
- Beta-lipotropine :  $\beta$ -LPH action lipolytique et action mélanostimulante possibles
- Beta-endorphine : peptide à action opiacé de 31 acides aminés
- Gamma-MSH :  $\gamma$ -MSH : pourrait avoir un rôle trophique sur la corticosurrénale

## 3. Hormones glycoprotéiques anté-hypophysaires

Les hormones glycoprotéiques sont représentées par :

- TSH : thyroid stimulating hormone : thyrostimuline
- FSH : follicle stimulating hormone : folliculostimuline
- LH : luteinizing hormone : lutéostimuline

- HCG : human chorionic gonadotropin : hormone chorionique gonadotrope

La TSH, FSH, et LH sont sécrétées par l'hypophyse. La HCG est sécrétée par le syncytiotrophoblaste. Les cellules thyrotropiques et gonadotropiques représentent respectivement 10% et 15% de la totalité des cellules hypophysaires.

### 3.1. Structure des hormones

Les hormones glycoprotéiques sont formées de deux sous-unités appelées alpha et beta, liées de manière non-covalente et portant, chacune, une ou plusieurs chaînes polysaccharidiques (10 à 30% du PM). La sous-unité alpha est commune. Elle est faite de 92 AA. La sous-unité beta est de :

- 115 AA pour FSH
- 115 AA pour LH
- 110 AA pour TSH
- 147 AA pour HCG

#### FSH

est une glycoprotéine de faible PM (28 à 29 k Da chez l'homme). Sa demi-vie est d'environ 170 min. Le taux de base est de l'ordre de 2 à 5 mUI/mL de plasma. Au moment du pic ovulatoire, le taux s'élève de 5 à 10 mUI/mL

#### LH

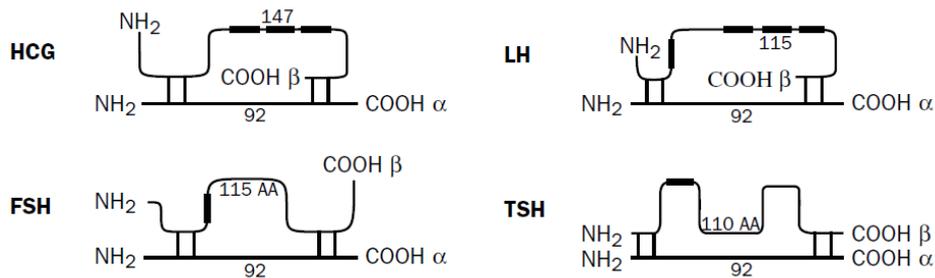
est une glycoprotéine de PM environ 30 kDa. Sa demi-vie est d'environ 60 min. Le taux de base est de l'ordre de 2 à 5 mUI/mL de plasma. Au moment du pic ovulatoire, il s'élève de 16 à 25 mUI/mL

#### TSH

est une glycoprotéine de PM est de 28 kDa. Sa demi-vie est d'environ 60 min et son taux plasmatique moyen de 3 ng/mL chez l'homme (0,1 à 4 mUI/L).

#### HCG

est une hormone placentaire. C'est une glycoprotéine de 237 AA (PM 38 kDa) et de demi-vie de 24 à 36 heures. Ses effets sont variables selon les espèces, ils sont comparables à ceux de la LH. La correspondance entre les séquences de beta-HCG et beta-LH est de 67%.



**Figure 4.10 - Représentation schématique de la structure de HCG, FSH, LH et TSH chez l'homme** (d'après Baulieu, 1978 et Wilson et Forster, 1992)  
 Les zones hachurées représentent globalement les ponts disulfures entre les chaînes. Les zones épaissies des chaînes  $\beta$  indiquent de façon arbitraire les homologies partielles de leur structure primaire.

**Figure 16 : Structure des hormones glycoprotéiques**

### 3.2. Structure des gènes

Les deux sous-unités des hormones glycoprotéiques sont codées par des gènes différents :

Alpha : sur le chromosome 6 humain ;

Beta : sur le chromosome 19 humain pour la LH et HCG

sur le chromosome 11 humain pour la FSH (11p13)

sur le chromosome 1 pour la TSH (1p22)

### 3.3. Action

L'action de ces hormones glycoprotéiques est médiée par l'AMPc.

## 4. Hormones somatomammotropiques

L'hormone de croissance (GH : growth hormone) et la prolactine sont deux hormones polypeptidiques sécrétées par l'antéhypophyse.

### 4.1. Structure des gènes

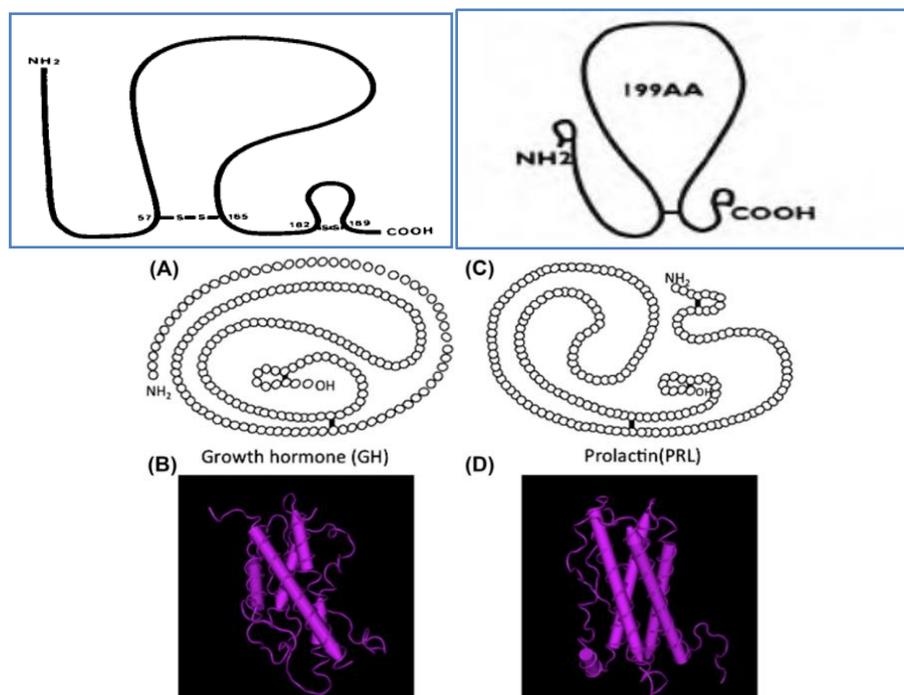
Il a un seul gène ancestral pour la GH et la prolactine. Avec l'évolution, l'emplacement des gènes codant pour ces deux hormones est retrouvé sur des chromosomes différents. Pour la prolactine, il y a un seul gène codant dans le génome humain sur le chromosome 6. Alors que pour la GH, il y a plusieurs gènes codants sur le chr 17.

### 4.2. Structure des hormones

Des homologies structurales ont été décrites entre la prolactine, GH, et hormone lactogène placentaire (hLP) qui appartiennent à la famille des hormones polypeptidiques :

Sur les 191 AA de la GH et hLP, 161 AA sont identiques avec 2 ponts disulfure (forme avec deux boucles). La GH circulante est dans 80% des cas de 22 KDa (diabétogène), et 20% des cas 20KDa (moins active).

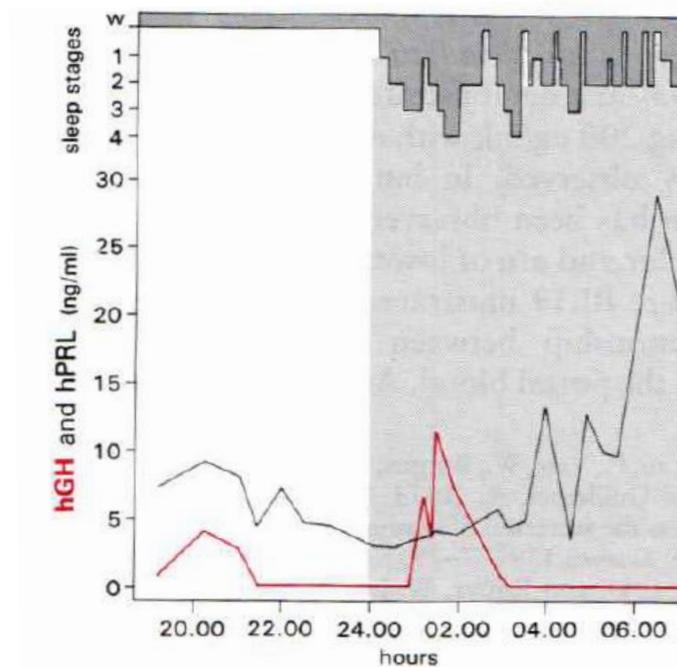
La prolactine est faite de 199 AA, plus allongée avec une extension amino-terminale avec trois ponts disulfures (forme avec trois boucles). Son poids moléculaire est de l'ordre de 23KDa.



**Figure 17** : structure de la GH et de la prolactine (Madej T 2014, Teilum K 2014)

### 4.3. Sécrétion

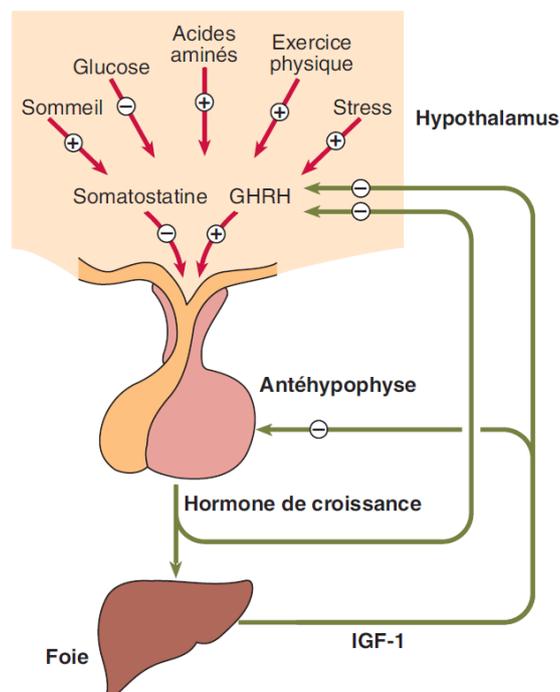
La sécrétion de la GH et de la prolactine est pulsatile avec un cycle nyctéméral.



**Figure 18** : Rythme de sécrétion de la GH et de la prolactine (Baulieu et Kelly 1990)

#### 4.3.1. Régulation de la sécrétion de la GH

La GH a une faible demi-vie et une variabilité nyctémérale selon les repas et le sommeil.



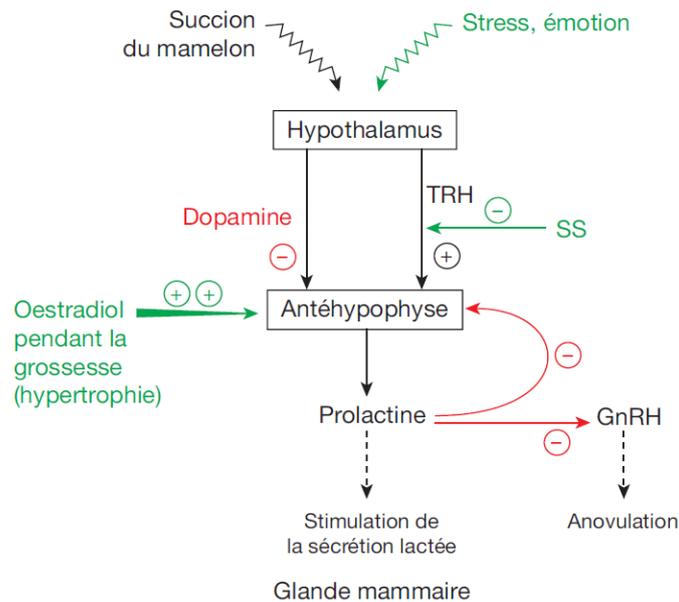
**Figure 19** : Régulation de la sécrétion de la GH (Bernard Lacour 2016)

La genèse du rythme et de l'amplitude des pics sécrétoires de GH dépend à la fois de la GHRH et de la somatostatine hypothalamiques et de l'IGF-1. Le caractère pulsatile (1 pulse toutes les 2 à 3h) est lié à la libération alternée des deux facteurs hypothalamiques. Le jeûne diminue les concentrations plasmatiques d'IGF-1 et donc diminue l'inhibition de la sécrétion de GH et donc augmente la GH plasmatique. Les hormones périphériques exercent aussi un rôle sur la sécrétion de GH. Ainsi, le cortisol stimule la production hypothalamique de somatostatine qui bloque la synthèse de GH et ainsi diminue la croissance. À l'opposé, l'oestradiol diminue la production de somatostatine et donc augmente la production de GH et agit également en diminuant la production hépatique d'IGF-1. Les neurotransmetteurs hypothalamiques, en particulier la noradrénaline, l'acétylcholine, la sérotonine, les endorphines ainsi que le stress stimulent la sécrétion de GH. Enfin certains facteurs nutritionnels, comme la baisse de la glycémie, la diminution de la concentration plasmatique des acides gras libres et l'augmentation de certains acides aminés comme l'arginine stimulent la libération de GH. Certains de ces facteurs sont d'ailleurs utilisés dans l'exploration fonctionnelle dynamique de la fonction somatotrope.

#### **4.3.2. Régulation de la sécrétion de la prolactine**

Elle est sécrétée par les cellules lactotrope de l'hypophyse par décharges pulsatiles (1/90 minutes) sous le contrôle de l'hypothalamus. Mais contrairement aux autres hormones antéhypophysaires, ce contrôle hypothalamique semble être avant tout inhibiteur par la dopamine ou prolactine inhibiting factor (PIF). Par conséquent, tout facteur susceptible d'entraver l'action de la dopamine a pour effet de stimuler la sécrétion de prolactine (le stress et certains médicaments anti-dopaminergiques). La prolactine par un mécanisme de rétrocontrôle négatif, stimulerait la sécrétion de dopamine pour inhiber sa propre sécrétion.

La TRH pourrait exercer un rôle stimulateur sur la sécrétion de la PRL, tout comme l'exercice physique intense, la succion du mamelon, le VIP (vasointestinal peptide), certains acides aminés et l'oestradiol à forte dose.



**Figure 20** : Régulation de la sécrétion de la prolactine (Bernard Lacour 2016)

### 1.1. Circulation

Les formes circulantes de la GH et de la prolactine sont :

- Monomérique : forte activité biologique  
50% de la GH monomérique est liée à une protéine de transport spécifique  
La prolactine peut être aussi liée à une protéine de transport spécifique
- Dimérique : big
- Oligomérique : big-big : faible activité

La demi-vie de la prolactine est de 30-50 min et celle de la GH est très courte.

### 1.2. Action

L'action de la GH et de la prolactine est faite par un récepteur membranaire spécifique de forte affinité à la surface des cellules cibles de chacune. Ces récepteurs sont non tyrosine kinase.

#### 1.1.1. Action de la prolactine

Le récepteur de la prolactine est essentiellement retrouvé au niveau des cellules épithéliales mammaires.

La prolactine est indispensable à toutes les périodes de développement de la glande mammaire : en synergie avec les estrogènes. Elle assure ainsi la croissance de la glande, l'induction et l'entretien de la sécrétion lactée.

La prolactine exerce aussi un rôle modulateur sur la pulsativité de la Gn-RH (gonadotropin releasing hormone).

### 1.1.2. Action de la GH

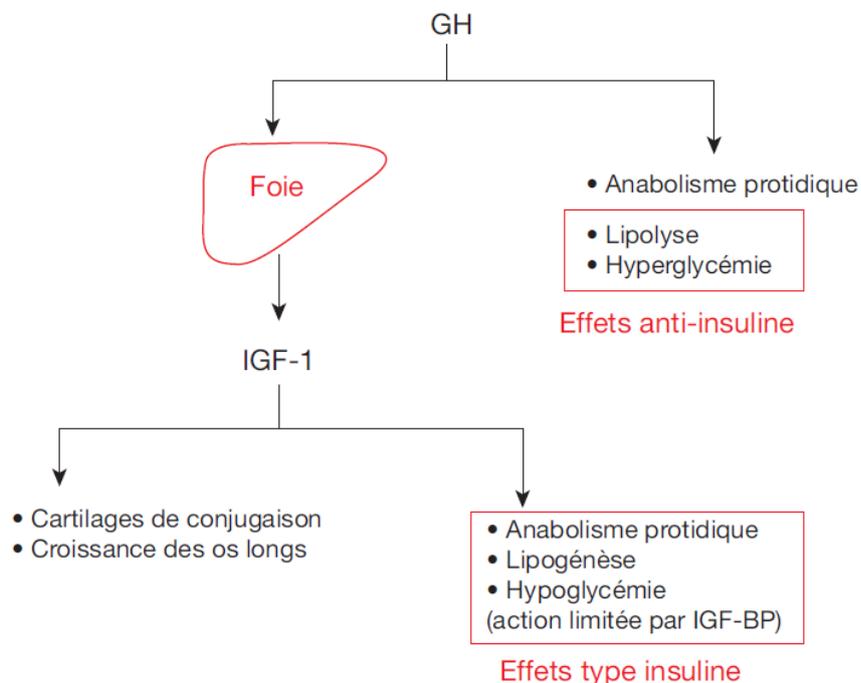
Le récepteur de la GH est retrouvé à la surface des hépatocytes, lymphocytes, adipocytes, thymocytes, cellules ovariennes.

La GH est un élément central dans le contrôle de la croissance où elle agit indirectement en stimulant la production hépatique d'un facteur de croissance l'IGF1 (insuline like growth factor 1, également connu sous le nom de somatomédine C).

L'IGF1 agit sur la croissance osseuse (prolifération et différenciation des cellules cartilagineuses) et stimule la différenciation et la croissance de nombreux autres tissus. Il exerce aussi des effets métaboliques analogues à ceux de l'insuline.

La GH exerce aussi des effets métaboliques directs :

- ↑ lipolyse
- ↑ production hépatique de glucose
- ↓ captation tissulaire du glucose
- ↑ synthèse protéique



**Figure 21** : Actions de la GH (Bernard Lacour 2016)

## Mélatonine : hormone épiphysaire

L'épiphyse (glande pinéale) sécrète une hormone surnommée hormone du sommeil : Mélatonine. Cette hormone dérive d'acide aminé. Elle est l'hormone clé de la régulation de nos rythmes chronobiologiques, dont le rythme circadien de veille-sommeil.

### 1.1. Synthèse

La mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) est synthétisée dans la glande pinéale à partir d'un précurseur, le tryptophane, qui est transformé en 5-hydroxytryptophane par la tryptophane hydroxylase puis en 5-hydroxytryptamine ou sérotonine grâce à l'action d'une décarboxylase. La voie de synthèse à partir de la sérotonine nécessite la présence de deux enzymes, la N-acétyltransférase (NAT), enzyme clé, et l'hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOMT).

La biosynthèse de la mélatonine se fait principalement la nuit et s'étale sur une dizaine d'heures.

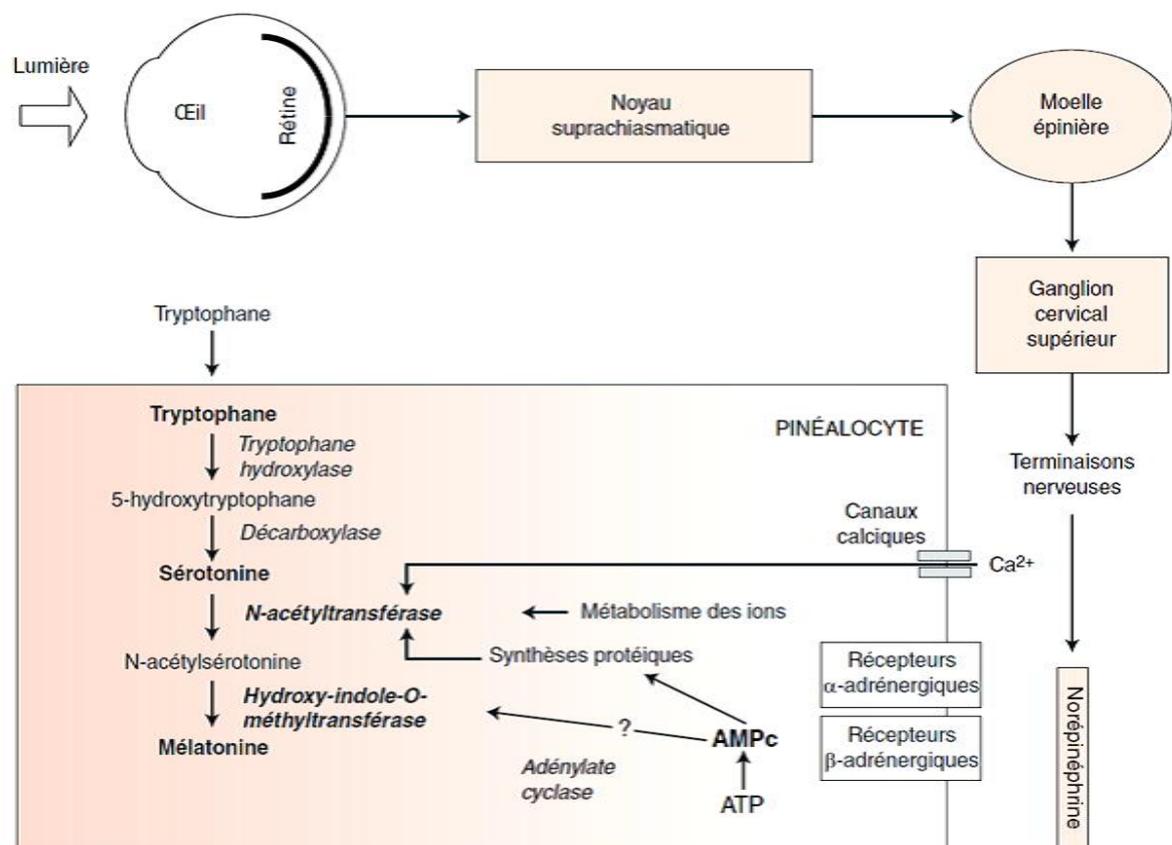


Figure 1 : Synthèse de la mélatonine (Touitou Y 2008)

## 1.2. Catabolisme

Le métabolisme de la mélatonine circulante se fait dans le foie par transformation de l'hormone en 6-hydroxymélatonine (enzyme à cytochrome P450), suivie d'une sulfoconjugaison (70 à 80 %) ou d'une glucuroconjugaison (5 %). Le métabolite urinaire principal est la 6-sulfatoxymélatonine qui peut être dosée.

## 1.3. Circulation

Dans la circulation 70% de la mélatonine est lié à l'albumine, le reste est libre. Une diffusion passive est possible dans la salive.

## 1.4. Mode d'action

La mélatonine peut agir par des mécanismes directs indépendants de récepteurs membranaires ou par le biais de récepteurs membranaires ubiquitaires.

La demi-vie de l'hormone est de l'ordre de 20-30 minutes.

## METABOLISME DES HORMONES STEROIDES

### Objectifs :

1. Analyser la biosynthèse des différentes hormones stéroïdes
2. Identifier les transformations nécessaires pour l'activité glucocorticoïde, minéralocorticoïde et stéroïde sexuel
3. Décrire le fonctionnement des enzymes de la stéroïdogénèse
4. Analyser la relation entre la forme circulante et la forme active des hormones stéroïdes
5. Expliquer le mécanisme d'action des hormones stéroïdes au niveau cellulaire

### Plan

1. Généralités
2. Les hormones de la cortico-surrénale
3. Les androgènes
4. Les dérivés hydroxylés de la vitamine D
5. Les particularités des enzymes stéroïdogènes

## 1. Généralités

### 1.1. Définition

On appelle hormones stéroïdes les hormones qui possèdent dans leur structure le noyau gonane à 17 atomes de carbones.

Par adjonction de chaînes latérales ou de doubles liaisons, on va pouvoir décrire les noyaux suivants :

Pregnane (21c)	Androstane (19c)	Estrane (18c)
<u>Hormone féminine :</u> Progestérone  <u>Hormones corticosurréaliennes:</u> Cortisol et Aldostérone	<u>Hormones masculines :</u> Androgènes (Testostérone)	<u>Hormones féminines</u> Estrogènes : E1 = oestrone (Folliculine)  E2 = Estradiol  E3 = Estriol

Les hormones stéroïdes dérivent des 3 noyaux principaux avec principalement 2 différences de structure.

- Double liaison en 4-5 (site  $\Delta 4$ ) dans la plupart des stéroïdes
- Fonctions oxygénées :
  - OH : fonction alcool en 3,11,16,17 ou 21 en  $\alpha$  ou en  $\beta$
  - C = O: fonction cétone en 3,11,17,ou 20
  - CHO: fonction aldéhyde en 18 (Aldostérone)

Seul le 1-25 di OH cholécalférol (1-25 di OH Vitamine D3) ne dérive pas directement du cholestérol.

### Nom communs

cortisol, cortisone, aldostérone, corticostérone, testostérone, œstrone, œstradiol, etc.

### Nomenclature de Kendall 1950

Composé B : Corticostérone      E : Cortisone      F : Cortisol  
O : Œstradiol                      P : Progestérone      S : Désoxycortisol  
T : Testostérone

### Nom scientifique

17,21-dihydroxypregn-4-ene-3,11,20-trione : cortisone  
4-androstène-3,17-dione : androstènedione

### Nom semi-scientifique (préfixe)

Dihydrotestostérone : Addition de 2 H

## 1.2. Lieux de formation

Les cellules capables de synthétiser et de sécréter les hormones stéroïdes sont très localisées et spécialisées. Le cortex surrénalien, les ovaires, les testicules et le placenta. Chacune de ces glandes possède un bagage enzymatique propre qui lui dicte les voies de synthèse à suivre.

- Les corticostéroïdes sont fabriqués par la corticosurrénale.
- Les androgènes sont fabriqués dans les cellules de Leydig des testicules et dans certaines cellules de la corticosurrénale et des follicules ovariens.
- Les oestrogènes sont formés dans le follicule de l'ovaire.
- La progestérone est un produit final dans les cellules granuleuses du corps jaune ovarien
- La vitamine D, apportée par l'alimentation ou dérivant du cholestérol, est transformée en hormones stéroïdes (25 et 1-25 di OH) dans le foie et les reins.
- Certaines cellules du placenta fabriquent des oestrogènes et de la progestérone.

## 1.3. Circulation

La plupart des hormones nécessitent des protéines de transport au niveau plasmatique. Ces protéines :

- fournissent une réserve d'hormones circulantes

- prolongent la demi-vie des hormones

La forme libre de ces des hormones est responsable de l'activité biologique : biologiquement active. En général la concentration plasmatique de cette forme libre est très faible, de l'ordre de  $10^{-15}$  à  $10^{-9}$  mol/L.

Le cortisol est transporté par la transcortine (CBG = cortisol binding globulin). La CBG est fabriquée par le foie. Sa synthèse est augmentée par les oestrogènes.

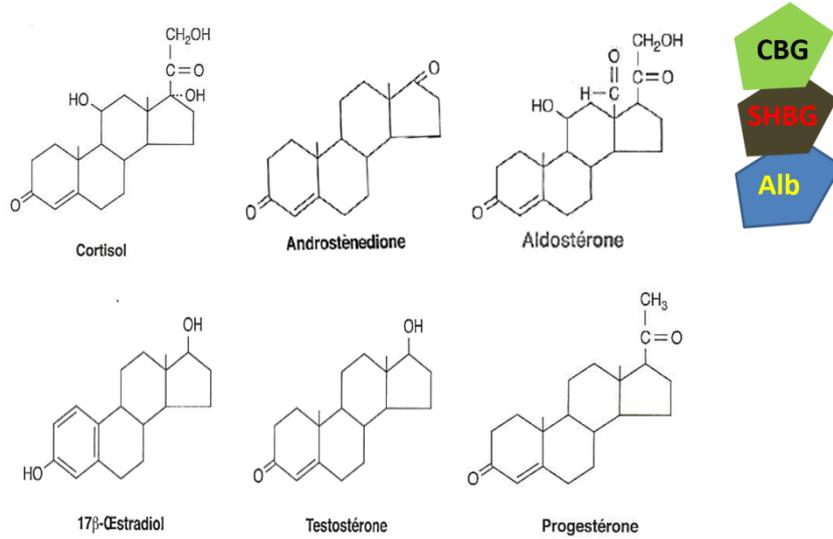
La testostérone et les estrogènes sont transportés par SHBG (sex hormon binding globulin). La SHBG est fabriquée par le foie. Sa production est augmentée par les estrogènes. Elle est diminuée par les androgènes, la vieillesse, et l'hypothyroïdie. La testostérone se lie avec une plus grande affinité à la SHBG que l'estradiol.

**Tableau 1 :** Demi-vie des hormones stéroïdes :

Hormone	Demi-vie
Aldostérone	15-20 min
Cortisol	60-80 min
DHEA	40 min

**Tableau 2 :** Formes de transports des hormones stéroïdes (Denis 1994)

	CBG	SHBG	Albumine	Libre
<b>Cortisol</b>	++++		+	+
<b>Progestérone</b>	++		+++	+
<b>Testostérone</b>		++++	+	+
<b>Estradiol</b>		++	+++	+
<b>Aldostérone</b>	+		+++	++++
<b>Androstènedione</b>			+++	+++
<b>Déhydro-epiandrosterone</b>		+	+++	+
<b>Déhydro-epiandrosterone sulfate</b>		+	++++	+

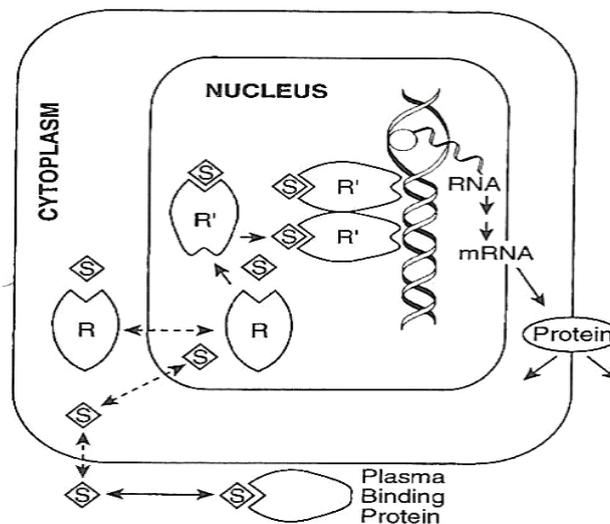


Alb : albumine, CBG : cortisol binding globulin, SHBG : sex hormone binding globulin

**Fig 1 :** Affinité au protéines de transport

### 1.4. Mode d'action des Hormones stéroïdes

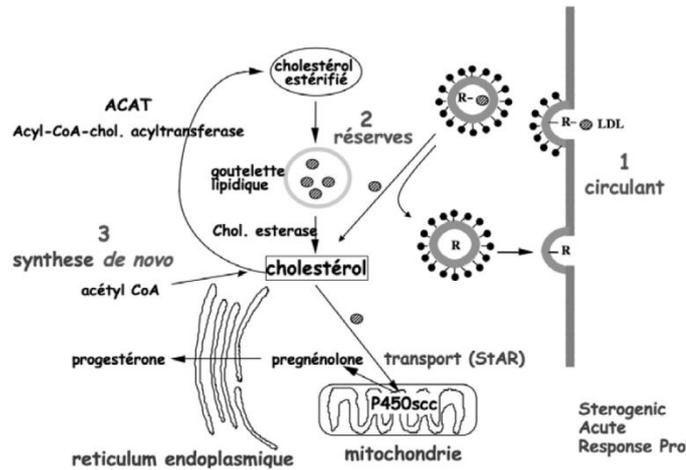
Seule l'hormone libre peut franchir la membrane. L'hormone s'associe alors à son récepteur (cytoplasmique ou nucléaire). Le complexe récepteur et ligand stéroïdien devient alors un facteur de transcription. Il migre vers l'acide désoxyribonucléique (ADN) intranucléaire pour réguler l'expression des gènes.



**Fig 2 :** Mode d'action des hormones stéroïdes (Lumbroso 2010)

### 1.5. Vue d'ensemble des voies de biosynthèse des hormones stéroïdes

La synthèse des hormones stéroïdes résulte de transformations enzymatiques successives du cholestérol. Environ 80% du cholestérol provient des lipoprotéines circulantes, le reste provient d'une synthèse locale.



**Fig 3 :** Les sources de cholestérol

La stimulation des surrénale (ACTH) ou des gonades (gonadotrophines) active une estérase et stimule l'entrée du cholestérol libre dans la mitochondrie où sa chaîne latérale sera clivée. L'entrée du cholestérol dans la mitochondrie peut être aussi stimulée par l'angiotensine II. La suite des réactions sera dépendante de l'équipement enzymatique tissulaire spécifique. La transcription des gènes de ces enzymes est induite par l'ACTH, les gonadotrophines ou l'angiotensine II.

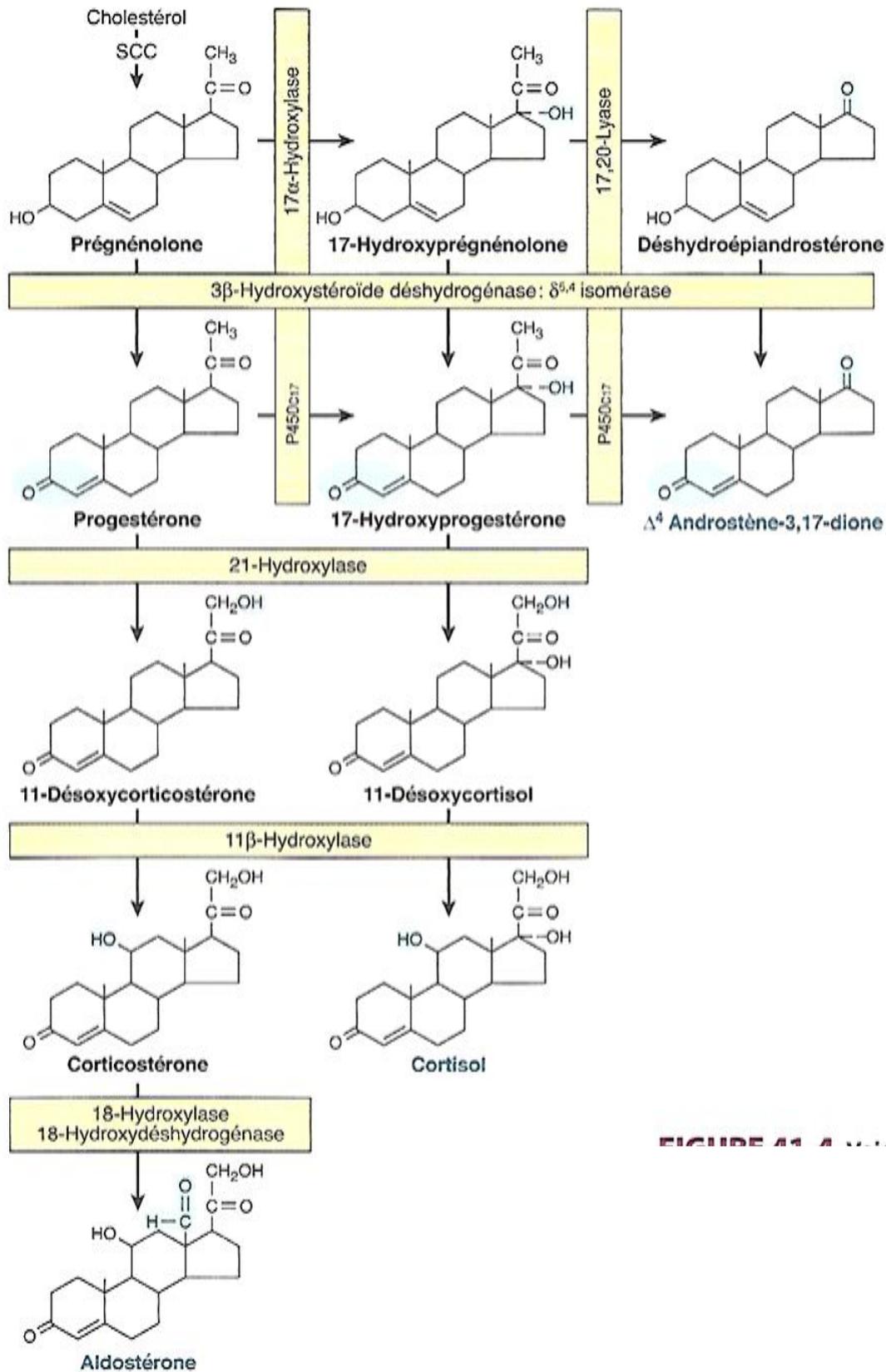


FIGURE 41-4

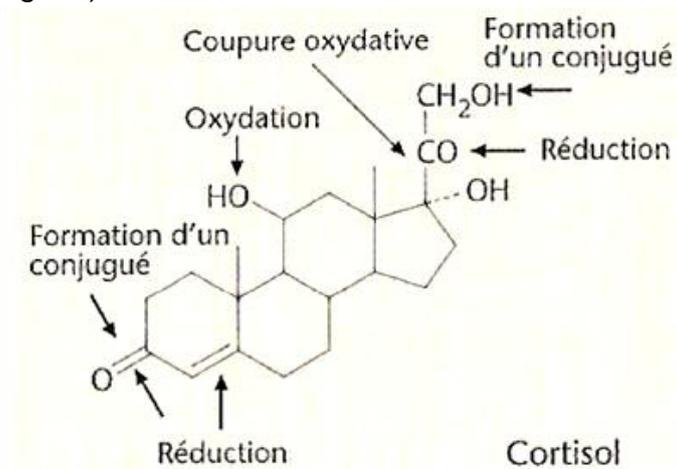
**Fig.4 :** Voies de biosynthèse des hormones stéroïdes

(Biochimie de Harper, 2013)

## 1.6. Catabolisme

Comme pour la plupart des stéroïdes, la dégradation a lieu dans les cellules cibles et dans le foie par l'intermédiaire

- d'hydroxylations
- de réduction des doubles liaisons
- de conjugaisons avec l'acide sulfurique (sulfo-conjugués) ou l'acide glucuronique (glucurono-conjugués).



**Fig.5** : Catabolisme des glucocorticoïdes (Koolman 2006)

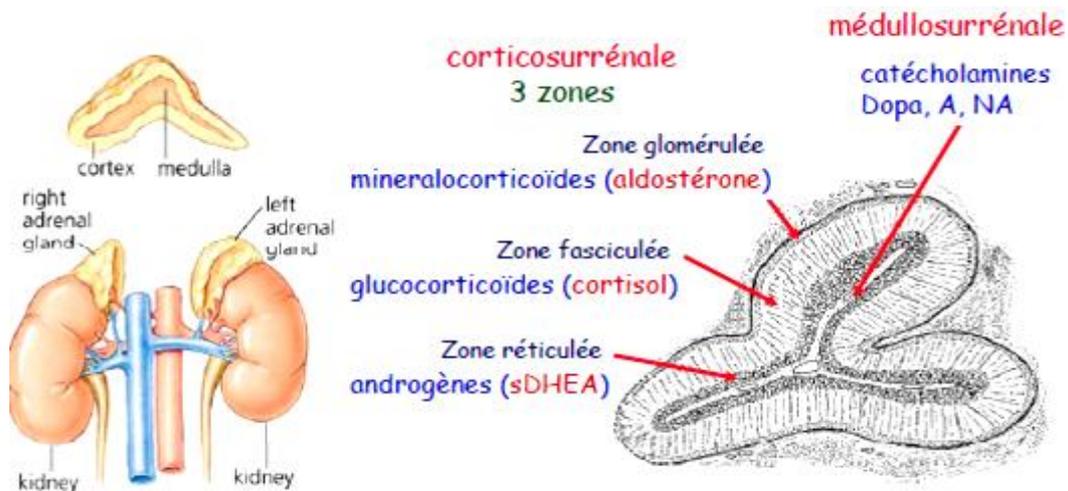
## 2. Les hormones de la cortico-surrénale

La corticosurrénale présente 3 zones distinctes contenant des enzymes différentes qui vont former des hormones différentes (Figure 4).

La zone - glomérulée (externe) → Minéralocorticoïdes

- Fasciculée (médiane) → Glucocorticoïdes

- Réticulée (centrale) → Androgènes



**Fig.6 :** Les différentes zones de la surrénale (Lumbroso 2010)

## 2.1. Les minéralocorticoïdes

### 2.1.1. Synthèse

L'aldostérone est spécifique de la zone glomérulée en raison de l'expression restreinte de l'équipement enzymatique : 11 $\beta$ hydroxylase, 18-hydroxylase et 18-déshydrogénase.

Progestérone

↓ **21 Hydroxylase**

21 - OH progestérone (11-désoxycorticostérone) +

↓ **11 $\beta$  hydroxylase**

Corticostérone

↓ **18 hydroxylase**

18 - OH Corticosterone

↓ **18 déshydrogénase**

Aldostérone +++

Les 3 formes hormonales actives sont l'aldostérone: 100 fois plus active que la corticostérone 10 fois plus active que la Désoxycorticostérone.

**Tableau 3** : Activité minéralocorticoïde relative (Raux Demay 2010)

Activité minéralocorticoïde par rapport à l'aldostérone	
Aldostérone	100
Cortisol	0,2
Cortisone	0,2
11-désoxycorticostérone	3
Corticostérone	1
18-hydroxycorticostérone	1,5
Prednisone	0,05
Prednisolone	0,05
Dexaméthasone	0
9- $\alpha$ -fluorocortisol	80

## 2.2. Les glucocorticoïdes

### 2.2.1. Synthèse

C'est la 17 $\alpha$  hydroxylase qui va orienter vers les glucocorticoïdes (Figure 2)

Dans l'espèce humaine c'est le cortisol qui est la principale hormone glucocorticoïde.

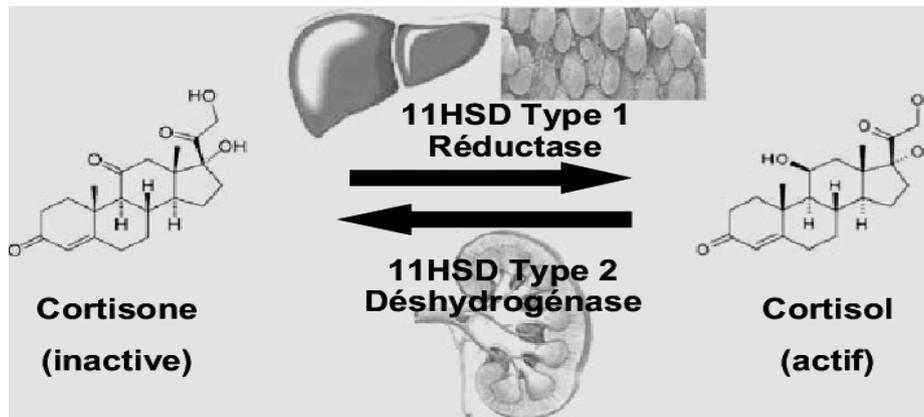
**Tableau 4** : Activité glucocorticoïde relative (Raux Demay 2010)

Activité glucocorticoïde par rapport au cortisol	
Cortisol	100
Cortisone	80
Aldostérone	30
Corticostérone	50
Prednisone	320
Prednisolone	400
Triamcinolone	300
Dexaméthasone	2 000
Bétaméthasone	2 000
9- $\alpha$ -fluorocortisol	800

### 2.2.2. Catabolisme

- Comme pour les autres stéroïdes, l'inactivation se fait par hydroxylations successives.

- Une autre voie est le passage de cortisol en cortisone (par la 11-Déshydrogénase).



**Fig.7 :** Rôle des 2 isoformes de la 11- $\beta$ -Hydroxystéroïde déshydrogénase (Paquot 2009)

**Tableau 5 :** Principales caractéristiques des 2 isoenzymes de la 11- $\beta$ -Hydroxystéroïde déshydrogénase (Miller WL 2011)

	11- $\beta$ -HSD type 1	11- $\beta$ -HSD type 2
<b>Tissu</b>	Foie, testicules, poumons, tissu adipeux, néphron proximal	Néphron distal, placenta, colon
<b>Réaction</b>	Réduction	Oxydation
<b>Substrat</b>	Cortisone, dehydrocorticostérone, prednisone	Cortisol, corticostérone, prednisolone
<b>Cofacteur</b>	NADPH	NAD <sup>+</sup>
<b>Km</b>	0.1 – 0.3 $\mu$ M	0.01 – 0.1 $\mu$ M

- Une 3ème voie d'élimination où le catabolisme du cortisol fait apparaître des substances ayant transitoirement une activité androgène.

Le cortisol est retrouvé aussi sous forme libre au niveau des urines : 1% des métabolites. Dans la salive, le cortisol passe également sous forme libre.

### 2.2.3. Analogues structuraux du cortisol

Des analogues structuraux du cortisol sont fabriqués par l'industrie pour obtenir des produits plus efficaces, plus spécifiques et présentant moins d'effets indésirables que l'on utilise en thérapeutique pour leurs effets anti- inflammatoires: ce sont les Corticoïdes comme la prédnisone, la méthyprednisone, la dexaméthasone et la bétaméthasone

### 3. Les Androgènes

On appelle androgènes les hormones faisant apparaître les caractères sexuels secondaires mâles. Ces hormones sont sécrétées par les cellules de Leydig situées entre les tubes séminifères dans le testicule.

Il existe aussi des androgènes moins actifs sécrétés par la zone réticulée de la corticosurrénale. Cette zone exprime une 17-20-lyase active indispensable à la synthèse des androgènes. Cette synthèse est stimulée par l'ACTH.

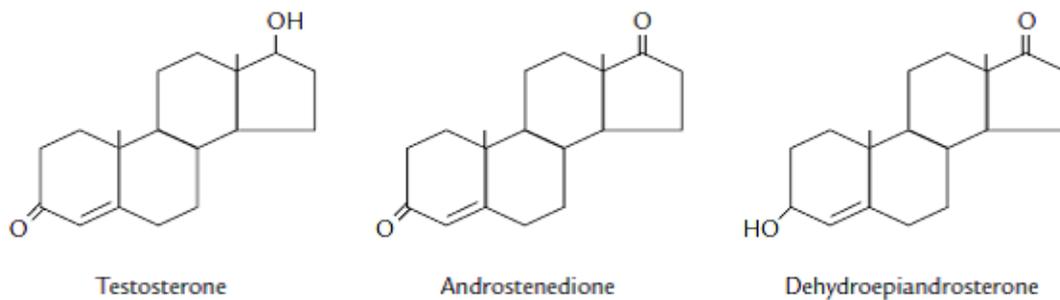
Dans l'ovaire, la fabrication d'oestradiol nécessite un passage par les androgènes.

Les androgènes sont (Figure 8).

- La testostérone (testicule / ovaire)
- L'androstenedione (testicule/surrénale/ovaire)
- La déhydro-épiandrostérone (DHEA) et sa forme sulfatée, le DHEA-sulfate (surrénale/ ovaire)

**Tableau 6** : Activité androgène relative (Raux Demay 2010)

Activité androgénique par rapport à la testostérone	
Testostérone	100
$\Delta$ -4-androstènedione	20
DHEA	5
Sulfate de DHEA	0
Dihydrotestostérone	100



**Fig.8** : Les androgènes (Dinesh Puri 2011)

### 3.1. Les androgènes corticosurréaliens

Les androgènes corticosurréaliens sont :

- $\Delta_4$  Androstenedione
- Dehydroepiandrosterone (DHEA = DHA).
- Sulfate Dehydroepiandrosterone (SDHEA)

Ces androgènes cortico surréaliens n'ont pas d'activité androgène importante aux taux physiologiques : cette activité devient pathologique (Hirsutisme, virilisation) chez la femme quand les taux augmentent (tumeur par exemple).

Les androgènes corticosurréaliens sont alors convertis en androgènes actifs dans les tissus cibles.

Le catabolisme des androgènes de la surrénale conduit à des composés dits 17 cétostéroïdes éliminés dans l'urine sous forme conjuguée comme les autres stéroïdes.

### 4. Les dérivés hydroxylés de la vitamine D

La vitamine D ou plutôt les vitamines D sont indispensables aux mammifères car elles sont les précurseurs d'hormones agissant sur le métabolisme du Calcium.

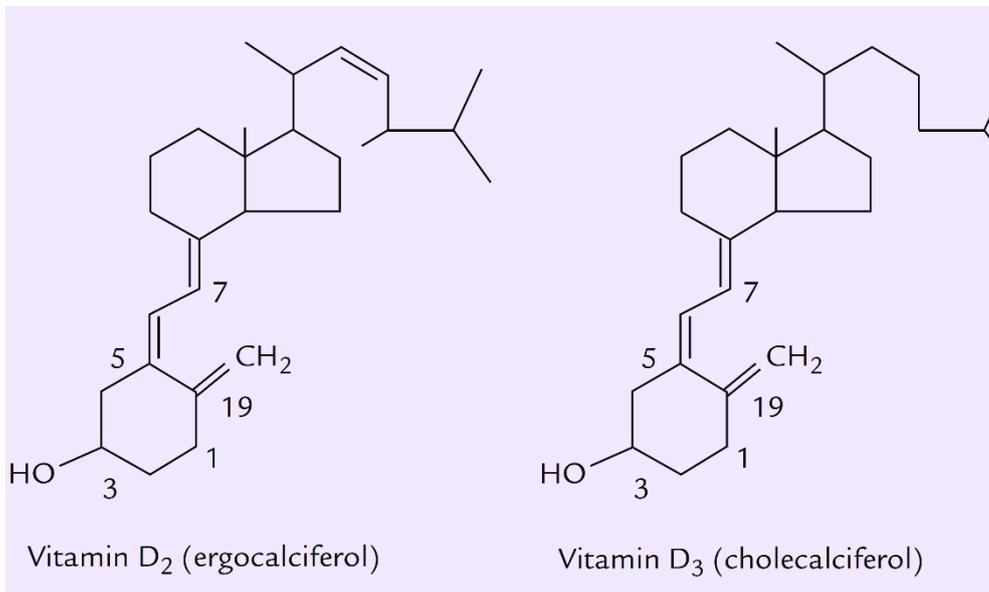
#### 4.1. Structure, origine de la vitamine D

Les vitamines D sont des stérols formés par les animaux, les végétaux et les bactéries: elles portent le nom de calciférol.

2 vitamines D existent (Figure 9)

- Vitamine D2 ou ergocalciferol est d'origine végétale.

- Vitamine D3 ou cholécalciférol est d'origine animale.



**Fig 9 :** les vitamines D

La fabrication de la vitamine D3 chez les mammifères se fait sous l'action des rayons ultraviolets en ouvrant le cycle B.

La vitamine D3 ne garde pas la forme ramassée du cholestérol mais pivote autour du cycle B ouvert.

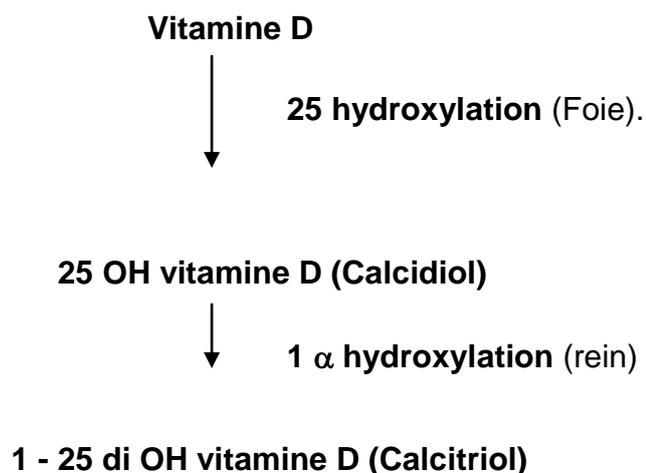
Chez les mammifères, la partie superficielle de la peau -l'épiderme- reçoit les rayons U.V. et fabrique la vitamine D3 : l'apport de vitamine D par les végétaux de l'alimentation n'est pas suffisant. L'homme doit transformer une partie importante de 7 dehydrocholestérol, ce qui explique que les sujets très couverts ou maintenus à l'obscurité développent une carence en vitamine D malgré une alimentation normale.

Ce qui explique aussi que les taux circulants soient très variables suivant le pays ou la saison (été / hiver).

La carence en vitamine D provoquent le rachitisme chez l'enfant et l'osteomalacie chez l'adulte : déficit de la fixation du calcium sur la trame osseuse protéique et troubles de l'excitabilité neuro-musculaire (rôle du  $\text{Ca}^{++}$  comme messenger intracellulaire).

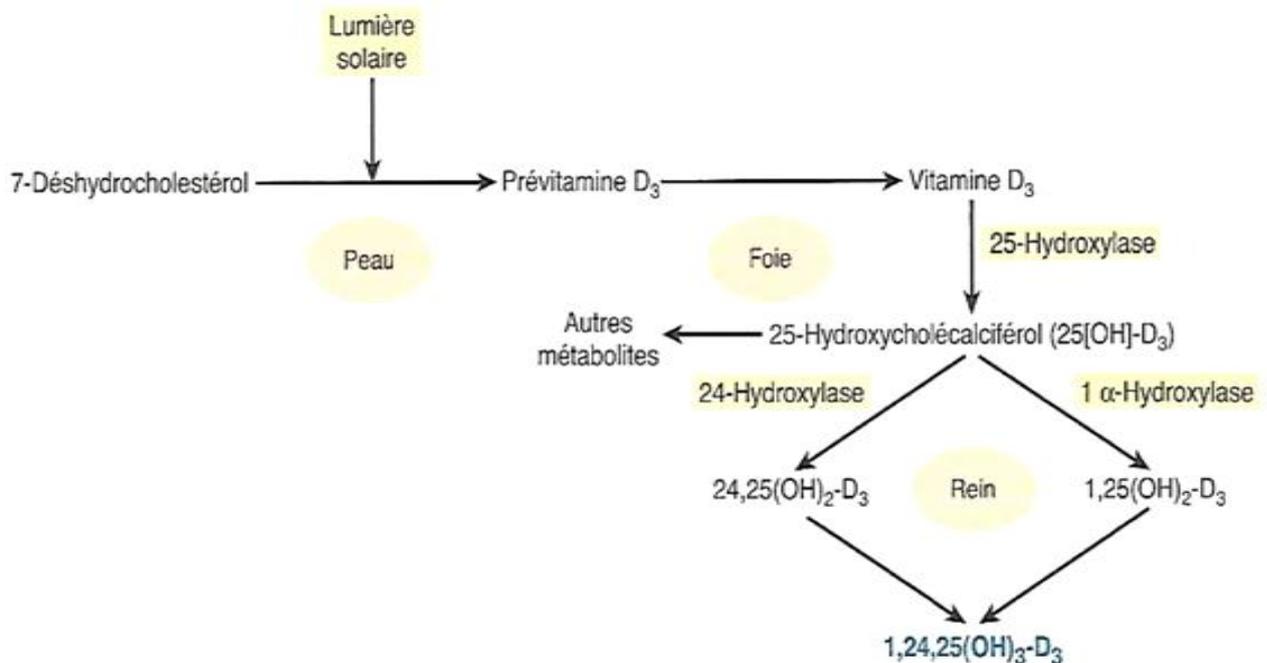
#### 4.2. Transformation en hormones

Pour agir, la vitamine D doit être transformée par l'organisme en composés qui sont de véritables hormones du métabolisme du calcium. Comme pour les autres stéroïdes, ces transformations sont des hydroxylations:



La formation du Calcitriol qui est la forme active de la vitamine D est stimulée par la parathormone (PTH), la calcitonine et d'autres hormones (PRL, E2, cortisol).

Le catabolisme se fera aussi par hydroxylation : formation de 1-24-25 tri OH vitamine D inactive ou par coupure de la chaîne latérale : donnant l'acide calcitroïque



**Fig 10 :** Formation et hydroxylations de la vitamine D

## 5. Les particularités des enzymes stéroïdiques

Ces enzymes sont fonctionnellement unidirectionnelles. Elles sont représentées par des cytochromes P450 et des hydroxystéroïdes déshydrogénases.

### 5.1. Cytochrome P450

Ces enzymes sont intégrées aux membranes (mitochondrie, réticulum endoplasmique). Leur structure comporte un noyau hème. Elles catalysent des réactions d'oxygénation.

Les 6 cytochromes P450 impliqués dans la stéroïdogénèse sont :

- P450<sub>scc</sub> ou 20,22-desmolase : coupure de la chaîne latérale du cholestérol
- P450<sub>c11</sub> : 11-beta-hydroxylase
- P450<sub>c11AS</sub> : aldostérone synthase
- P450<sub>c17</sub> : 17-alpha-hydroxylase et 17,20-lyase

- P450c21 : 21-hydroxylase
- P450aro : aromatase

Les 3 premières sont localisées dans la mitochondrie, les autres dans le réticulum endoplasmique.

## 5.2. Hydroxystéroïdes déshydrogénases

Ces enzymes sont bidirectionnelle invitro. Le sens de la réaction est influencé par le pH et la disponibilité du cofacteur :

- NADPH : utilisé par les réductases
- NAD<sup>+</sup> : utilisé par les déshydrogénases

## Biochimie de la Glande Thyroïde

### Objectifs :

1. Décrire le métabolisme des hormones thyroïdiennes et de la thyroglobuline
2. Localiser le rôle de la peroxydase
3. Décrire le cycle de l'iode
4. Analyser la liaison aux protéines de transport
5. Décrire la désiodation périphérique des hormones thyroïdiennes
6. Comparer le métabolisme des hormones thyroïdiennes
7. Décrire les particularités au cours de la grossesse et des maladies graves non thyroïdiennes
8. Décrire le métabolisme de la calcitonine

### Plan :

#### Hormones thyroïdiennes

1. **Structure**
2. **Synthèse et iode**
3. **Transport**
4. **Dégradation**
5. **Mécanisme d'action**
6. **Situations particulières**

#### Calcitonine

1. **Synthèse**
2. **Historique**
3. **Procalcitonine**

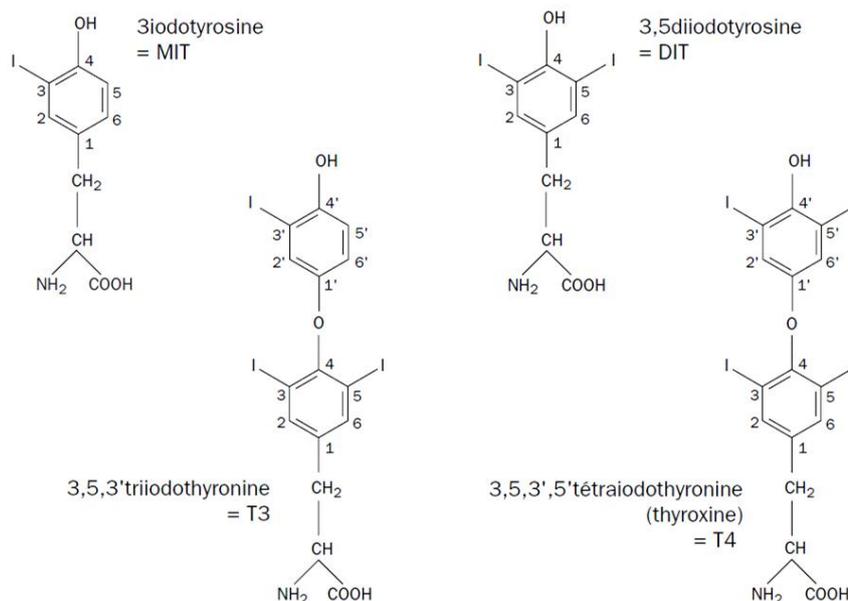
La glande thyroïde possède un métabolisme spécifique et une régulation comparable à celle des autres glandes endocrines hypophyso-dépendantes, mais elle en diffère par sa dépendance à l'égard de l'apport exogène d'iode. A côté des thyrocytes sécrétant les hormones thyroïdiennes, on décrit des cellules C péri-folliculaires sécrétant la calcitonine.

## Hormones Thyroïdiennes

### 2. Structure des hormones thyroïdiennes

La structure des hormones thyroïdiennes est caractérisée par la présence d'une fonction diphenyléther avec, en position para de l'oxygène, une fonction phénol sur l'un des cycles benzéniques et une chaîne alanyl sur l'autre. Les atomes d'iode sont au nombre de trois pour la 3, 5, 3'-tri-iodothyronine (T3) et de quatre pour la 3, 5, 3', 5'-tétra-iodothyronine ou thyroxine (T4).

Les hormones thyroïdiennes dérivent de deux acides aminés iodés : la 3 mono-iodotyrosine (MIT) et la 3, 5-di-iodotyrosine (DIT). Hormis la T3 et la T4, aucun des acides aminés iodés ne possède d'activité hormonale.



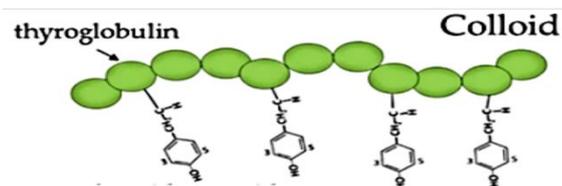
**Figure 1 :** structure des hormones thyroïdiennes et des acides aminés iodés (MIT, DIT) (Idelman et Verdeti 2000)

### 3. Synthèse des hormones thyroïdiennes et Iode

La synthèse des hormones thyroïdiennes repose sur un certain nombre de processus interdépendants qui débutent lorsque la thyrostimuline (TSH) sécrétée par l'antéhypophyse se lie aux récepteurs des cellules folliculaires. Elle fait intervenir la thyroglobuline, la thyroperoxydase, et l'iode.

#### 3.1. Thyroglobuline

La thyroglobuline (Tg) est une molécule de PM 660kDa (2800 AA), résultant de l'association de deux sous-unités de 330kDa par des ponts di-sulfures. Elle représente 95% de la substance colloïde des follicules.



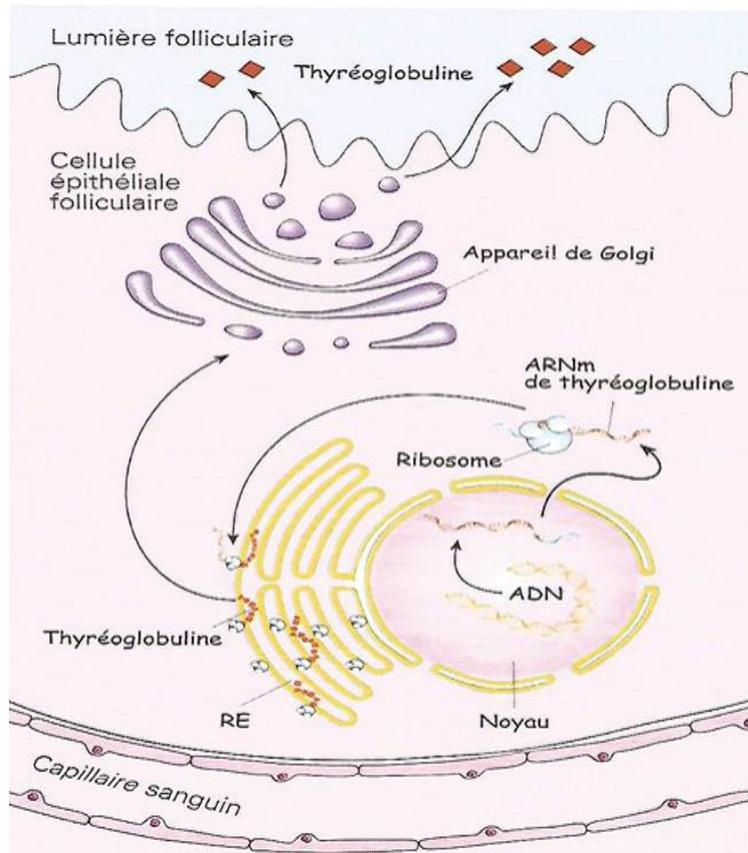
**Figure 2 :** Structure de la thyroglobuline (Giammaco M 2020)

La Tg est synthétisée sur des polysomes de très grande taille fixés à la membrane du réticulum endoplasmique rugueux.

L'addition des résidus oligosaccharidiques débute dans le réticulum endoplasmique lisse et se poursuit dans l'appareil de Golgi avec établissement de ponts disulfures qui se poursuivrait dans les vésicules d'exocytose qui assurent le transport de la Tg néosynthétisée vers la membrane apicale. La fusion de la membrane des vésicules d'exocytose avec la membrane plasmique de la cellule permet le passage de la Tg dans la lumière folliculaire où elle est stockée.

L'iodation de la Tg se produit dans la lumière folliculaire, au contact de la membrane apicale de la cellule thyroïdienne.

La Tg contient 120 résidus tyrosyls dont 30 à 40 seulement peuvent être iodés formant ainsi de la MIT et de la DIT ; parmi ces iodotyrosines, seulement 6 à 8 peuvent se coupler et former 3 à 4 molécules d'hormones thyroïdiennes par molécule de Tg.

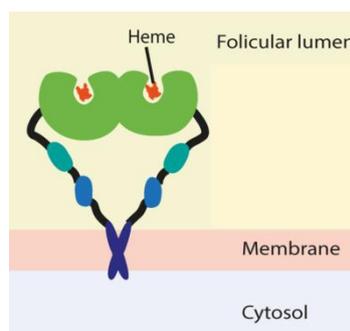


**Figure 3 :** Synthèse de la thyroglobuline (Horn F 2006)

### 3.2. La thyroperoxydase (TPO)

La TPO est une enzyme glycoprotéique. Elle présente deux sites enzymatiques distincts : l'un nécessaire à l'oxydation de l'iodure, l'autre à celle du résidu tyrosyl de la Tg, accepteur de l'iodure. L'activité enzymatique de la TPO est catalysée par un groupement hémique.

La TPO est surtout présente sur la surface externe de la membrane des microvillosités et dans une moindre mesure sur celle des pseudopodes. Elle réagit avec la Tg et l'iodure assurer la synthèse des hormones thyroïdiennes.



**Figure 4 :** Structure de la thyroperoxydase (Sarah Le 2015)

### 3.3. L'iode :

L'iode est un oligoélément à risque de carence chez l'homme. La carence en iode reste un problème de santé publique d'actualité dans les pays en voie de développement.

#### 3.3.1. Sources et besoins en iode :

Le contenu en iode des aliments diffère selon la localisation géographique, le contenu du sol en iode, et les habitudes de cuisson des aliments. La cuisson peut réduire le contenu en iode des aliments : de 20% pour la friture, 23% pour la grillade, 58% pour le bouillon.

L'iode est concentré dans les aliments d'origine marine essentiellement, on peut aussi le retrouver dans le soja, les haricots verts, le lait, les œufs, et la viande.

**Tableau 1 :** contenu moyen des aliments en iode en µg iode/g (Koutras 1986)

Food	Fresh basis		Dry basis	
	Mean	Range	Mean	Range
Fish (freshwater)	30	17–40	116	68–194
Fish (marine)	832	163–3180	3715	471–4591
Shellfish	798	308–1300	3866	1292–4987
Meat	50	27–97	—	—
Milk	47	35–56	—	—
Eggs	93	—	—	—
Cereal grains	47	22–72	65	34–92
Fruits	18	10–29	154	62–277
Legumes	30	23–36	234	223–245
Vegetables	29	12–201	385	204–1636

#### 3.3.2. Cycle de l'iode :

L'iode est apporté à l'organisme par l'alimentation en quantités variables (100 à 500 µg par jour) selon les régions. L'iode doit être réduit en iodure (I<sup>-</sup>) dans l'estomac pour pouvoir être absorbé dans l'intestin. En moyenne, l'absorption est de 500 µg par jour que l'on retrouve pour 490 µg par jour dans les urines et pour 10 µg par jour dans les fèces. Cette quantité couvre largement les besoins de la thyroïde pour équilibrer exactement la production d'hormones iodées.

L'iode se trouve dans l'organisme sous trois formes :

- le "compartiment" iodure (I<sup>-</sup>), dans la salive, le suc gastrique, le plasma et d'autres liquides extracellulaires ;

- le “compartiment” de l’iode thyroïdien : thyroglobuline et acides aminés iodés ;
- le “compartiment” de l’iode organique extrathyroïdien : c’est l’iode hormonal (5% correspond à la fraction non-hormonale (MIT et DIT) et 95% à T4, et T3).

La thyroïde règle (sous l’influence de la TSH) :

- la quantité d’iode fixée par son parenchyme ;
- la quantité d’iode déversée dans la circulation.

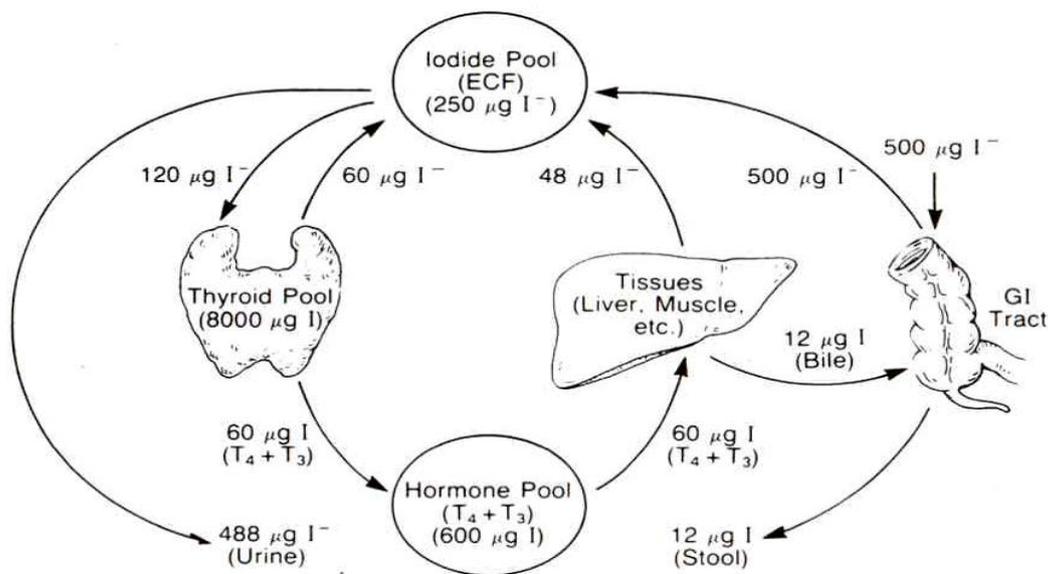
Après dégradation des hormones, l’iode organique hormonal regagne le pool de l’iode inorganique.

**Tableau 2 :** Apport recommandé en iode selon l’état physiologique (WHO 1986)

*Recommended intakes of iodine (population requirements)<sup>a</sup>*

Age range or state	Intake ( $\mu\text{g}/\text{day}$ )
0–12 months	50
1–6 years	90
7–12 years	120
12 years to (and through) adulthood	150
Pregnancy	200
Lactation	200

<sup>a</sup> For virtually all practical purposes, these allowances can be regarded as serving the same purpose as estimates of population minimum mean intakes sufficient to meet normative requirements ( $I_{\text{Pmin}}^{\text{normative}}$ ).



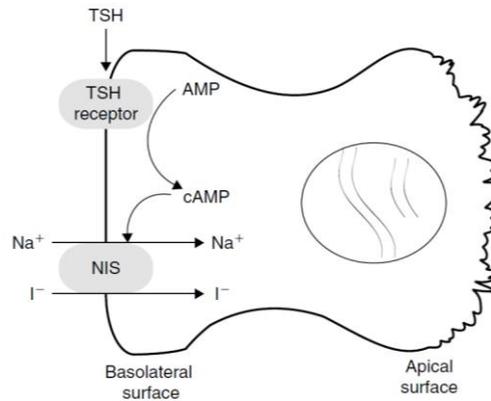
**Figure 5 :** Cycle de l'iode dans l'organisme (Griffin and Ojeda 2004)

### 3.4. Etapes de l'Hormonogenèse thyroïdienne

#### 3.4.1. Transport de l'iodure ( $\text{I}^-$ )

Le captage des iodures par les cellules folliculaires de la thyroïde est un processus actif saturable. La concentration des iodures est 30 à 40 fois plus élevée dans le cytosol des cellules folliculaires que dans le sang. Ce transport actif s'effectue contre un gradient électrochimique pour franchir la membrane basolatérale des cellules et fait intervenir un transporteur spécifique  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  (NIS), consommant de l'ATP. Une fois entré dans la cellule, l'iodure migre très rapidement vers le pôle apical.

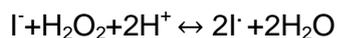
Puisque le transport intraglandulaire des iodures est inhibé par les inhibiteurs de la respiration, les agents de découplage (2, 4 dinitrophénol), et d'autres ions comme le bromure, le perchlorate, le thiocyanate.



**Figure 6 :** Captation de l'iode par la thyroïde (Freedy, Burrow, et Watson 2009)

### 3.4.2. Oxydation des iodures

La forme active de l'iode dans les réactions ultérieures d'iodation est un radical libre, apparaissant en présence de  $H_2O_2$  et d'une peroxydase thyroïdienne selon la réaction :



### 3.4.3. Iodation de la thyroglobuline

La forme active de l'iode est une forme radicalaire liée à la TPO. En même temps, l'oxydation du groupement phénolique d'une tyrosine aboutit aussi à une forme radicalaire. C'est l'interaction entre ces deux radicaux libres qui permet la fixation de l'iode sur la tyrosine et la formation de MIT. La fixation d'un deuxième atome d'iode et la formation de DIT obéissent au même mécanisme.

L'organification de l'iodure est inhibée par un excès d'iodure : C'est l'effet Wolff-Chaikoff. Une surcharge très importante en iodures (supérieure à 2 mg par jour) freine la captation des iodures par la glande thyroïde et stoppe la synthèse des hormones thyroïdiennes.

#### 3.4.4. Couplage des MIT et DIT

Toujours au sein de la Tg, il se forme finalement :

- Thyroxine ou tétraiodothyronine (T4) par condensation de deux résidus de DIT
- T3 ou 3,5,3'triiodothyronine par condensation d'un résidu DIT et de MIT

L'iodation de résidus tyrosyl est un processus rapide (quelques minutes). Alors que les réactions de condensation des résidus iodés entre eux sont très lentes (plusieurs heures).

#### 3.4.5. Protéolyse de la thyroglobuline

L'hydrolyse de la Tg et la libération des acides aminés iodés se déroulent exclusivement à l'intérieur de la cellule. Les pseudopodes du pôle apical enserrant du matériel colloïde qui, après fusion des membranes, se retrouve à l'intérieur de vésicules d'endocytoses ou gouttelettes colloïdes. Ce phénomène de macropinocytose se produit essentiellement sous l'effet d'une forte stimulation par la TSH. À l'état basal, la Tg est endocytée par micropinocytose, les vésicules étant formées par invagination de la membrane cellulaire.

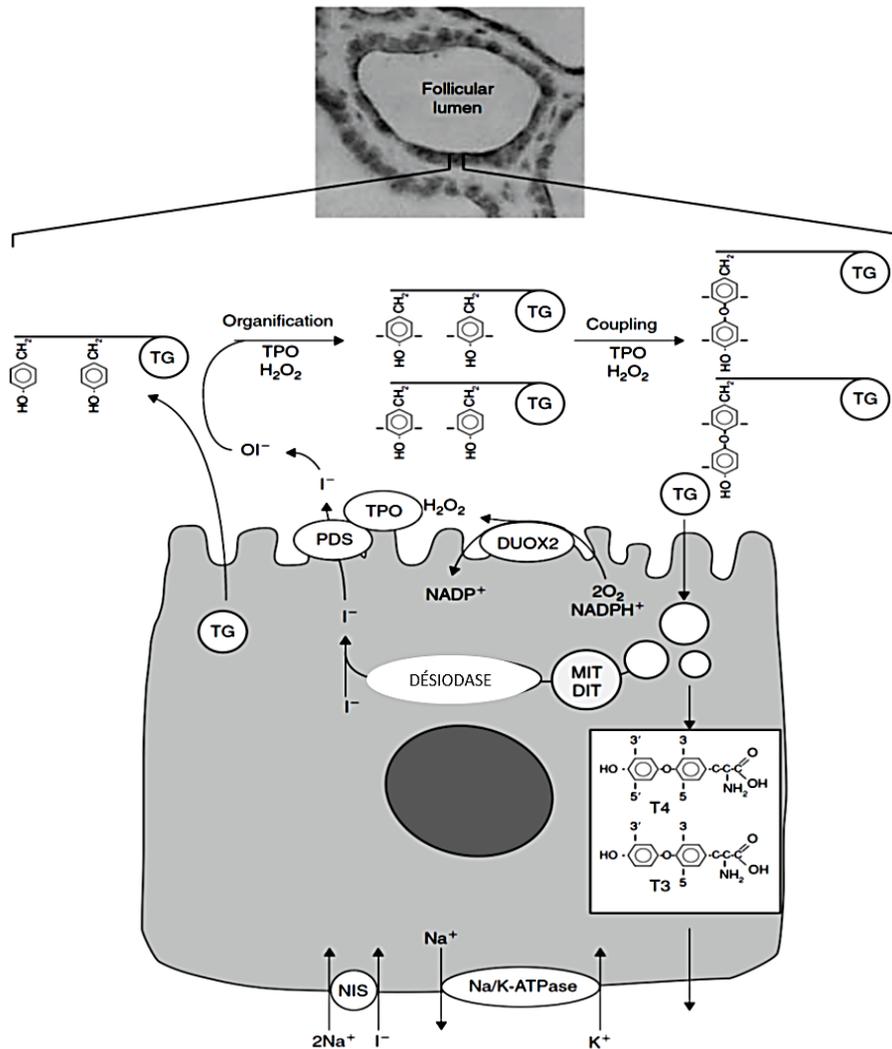
Cinq à dix minutes après leur formation, les vésicules d'endocytoses fusionnent avec les lysosomes pour former les phagolysosomes qui contiennent la Tg et les enzymes nécessaires à son hydrolyse et à la libération des acides aminés iodés. À la fin du processus de digestion, les phagolysosomes sont recyclés. Les différents constituants se séparent et forment les lysosomes primaires alors que les composants de la membrane apicale sont utilisés pour former les vésicules d'exocytose. Il est maintenant démontré que les composants membranaires impliqués dans l'endocytose sont recyclés dans l'exocytose.

#### 3.4.6. Recyclage intrathyroïdien de l'iode

Pour la T3 et T4, elle ne subissent pas de désiodation sur place. À l'opposé, les nombreux résidus d'iodo-tyrosyls (MIT et DIT) sont très rapidement désiodés par une iodotyrosine-déshalogénase microsomique. C'est une excellente économie de l'iode intrathyroïdien, d'où son nom de cycle intrathyroïdien de l'iode.

Après digestion enzymatique de la Tg, les iodotyrosines sont désiodées à l'intérieur de la cellule alors que les iodothyronines sont sécrétées dans la circulation. De ce fait 80% de l'iode préalablement lié à la Tg demeure à l'intérieur de la cellule alors que 20% seulement est sécrété sous forme de T4 essentiellement.

Le trafic de la Tg et de l'iodure est très étroitement contrôlé par la TSH.

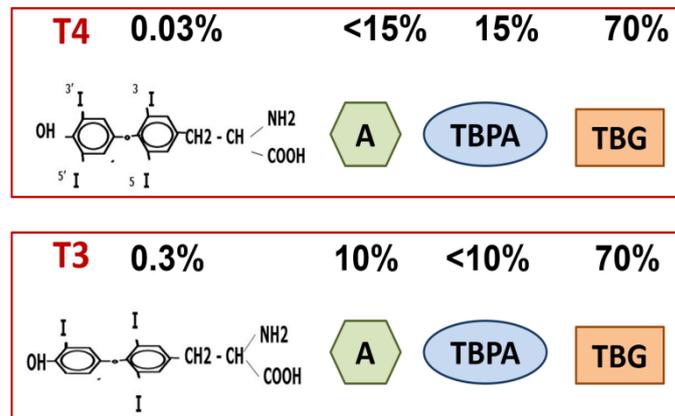


**Figure 24.1** Thyroid follicle, thyroid cell, and thyroid hormone synthesis. NIS, sodium/iodide symporter; PDS, pendrin; TG, thyroglobulin; TPO, thyroid peroxidase; DUOX2, dual oxidase type 2; MIT, monoiodotyrosine; DIT, diiodotyrosine; T4, thyroxine; T3, triiodothyronine.

## Figure 7 : Hormonogenèse thyroïdienne

### 4. Transport plasmatique

Dès leur sortie des cellules thyroïdiennes, les hormones sont liées par des protéines plasmatiques. La concentration de ces protéines est très différente, de même que leur affinité pour les hormones thyroïdiennes.



TBG: thyroxin binding protéin, TBPA : thyroxin binding prealbumin, A : albumine

**Figure 8 :** Formes circulantes des hormones thyroïdiennes

**Tableau 3 :** Hormones thyroïdiennes et protéines porteuses

	TBG	TBPA	ALBUMINE	FRACTION LIBRE
T4 % liée Affinité	70 à 80 % $2 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1}$	15 à 20 % $10^8 \text{ M}^{-1}$	5 à 10 % $2 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$	0,03 %
T3 % liée Affinité	70 à 80 % $10^8 \text{ M}^{-1}$	< 10 % $10^6 \text{ M}^{-1}$	10 % $4 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$	0,3 %

Le taux de TBG augmente sous l'effet des œstrogènes et au cours de la cytolysé hépatique. Ils diminuent au cours de la cirrhose hépatique et au cours de la malnutrition.

T4 et T3 diffèrent par de nombreuses caractéristiques qualitatives et quantitatives.

**Tableau 4 :** Caractéristiques métaboliques de T3 et T4

	T4	T3
Concentration plasmatique totale (n mol/l)	100	2
Volume de distribution (litres) (sujets de 60 kg)	9	37
Quantité totale d'hormone dans l'organisme (n moles)	900	74
Demi-vie biologique (jours)	6	1
Constante d'épuration (% par jour)	11	69
Production (dégradation) journalière (n moles)	100	51

## 5. Métabolisme périphérique : désiodation et catabolisme

### 5.1. Monodésiodation

C'est un mécanisme enzymatique, microsomique d'une très grande importance biologique et largement ubiquitaire, qui amène à considérer la T4 comme simple pro-hormone. Cette réaction entraîne l'apparition, au niveau périphérique, de deux produits tri-iodés différents, selon l'emplacement de la désiodation :

- T3 ou 3, 5, 3'-tri-iodo-thyronine, dont l'activité biologique supérieure à celle de T4
- T3 « inverse » ou 3, 3', 5'-tri-iodo-thyronine (rT3), dont l'activité biologique est nulle.

La désiodation périphérique dépend étroitement des conditions métaboliques de l'organisme. Trois types de désiodases ont été identifiées ; elles diffèrent par leur localisation et leur site d'action.

**Tableau 5 :** les différents types de désiodases

#### TYPE I

Présence : Foie (réticulum endoplasmique)  
Rein (membrane)  
Thyroïde et système nerveux central (SNC) (fraction microsomale)

Site d'action : 5' et 5  
T4  $\Rightarrow$  T3, rT3  $\Rightarrow$  T2, T3  $\Rightarrow$  33' T2

#### TYPE II

Présence : Surtout SNC, hypophyse

Site d'action : Uniquement 5'  
T4  $\Rightarrow$  T3, T3  $\Rightarrow$  33' T2

#### TYPE III

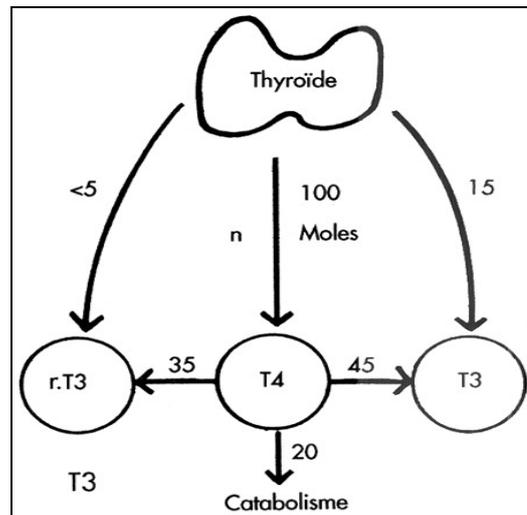
Présence : Tous les tissus

Site d'action : Uniquement 5  
T4  $\Rightarrow$  rT3, T3  $\Rightarrow$  33' T2

La désiodase de type 1 a plus d'affinité pour rT3 > T4 > T3. Son activité s'éleve en cas d'excès d'hormones thyroïdiennes.

La désiodase de type 2 a plus d'affinité pour T4 > T3. Son activité diminue en cas d'excès d'hormones thyroïdiennes.

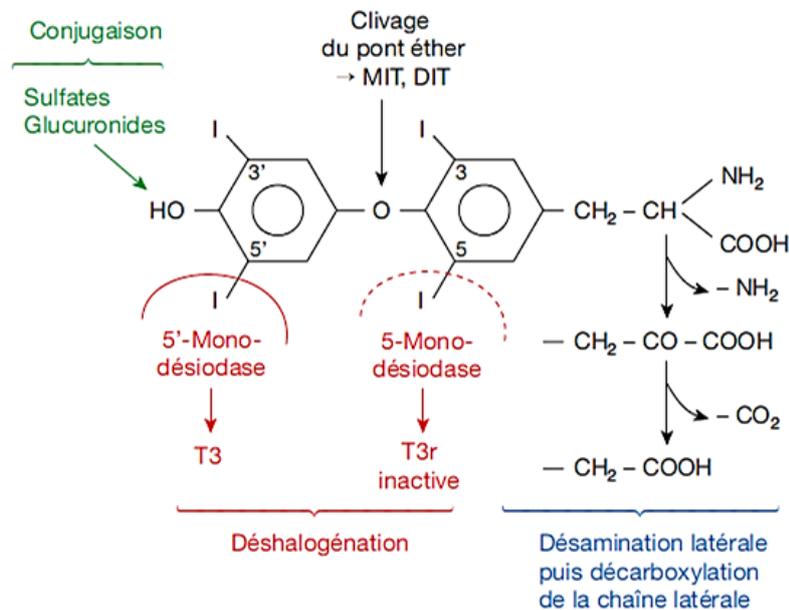
La désiodase de type 3 a plus d'affinité pour T3 > T4. Son activité s'éleve en cas d'excès d'hormones thyroïdiennes.



**Figure 9 :** Désiodation de la thyroxine comme cause majeure de production de la T3 et de la rT3.

## 5.2. Autres voies du catabolisme

- Les protéines plasmatiques porteuses de l'iode hormonal libèrent T3 et T4 au niveau de la cellule où ces hormones pourront se fixer aux protéines nucléaires. Les hormones subissent sur le chaînon alanyl, d'abord, une désamination oxydative donnant de l'acide tétra- ou triiodothyropyruvique et de l'acide tétra- et triiodothyroacétique (TETRAC et TRIAC), puis elles sont déshalogénées par les désiodases présentes dans la plupart des tissus. L'iode libéré retourne sous la forme d'iodure dans le plasma.
- T3 et T4 subissent aussi éventuellement une glucurono- (pour T4) ou une sulfo- (pour T3), conjugaison sur la fonction phénolique. Dans le foie, les hormones thyroïdiennes pourront être déversées dans la bile constituant un cycle entérohépatique, non-négligeable chez l'homme.



**Figure 10 :** Dégradation des hormones thyroïdiennes (Lacour et Belon 2016)

## 6. Mécanisme d'action

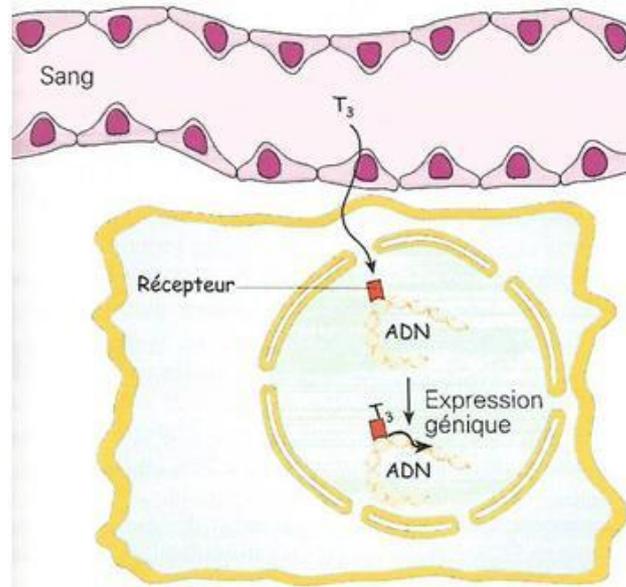
Il existe dans le plasma entre les hormones libres et liées un équilibre entre les formes liées et libres des hormones thyroïdiennes.

L'effet physiologique de l'hormone thyroïdienne sur les tissus nécessite le passage de T3 ou de T4 dans les cellules.

- Un mécanisme enzymatique de monodésiodation transforme T4 à l'intérieur des cellules réceptrices, soit en T3, soit en T3 "inverse" (3,3',5'triiodothyronine) d'action biologique nulle. T3 provient donc pour 20 à 30% de la thyroïde et pour 70 à 80% de la transformation périphérique de T4 en T3.

Les hormones thyroïdiennes pénètrent dans le noyau des cellules-cibles et se fixent sur leur récepteur nucléaire.

Ce récepteur a une affinité 15 fois plus importante pour T3 que pour T4. Il s'ensuit une activation de la transcription et l'augmentation de l'activité spécifique des RNA-polymérase et des protéines-kinases. Les mitochondries contiennent également des récepteurs à la T3.



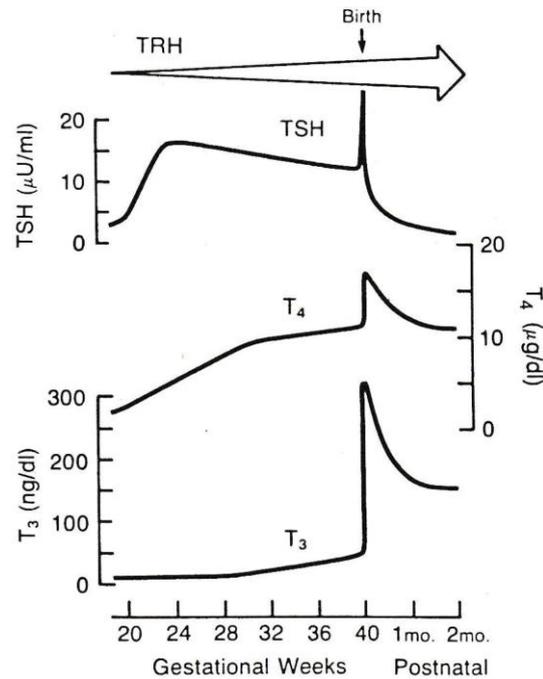
**Figure 11 :** mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes (Florian H 2005)

## 7. Situations particulières

### 7.1. Fœtus et nouveau-né

La thyroïde fœtale commence à fonctionner dès la fin du premier trimestre de grossesse.

Immédiatement après l'accouchement se produit chez le nouveau-né, une élévation de la TSH et des hormones thyroïdiennes.



**Figure 12 :** fonction thyroïdienne en pré- et post-natal (Ficher DA 1983)

**Tableau 6 :** Taux de TSH et T4 selon l'état physiologique (Ficher DA 2000)

Age	TSH		T4L	
	Ratio enfant/adulte	TSH Plages mUI/L	Ratio enfant/adulte	T4L Plages pmol/L (ng/dL)
Fœtus à mi-terme	2,41	0,7-11	0,2	2-4 (0,15-0,34)
Sérum du cordon (faibles poids)	4,49	1,3-20	0,8	8-17 (0,64-1,4)
Nourrisson à terme	4,28	1,3-19	1	10-22 (0,8-1,9)
3 jours	3,66	1,1-17	2,3	22-49 (1,8-4,1)
10 semaines	2,13	0,6-10	1	9-21 (0,8-1,7)
14 mois	1,4	0,4-7,0	0,8	8-17 (0,6-1,4)
5 ans	1,2	0,4-6,0	0,9	9-20 (0,8-1,7)
14 ans	0,97	0,5-5,0	0,8	8-17 (0,6-1,4)
Adulte	1	0,3-4,0	1	9-22 (0,8-1,8)

## 7.2. Grossesse

La TSH diminue au cours du premier trimestre de la grossesse. Les hormones libres thyroïdiennes diminuent au cours du 2<sup>ème</sup> et du 3<sup>ème</sup> trimestre.

### 7.3. Maladies graves non thyroïdiennes

Les maladies graves non thyroïdiennes (insuffisance hépatique, insuffisance rénale, diabète, cirrhose, cancers...) sont également responsables de perturbations du bilan thyroïdien (syndrome de basse T3 et/ou syndrome de basse T4) qu'il convient d'interpréter avec prudence.

## Calcitonine

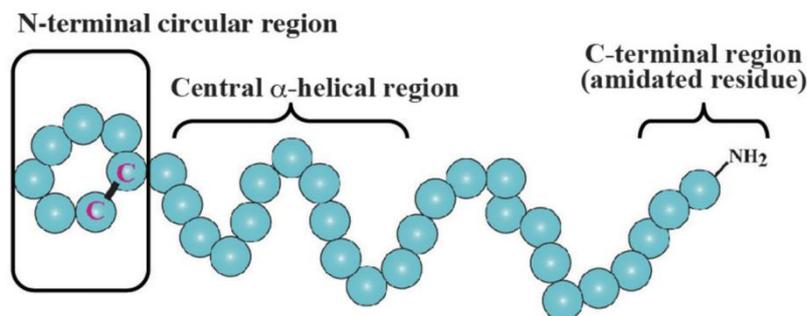
La calcitonine (Ct) est une hormone hypocalcémisante.

### 1. Métabolisme

La calcitonine est codée par le gène *CALC-I* (chromosome 11, 6 exons),

Elle comporte 32 AA, c'est un polypeptide de 3 400 daltons.

La demi-vie de la calcitonine circulante est de l'ordre de 16 min. Sa concentration plasmatique est de l'ordre du pg/ml (< 10 pg/ml).



**Figure 12 :** Structure de la calcitonine (Sekiguchi T 2018)

### 2. Historique

Elle a été mise en évidence par Copp et coll. en 1962.

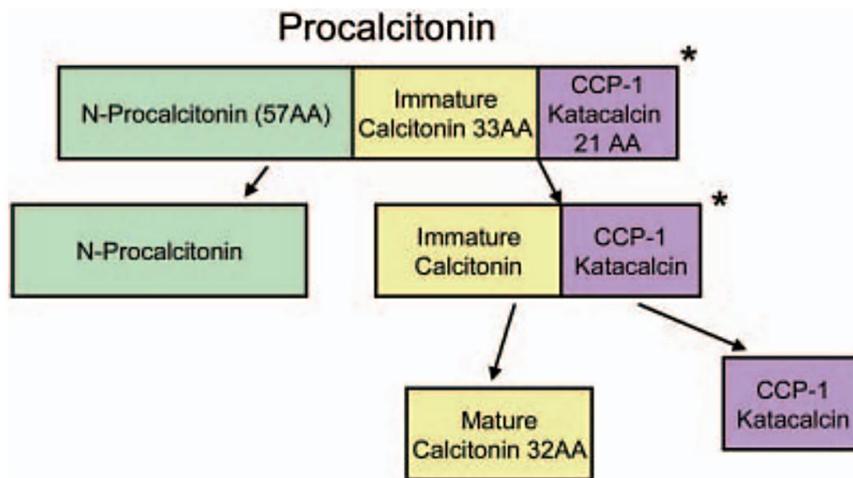
On a pu démontrer ensuite (1964-1966) qu'elle est sécrétée par la thyroïde et élaborée par les **cellules "parafolliculaires"** (cellules claires ou cellules C). Ces cellules contiennent en fait deux hormones : la calcitonine et la katacalcine, plus divers neuro-médiateurs dont la sérotonine et la dopamine.

En 1984, son précurseur procalcitonine (PCT) a été extraits d'une tumeur thyroïdienne.

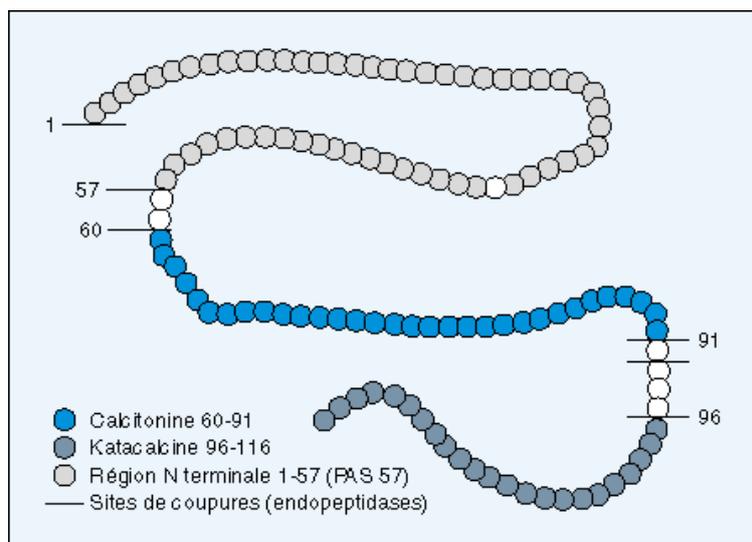
### 3. Procalcitonine

Elle est sécrétée physiologiquement par les cellules C de la thyroïde. En 1993, une élévation majeure de la concentration sérique de cette protéine en cas d'infections bactériennes sévères a été observée.

Il a aussi été montré que la PCT est élevée au cours de certains carcinomes bronchiques à petites cellules, ou encore des cancers médullaires de la thyroïde.



**Figure 13 :** De la procalcitonine à la calcitonine (Chneider HG 2007)



**Figure 14 :** Structure de la procalcitonine (F Ferrière 2000)

## BIOCHIMIE DES GONADES ET DE L'UNITE FOETO-PLACENTAIRE

### OBJECTIFS

1. Décrire le métabolisme des peptides gonadiques selon l'âge et le sexe
2. Décrire le métabolisme des stéroïdes gonadiques selon le sexe
3. Analyser les formes circulantes : libre, biodisponibles de la testostérone
4. Décrire le métabolisme des stéroïdes placentaires
5. Décrire le métabolisme des hormones placentaires

### PLAN

1. Peptides gonadiques
2. Hormones stéroïdes sexuelles chez l'homme
3. Hormones stéroïdes sexuelles chez la femme
4. Unité foeto-placentaire

Les glandes périphériques de l'axe gonadotrope sont l'ovaire et le testicule. Le placenta, organe endocrine transitoire, s'y ajoute au cours de la grossesse. Ces glandes sécrètent des hormones peptidiques et stéroïdes.

## 1. Les peptides gonadiques

Parmi les peptides produits par les gonades, l'inhibine et l'hormone antimüllérienne (AMH). Ces peptides appartiennent à la superfamille du *transforming growth factor* (TGF)-beta, qui agit sur la croissance et la différenciation cellulaire.

Dans le testicule et dans l'ovaire, des types cellulaires homologues expriment les inhibines et l'AMH : cellules de Sertoli chez l'homme, cellules de la granulosa chez la femme.

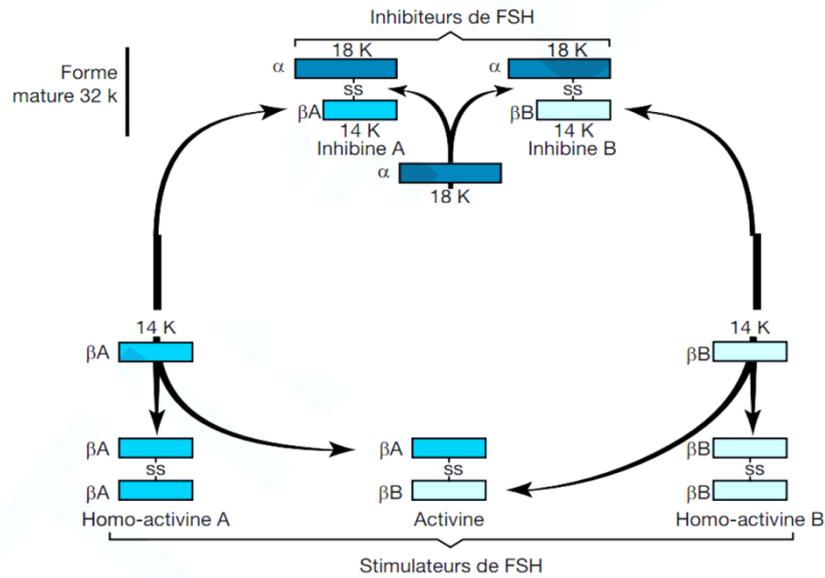
### 1.1. Activines et inhibines

#### 1.1.1. Structure

Il existe 3 gènes codant pour l'inhibine, d'où la production de 3 peptides différents  $\alpha$ ,  $\beta A$  et  $\beta B$ , qui vont composer les sous-unités des molécules matures en se combinant pour donner naissance à 5 protéines dimériques différentes : 2 inhibines et 3 activines.

Les inhibines sont formées de l'union par des liaisons disulfures de la sous-unité  $\alpha$  de 18 kDa, commune aux deux inhibines, et d'une sous-unité  $\beta$  de 14 kDa spécifique à chacune d'elles. Les sous-unités  $\beta$  peuvent s'associer deux à deux pour former des molécules stimulant la production de FSH, nommées pour cela «activine» par opposition à la dénomination «inhibine».

Dans le sang inhibines circulent en grande partie liées à l' $\alpha 2$ -macroglobuline.



**Figure 1 :** Structure dimérique des inhibines et activines (Lahlou N 2009)

### 1.1.2. Les sources des inhibines

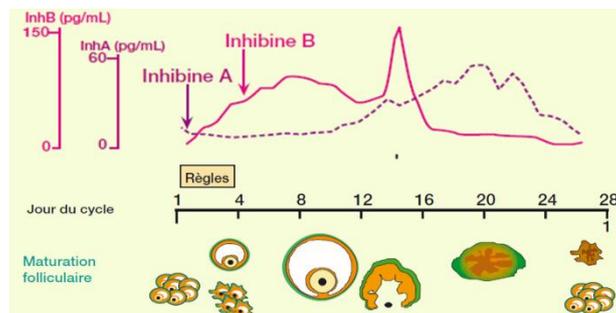
Les gonades sont le site principal de production des inhibines.

- Le testicule

Dans le testicule, la cellule de Sertoli est classiquement considérée comme le site majeur de production de l'inhibine.

- L'ovaire

Dans l'ovaire de multiples observations ont montré que les cellules de la granulosa étaient la source principale des inhibines. L'inhibine B est une production exclusive des follicules non lutéinisés. Au contraire, l'inhibine A apparaît avec la sélection du follicule dominant et sa concentration sérique croît selon la même cinétique que l'estradiol, pour culminer en phase lutéale.

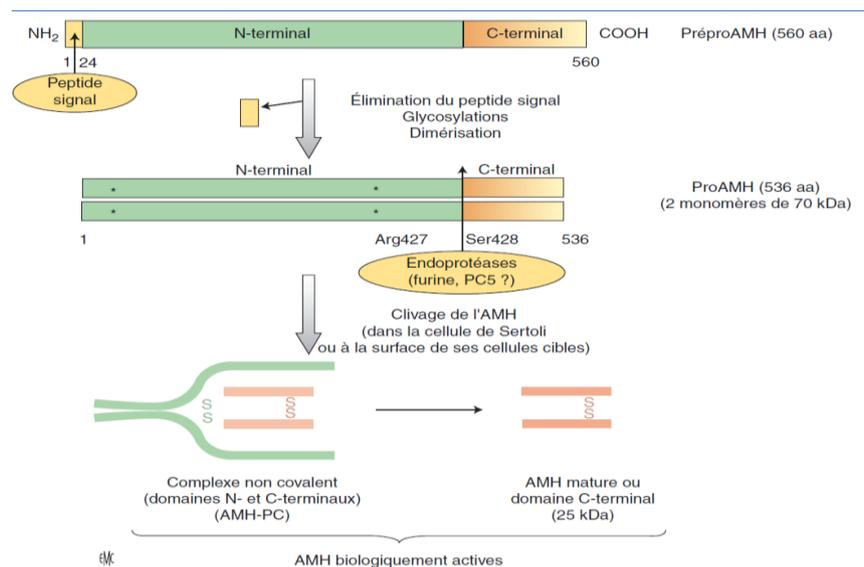


**Figure 2 :** Cinétique de production des inhibines chez la femme (Cahier de Bioforma 30)

## 1.2. AMH

### 1.2.1. Structure

C'est une glycoprotéine homodimérique dont les deux sous-unités de 72 kDa sont reliées par deux ponts disulfures et codées par un gène unique localisé sur le bras court du chromosome 19. Le clivage protéolytique de l'AMH a lieu au niveau des tissus cibles. Il libère un fragment C-terminal (AMH mature) de 25 kDa, dont l'activité biologique est potentialisée par le fragment N-terminal (pro-domaine).



**Figure 3 :** Maturation et structure de l'AMH (Belville C 2004)

### 1.2.2. Ontogénèse de l'AMH selon le sexe

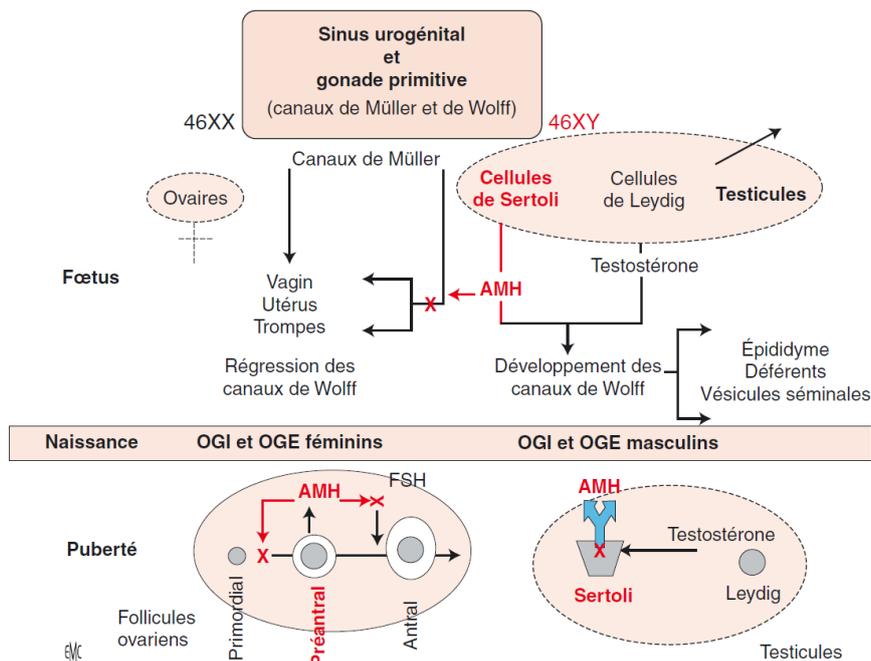
Chez le sujet masculin 46 XY, les cellules de Sertoli, produisent de l'AMH à partir de la 7<sup>ème</sup> semaine de vie fœtale et jusqu'à la puberté. L'AMH est sécrétée dans la circulation sanguine à des concentrations élevées chez le fœtus mâle et provoque la régression des canaux de Müller, qui constituent l'ébauche de l'utérus, des trompes et de la partie supérieure du vagin. La concentration sérique reste élevée à la naissance, chez le nourrisson et le garçon impubère.

Chez le sujet féminin 46XX, l'AMH est produite exclusivement par les cellules de la granulosa ovarienne à partir de la 36<sup>ème</sup> semaine de vie intra-utérine jusqu'à la ménopause. On observe une augmentation progressive de son expression entre la naissance et la puberté. Chez la femme en âge de procréer, l'AMH est produite au sein d'un large éventail de follicules de manière croissante à partir du stade primaire jusqu'au stade antral précoce, puis son expression diminue pendant la phase finale de la maturation folliculaire. Cette hormone jouerait un rôle dans la folliculogénèse.

Elle serait impliquée dans le recrutement cyclique, en régulant la croissance folliculaire induite par la FSH lors de la transition lutéofolliculaire.

### 1.2.3. Mode d'action de l'AMH

Comme tous les facteurs de la famille du TGF-beta, l'AMH induit son signal par l'intermédiaire de deux types de récepteurs à un seul domaine transmembranaire présentant des activités de type sérine/thréonine kinase.



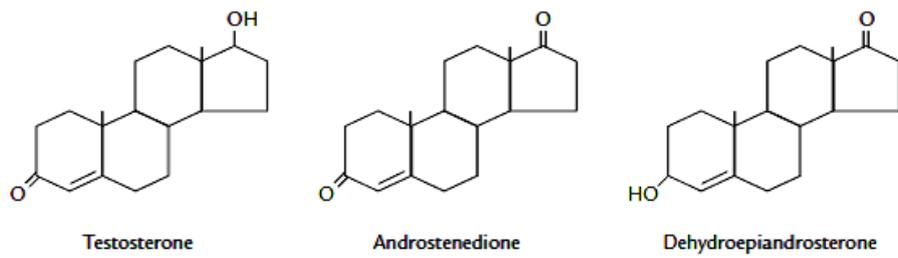
**Figure 4 :** AMH et développement gonadique (Guibourdenche J 2009)

## 2. Stéroïdes sexuels chez l'homme

### 2.1. Métabolisme des androgènes testiculaires (testostérone)

Deux types de cellules testiculaires peuvent produire des hormones : les cellules de Leydig du tissu interstitiel et les cellules de Sertoli du tube séminifère.

- Les cellules de Leydig sécrètent principalement des androgènes (testostérone, déhydroépiandro-stérone (DHEA) et l'androstènedione, œstradiol).
- Les cellules de Sertoli, sont le siège de l'aromatation des androgènes en 17 beta-œstradiol et de la synthèse de l'inhibine et de l'AMH.

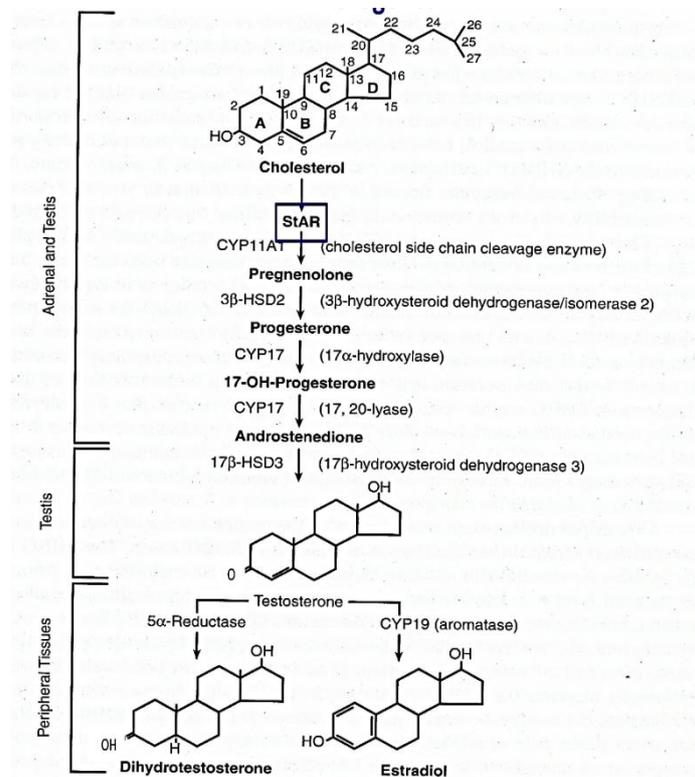


**Figure 5 :** Les androgènes (Dinesh Puri 2011)

## 2.2. Synthèse des androgènes testiculaires

Le cholestérol, utilisé dans la stéroïdogénèse testiculaire, dérive des LDL ou de la synthèse de novo. L'entrée du cholestérol dans la mitochondrie constitue l'étape limitante via StAR (steroidogenic acute regulatory protein). Cette protéine et les enzymes impliquées dans la synthèse de la testostérone sont stimulées par la LH. Les premières étapes de synthèse de la testostérone sont identiques à celles des androgènes surrénaliens.

La voie  $\Delta 4$  constitue la principale voie dans les testicules. La  $\Delta 4$ -androstenedione va être transformée par la  $17\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase en testostérone, qui elle-même pourra être réduite en dihydrotestostérone (DHT) par la  $5\alpha$ -réductase. Il existe 2 isoenzymes de la  $5\alpha$ -réductase



**Figure 6 :** synthèse des stéroïdes chez l'homme (Griffin J et Ojeda S 2004)

**Tableau 1 :** origine des androgènes chez l'homme

	Testicule	Surrénale	Périphérie
Testostérone	95%	-	DHEA
Androstènedione	30%	70%	
DHEA	30%	70%	
DHEAS		40%	DHEA

### 2.3. Formes circulantes des androgènes

La testostérone circule dans le plasma liée aux protéines : principalement albumine, et sex hormone binding globulin (SHBG) ou testosterone-estradiol binding globulin (TeBG) ou sex binding protein (SBP). La SHBG lie la testostérone avec une grande spécificité et une forte affinité très nettement supérieure à celle de l'albumine. Seule l'hormone libre est susceptible de pénétrer dans les cellules. L'androstènedione et la déhydroépiandrostérone ne sont pas, ou peu, liées par la SHBG.

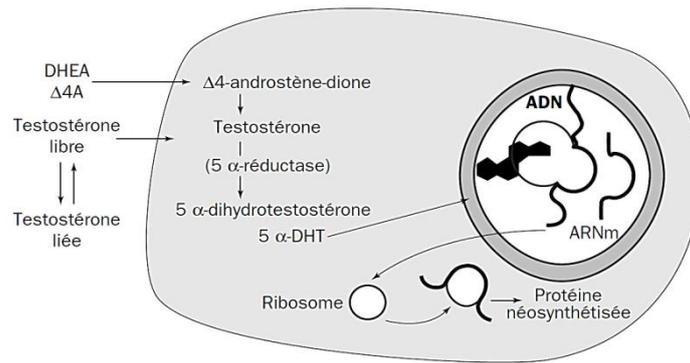
La SHBG augmente sous l'effet des œstrogènes et des hormones thyroïdiennes. Elle diminue sous l'effet des androgènes, de la progestérone, et de l'insuline.



**Figure 7 :** les différentes formes circulantes de la testostérone (bioforma 2008)

### 2.4. Mode d'action

La testostérone se transforme irréversiblement dans les tissus cibles en dihydrotestostérone (DHT) par une 5 alpha-réductase.



**Figure 8 :** Mode d'action de la testostérone (bioforma 2008)

### 2.5. Le catabolisme des androgènes

Le catabolisme des androgènes produit des 17-cétostéroïdes que l'on retrouve sous cette forme éliminés dans les urines (délaiés).

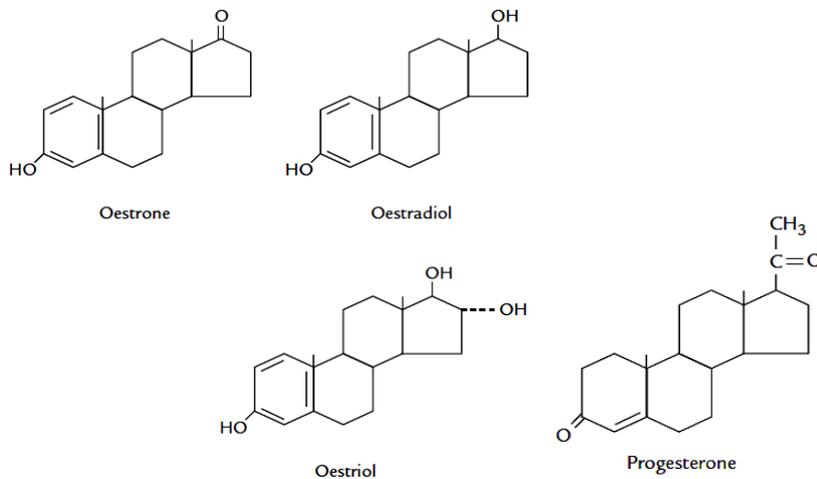
### 2.6. Les œstrogènes chez l'homme

La synthèse des œstrogènes est non contrôlée directement chez l'homme. L'origine des oestrogènes chez l'homme sont :

- 15% testicule : augmenté par sous l'effet de la LH ou la HCG
- 85-90% : aromatisation périphérique de l'androstènedione (via l'estrone) et la testostérone : augmenté par le vieillissement

### 3. Les stéroïdes sexuels chez la femme

La synthèse des stéroïdes chez la femme est retrouvée au niveau des follicules et au niveau des cellules interstitielles



**Figure 9 :** Œstrogènes et progestérone (Dinesh Puri 2011)

Le cholestérol, utilisé dans la stéroïdogénèse, dans les ovaires dérive en majorité des LDL.

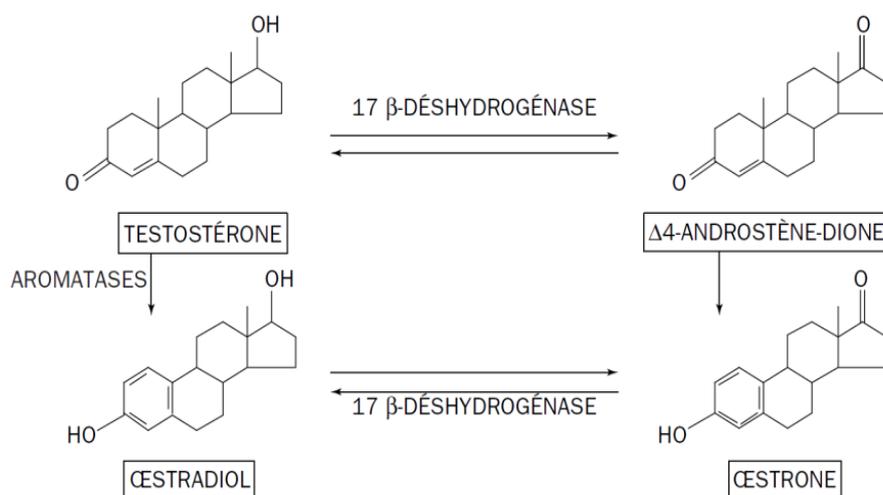
Les activités hormonales femelles dépendent de 2 types de stéroïdes différents : les oestrogènes (Estrone E1 ou folliculine, et  $17\beta$  Estradiol E2) et la progestérone.

### 3.1. Synthèse des oestrogènes

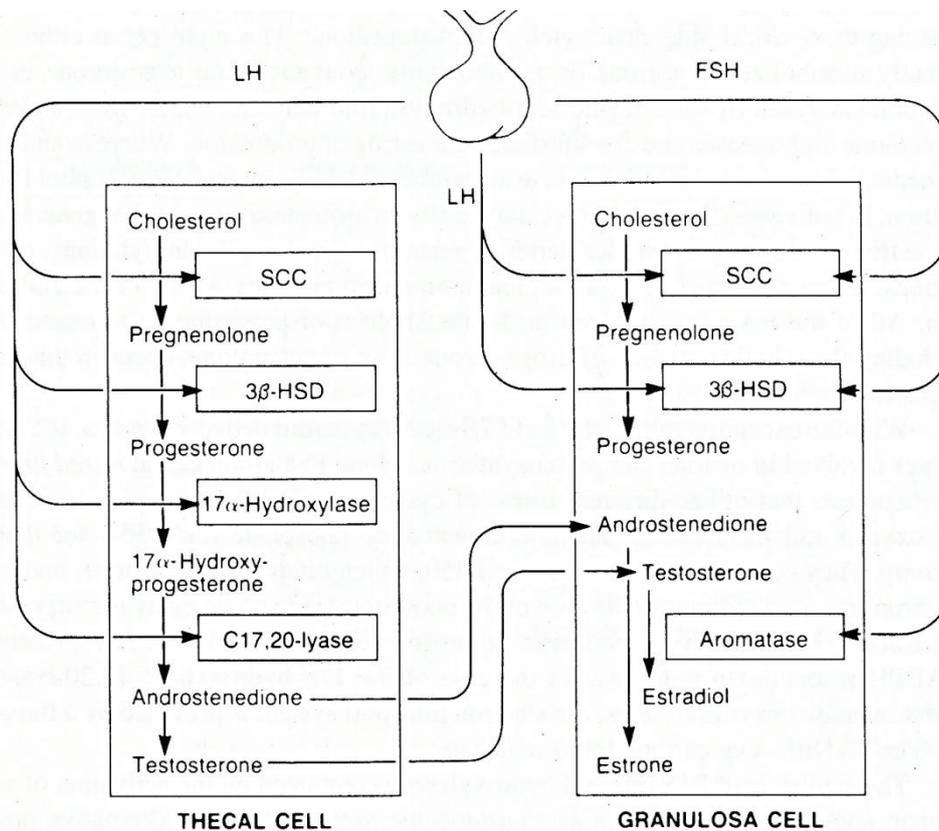
Les oestrogènes sont :

- **L'œstrone** ou folliculine (E1) est sécrétée par l'ovaire en faible quantité.
- **L'œstradiol** ou dihydrofolliculine (E2), qui est le principal œstrogène ovarien. Il possède un OH en 17-beta.
- **L'œstriol** (E3), détecté dans le liquide folliculaire uniquement pendant la phase lutéinique du cycle.

Au cours de la phase folliculaire, les cellules de la thèque interne, stimulées par la LH, produisent une quantité accrue d'androgènes que les cellules de la granulosa, stimulées par la FSH, transforment en œstrogènes. La granulosa a une capacité de synthèse à peu près constante d'œstradiol, alors qu'avec la croissance du follicule la thèque acquiert une autonomie de production des œstrogènes avec potentialisation de ses sécrétions : c'est une coopération cellulaire.



**Figure 10 :** Synthèse des Œstrogènes à partir des androgènes



**Figure 11 :** Régulation de la synthèse des stéroïdes ovariens (Griffin J et Ojeda S 2004)

### 3.2. Catabolisme des œstrogènes

L'élimination se fait par l'intermédiaire d'hydroxylations successives donnant un grand nombre de dérivés dont l'oestriol (E3). Les œstrogènes peuvent aussi être excrétés dans l'urine sous forme conjuguée (sulfo-ou glucurono-conjuguée).

### 3.3. Métabolisme de la Progestérone

On trouve la progestérone dans la plupart des cellules synthétisant des hormones stéroïdes, mais elle n'en sort pas et est un simple intermédiaire de synthèse. Au contraire, les cellules de la granulosa de l'ovaire la sécrètent. Cette hormone est retrouvée dans la circulation sanguine au cours de certaines périodes : peu sécrétantes avant l'ovulation (phase folliculaire) elles le deviennent beaucoup après (phase lutéale) car la vascularisation augmente tandis que se forme le corps jaune.

La progestérone est très rapidement détruite, essentiellement par le foie. Les métabolites qui ont un OH en 3-alpha sont la prégnénolone (5%) et le prégnandiol (95%), qui passent dans l'urine sous forme glucurono-conjuguée.

### 3.4. Les œstrogènes chez la femme ménopausée

Les œstrogènes chez la femme ménopausée proviennent essentiellement de la conversion périphérique des androgènes surrénaliens, surtout l'androstènedione dans le tissu adipeux et musculaire.

### 3.5. Transport plasmatique des hormones ovariennes

Ces hormones sont transportées par une protéine de transport qui est plus ou moins spécifique :

- Deux protéines spécifiques de haute affinité et de faible capacité de transport :
  - **CBG** (corticosteroid binding globulin ou transcortin) liant les stéroïdes en C21 avec une structure Delta 4-3, céto (cortisol, corticostérone, progestérone, 17-hydroxyprogestérone).
  - **SHBG** (sex hormone binding globulin) liant l'œstradiol, la testostérone (dite aussi SBG ou SBGF ou TeBG).
- Une protéine non-spécifique, l'albumine, avec une faible affinité et une très grande capacité.

### 3.6. Les androgènes chez la femme

Chez la femme, la testostérone est synthétisée en faible quantité par l'ovaire et la surrénale. Son origine est majoritairement périphérique par conversion de l'androstènedione et de la déhydroépiandrostérone. Sa sécrétion se fait par la glande surrénale pour 10-15%, l'ovaire 30%, et par conversion périphérique hépatique et cutanée pour 55-60%.

La androstènedione est à 80% d'origine glandulaire, mixte ovarienne et surrénalienne.

La déhydro-épiandrostérone provient essentiellement de la surrénale.

**Tableau 2 :** origine des androgènes chez la femme

	Ovaires	Surrénales	Périphérie
Testostérone	30%	10%	Androstendione
Androstènedione	45%	50%	DHEA
DHEA	5%	95%	
DHEAS		100%	

#### 4. L'unité foetoplacentaire

Les hormones de la grossesse sont semblables à celles du cycle menstruel mais leur origine est différente. L'équilibre hormonal de la grossesse est marqué par 2 phases :

- Phase ovarienne : 1<sup>er</sup> trimestre
- Phase foëto-placentaire : 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres

##### 4.1. Hormones polypeptidiques

###### 4.1.1. hormone gonadotrophique chorionique (hCG)

C'est une glycoprotéine constituée d'une chaîne  $\alpha$  et d'une chaîne  $\beta$  qui confère à l'hCG sa spécificité immunologique, son taux augmente dès la nidation (dès le 8<sup>ème</sup> jours de la fécondation) et disparaît 5 jours après l'accouchement. Elle est sécrétée par le syncytiotrophoblaste.

fonctions : action stéroïdogène et anti-gonadotrope

###### 4.1.2. Hormone lactogène placentaire

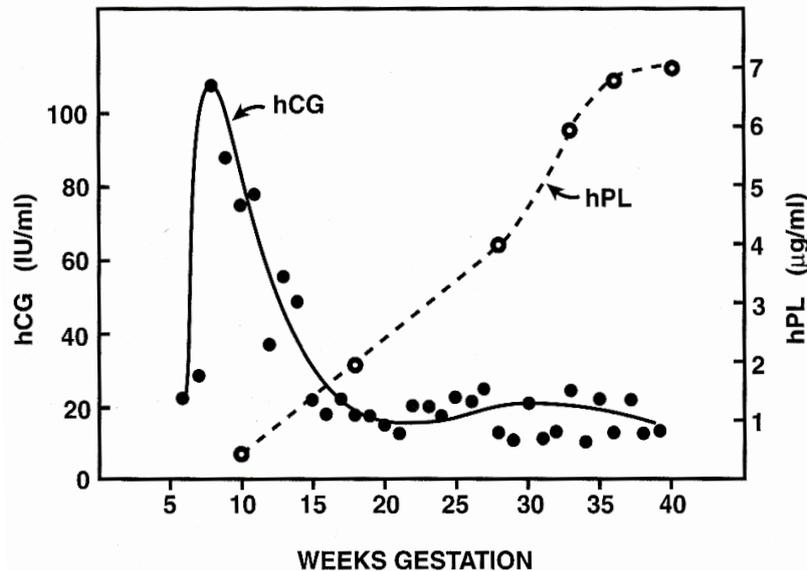
Son apparition est précoce dès le 12<sup>ème</sup> jours de la gestation, elle a une structure apparentée à la structure de la GH (growth hormone). Sa production augmente proportionnellement à l'augmentation du volume placentaire.

Elle est sécrétée par le syncytiotrophoblaste sans participation foëtale. Sa sécrétion est décelable dans le plasma de la femme enceinte dès la 3<sup>ème</sup> semaine. Elle suit une courbe ascendante régulière, atteignant un maximum en fin de grossesse.

Fonctions: - lutéotrope - lactogène - somatotrope - métabolique

### 4.1.3. la prolactine

La prolactine est également sécrétée par le placenta.



**Figure 12 :** Cinétique des hormones polypeptidiques au cours de la grossesse  
(Griffin J et Ojeda S 2004)

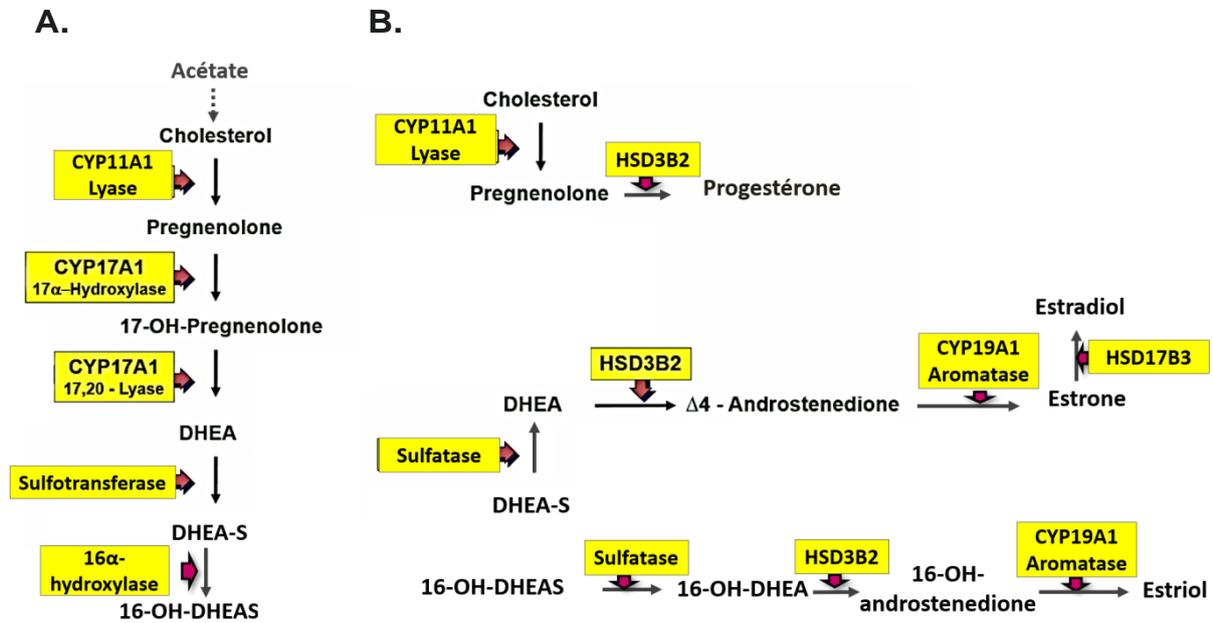
### 4.2. Hormones stéroïdes

La stéroïdogénèse commence vers la 7<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée dans la surrénale fœtale. Cependant, l'équipement enzymatique est incomplet. Il manque : 3-beta-hydroxystéroïde déshydrogénase, delta 5,4-isomérase, sulfatase, aromatisation. Par complémentarité avec les enzymes placentaires, l'unité foetoplacentaire est capable de produire la progestérone, des estrogènes et des androgènes.

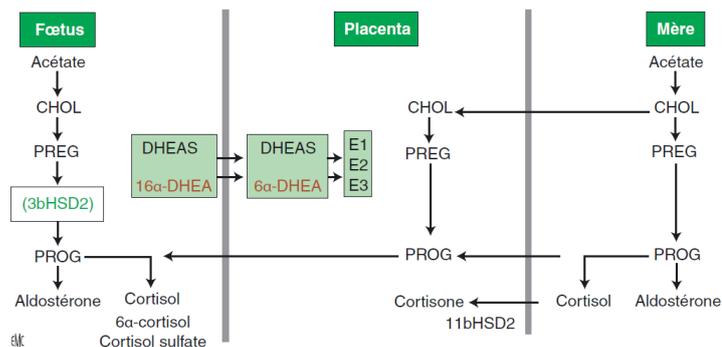
Les corticosurrénales fœtales contribuent au fonctionnement de l'unité foetoplacentaire. Le placenta, dépourvu d'enzymes nécessaires à la synthèse du cholestérol à partir des acétates, utilise des précurseurs d'origine maternelle ou fœtale. La faible activité de la 3-beta-hydroxystéroïde déshydrogénase fœtale est à l'origine de la production d'une grande quantité de DHEA et de son sulfate. En échange, la contribution de la progestérone placentaire est indispensable à la synthèse des corticoïdes fœtaux.

Le cortisol d'origine maternelle est en grande partie inactivé par une transformation en cortisone sous l'action d'une 11-beta-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11bHSD2) placentaire. Le métabolisme des

corticoïdes de synthèse par cette enzyme est plus limité. La fin de la grossesse est caractérisée par une augmentation de la production du cortisol foetal qui contribue à la maturation pulmonaire.



**Figure 13 :** Enzymes de la stéroïdogénèse au niveau de l'unité foetoplacentaire : A- côté foetal, B-côté placentaire



**Figure 2.** Unité foetoplacentaire. PROG : progestérone ; PREG : prégnénone ; DHEA : déhydroépiandrostérone ; DHEAS : sulfate de DHEA ; CHOL : cholestérol ; 3bHSD2 : 3β-HSD/ $\Delta^{4,5}$ -isomérase de type 2 ; 11bHSD2 : 11β-HSD de type 2 ; E1 : estrone ; E2 : estradiol ; E3 : estrion.

**Figure 14 :** Stéroïdogénèse foetoplacentaire résumée (Raux Demay M-C 2010)

## Biochimie du tissu adipeux

### OBJECTIFS

1. Décrire la classification fonctionnelle du tissu adipeux
2. Décrire les protéines sécrétées par le tissu adipeux
3. Décrire les facteurs endocrines

### PLAN

1. Classification fonctionnelle
2. Protéines sécrétées par le tissu adipeux
3. Facteurs sécrétés avec activité endocrine

Le tissu adipeux est connu pour son rôle d'isolant thermique ou mécanique. Sa principale fonction est la mise en réserve d'énergie pour assurer l'homéostasie énergétique de l'organisme puisque les apports d'énergie sont discontinus. Le développement pondéral de ce tissu est le reflet direct de l'état des réserves d'énergie lipidique. Longtemps considéré comme une réserve passive, on sait maintenant que le tissu adipeux est en fait le siège d'un métabolisme extrêmement actif, et modulable par de nombreux facteurs. Depuis les années 90, une nouvelle propriété du tissu adipeux a été découverte : la production et sécrétion de signaux à action paracrine ou endocrine.

Cette propriété a permis de considérer l'adipocyte comme une glande endocrine, produisant des hormones. Le terme Adipokine a été attribué à toute substance sécrétée par le tissu adipeux.

NB : Le rôle du tissu adipeux dans le métabolisme énergétique ne fait pas partie des objectifs de ce cours.

#### 4. Classification fonctionnelle

La localisation anatomique du tissu adipeux est variable :

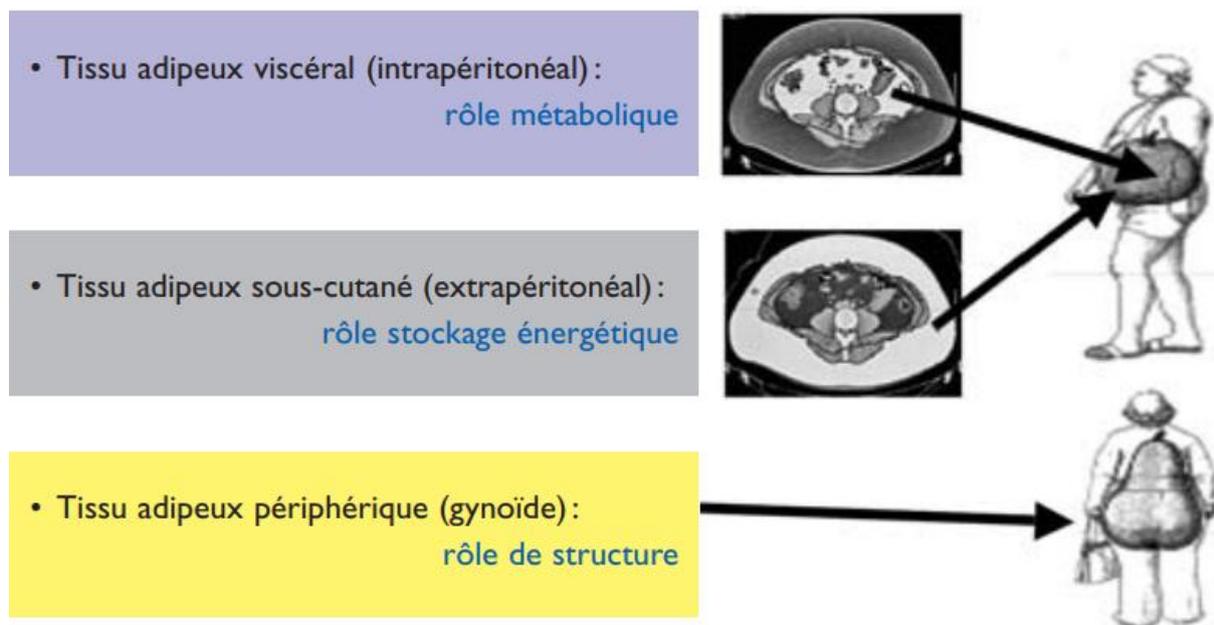
- Adipocytes sous-cutanés périphériques (fémoro-fessiers) sont métaboliquement peu actifs
- Adipocytes sous-cutanés abdominaux ont une activité intermédiaire
- Adipocytes viscéraux sont métaboliquement très actifs.

La taille, le nombre des cellules, et le type de gènes exprimés sont différents en fonction :

- De la localisation du tissu adipeux
- De facteurs physiologiques : age, sexe, corpulence, activité physique, alimentation
- De situations pathologiques : diabète, obésité,...

D'où des différences dans les fonctions adipocytaires et dans les réponses aux hormones selon les sites.

Ainsi, le tissu adipeux viscéral est plus sensible à la lipolyse induite par les catécholamines que le tissu adipeux sous-cutané car il possède plus de récepteurs beta-1 et beta-2-adrénergiques. Il est aussi moins sensible aux effets anti-lipolytiques des alpha-2-adrénergiques et plus résistant à l'action de l'insuline, ce qui favorise la lipolyse. La libération accrue d'acides gras non estérifiés (AGNE) et de glycérol favorise la synthèse des very low density lipoprotein (VLDL) par le foie et donc l'hypertriglycémie, ainsi que la néoglucogenèse et donc l'hyperglycémie. Ces AGNE sont préférentiellement utilisés par les muscles que le glucose.



**Figure 1 :** Classification fonctionnelle du tissu adipeux (Leyvraz C 2008)

En ce qui concerne les corticoïdes, le tissu adipeux viscéral exprime un plus grand nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes que le tissu adipeux sous-cutané. La 11-bêta-hydrorystéroïde déshydrogénase de type 1 est plus active au niveau viscéral. Ce qui favorise la différenciation adipocytaire et le stockage des lipides sous l'effet du cortisol.

La répartition du tissu adipeux est aussi soumise à l'influence des hormones stéroïdes. Cependant, les mécanismes mis en jeu semblent très complexes et ne sont pas encore complètement élucidés. Des études ont montré que le tissu adipeux

viscéral représentait environ 20% de la masse totale de tissu adipeux chez l'homme alors qu'il ne représentait que 6% chez la femme, ce qui suggère que les stéroïdes sexuels doivent jouer un rôle important dans régulation de la masse adipeuse.

## **5. Protéines sécrétées par le tissu adipeux**

### **5.1. Lipoprotéine lipase**

La lipoprotéine lipase (LPL) est une glycoprotéine synthétisée par de nombreux tissus parenchymateux, incluant le tissu adipeux, musculaire et cardiaque. Suite à sa sécrétion, la LPL doit se déplacer jusqu'à son site d'action à la surface luminale de l'endothélium vasculaire où elle s'accroche à l'héparane sulfate des protéoglycanes de l'endothélium et catalyse l'hydrolyse des triglycérides transportés par les chylomicrons et les lipoprotéines de très basse densité (VLDL). Sa synthèse est augmentée par l'insuline et les glucocorticoïdes.

### **5.2. Angiotensinogène et angiotensine II**

L'angiotensinogène ainsi que les différentes enzymes nécessaires à sa conversion en angiotensine II sont toutes produites dans le tissu adipeux humain. L'angiotensinogène et l'angiotensine II participent au développement du tissu adipeux. Chez les patients obèses, ils sont produits en excès par le tissu adipeux viscéral. Ils sont également sécrétés dans la circulation sanguine et semblent intervenir dans la pathogenèse de l'hypertension artérielle liée à la surcharge pondérale.

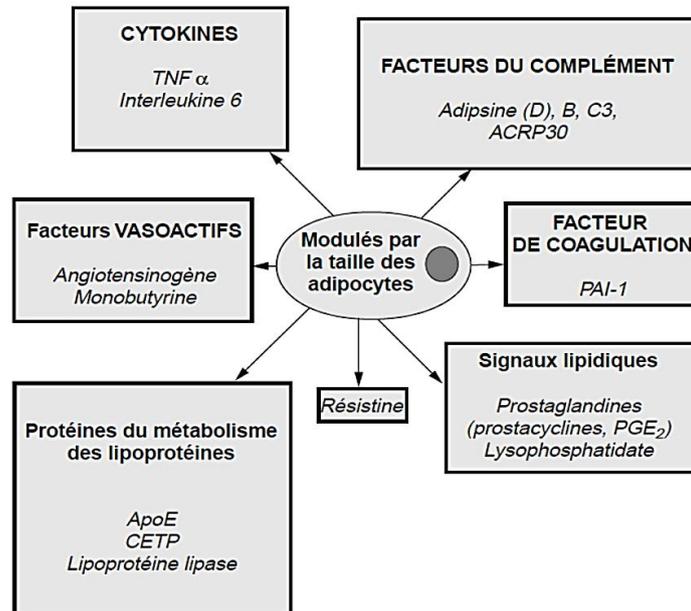
### **5.3. IGF1**

L'IGF1 produit par le tissu adipeux (surtout viscéral) agit de manière autocrine ou paracrine pour induire la prolifération des pré-adipocytes et leur différenciation en adipocytes. Des taux circulants élevés sont observés chez les sujets obèses.

### **5.4. Autres protéines**

- l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) est produit principalement par le foie mais aussi par les adipocytes. C'est un inhibiteur de la fibrinolyse. Sa concentration plasmatique est plus élevée chez les patients obèses que chez les sujets de poids normal. Il est responsable de l'augmentation du risque thrombotique observée chez les patients obèses.

- Protéines du système du complément, cytokines (médiateurs de l'inflammation)



3 Facteurs sécrétés par les adipocytes. TNF : tumor necrosis factor ; ApoE : apolipoprotéine E ; PGE<sub>2</sub> : prostaglandine E<sub>2</sub> ; PAI-1 : plasminogen activator inhibitor 1 ; CETP : cholesterol ester transfer protein.

**Figure 2 :** Protéines et facteurs sécrétés par le tissu adipeux (Dugail 2002)

## 6. Facteurs sécrétés avec activité endocrine

### 6.1. Leptine

La leptine est une hormone sécrétée par les adipocytes. Elle est faite de 146 acides aminés. Son gène est localisé au niveau du chromosome 7q31.3.

Sa concentration est proportionnelle à la proportion du tissu adipeux dans le corps humain.

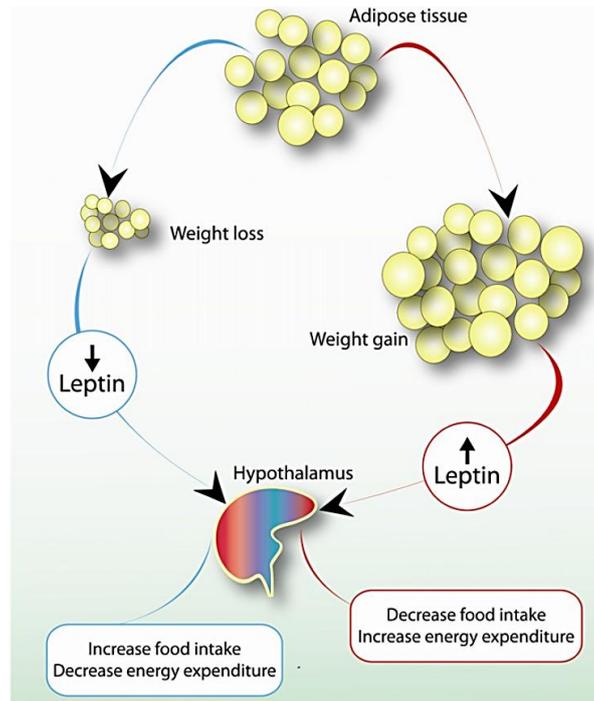
Elle a longtemps été considérée comme « l'hormone de la satiété », puisqu'elle régule le métabolisme énergétique en augmentant la dépense énergétique et en diminuant la prise alimentaire. A l'inverse, une diminution du signal de la leptine augmente la prise énergétique et diminue la dépense énergétique. Lors de la découverte du gène de la leptine, l'hypothèse d'une cause génétique à l'obésité s'est fortement développée.

L'expression du gène de la leptine est induite par la prise alimentaire, les glucocorticoïdes et l'insuline.

Les récepteurs de la leptine sont présents dans différents organes parmi lesquels l'hypothalamus, le foie, le muscle squelettique, le cœur, le pancréas ou encore le poumon.

Elle stimule l'activité anorexigène de l'hypothalamus.

Dans l'obésité commune, l'élévation des taux de leptine est associée à une résistance à son action.



**Figure 3 :** Variation de la leptine en fonction de la masse adipeuse (Ricci R 2012)

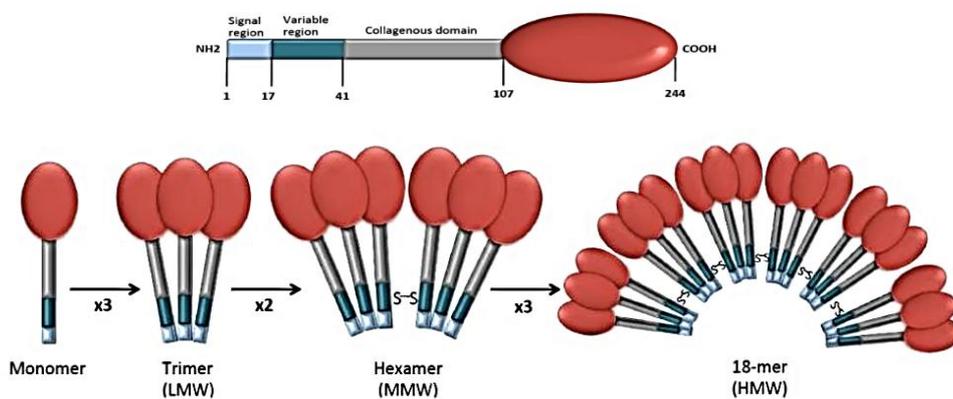
## 6.2. Adiponectine

Chez l'homme, le gène de l'adiponectine est situé sur le chromosome 3q27. L'adiponectine est une protéine de 247 acides aminés, incluant un domaine globulaire C-terminal et un domaine collagène N-terminal. L'adiponectine plasmatique est retrouvée sous forme de multimères, combinés via le domaine collagène pour former 3 principales formes circulantes : une forme de haut poids moléculaire (12 à 18 protomères), une forme de poids moléculaire intermédiaire (hexamère), une forme de poids moléculaire faible (trimère). Une forme tronquée d'adiponectine, qui contient le domaine globulaire après clivage protéolytique est également présente dans le plasma en faible quantité.

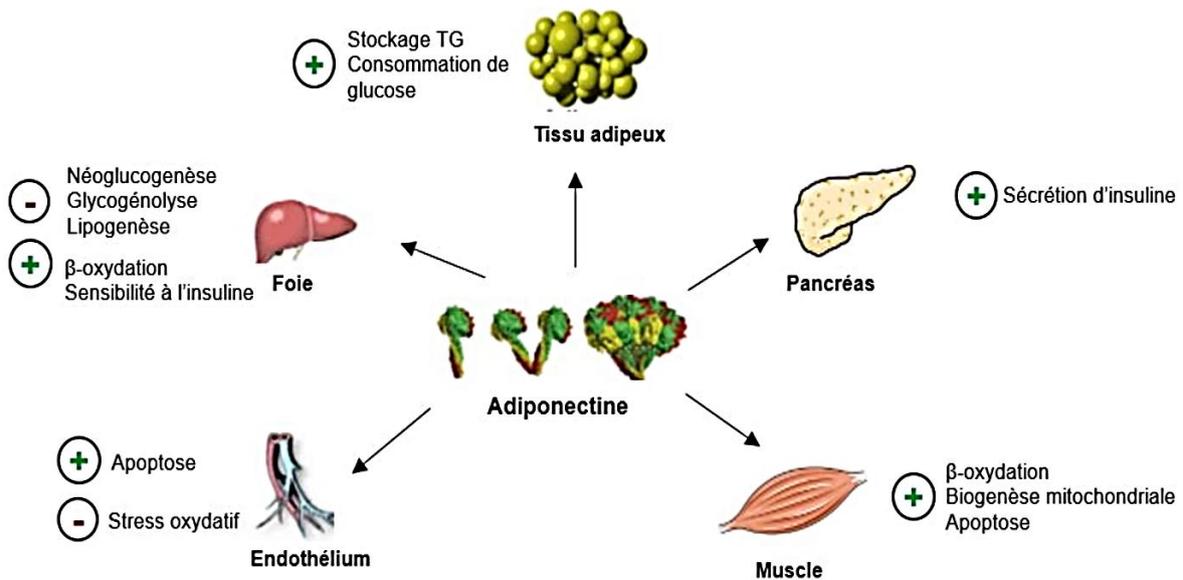
Sa sécrétion par le tissu adipeux est inhibée par des signaux inflammatoires, le cortisol les androgènes, et l'hormone de croissance.

Ses récepteurs sont ubiquitaires, retrouvés avec une large proportion au niveau du muscle, et du foie. Elle conduit à une augmentation de l'oxydation des acides gras, une augmentation de la captation du glucose dans le muscle et une diminution de la gluconéogenèse dans le foie. Elle améliore la sensibilité à l'insuline.

Ses taux sont élevés en cas de maigreur et abaissés au cours de l'obésité.



**Figure 4 :** Formes circulantes de l'adiponectine (Tumminia 2019)



**Figure 5 :** Actions de l'adiponectine (Ye & Scherer 2015)

### 6.3. Résistine

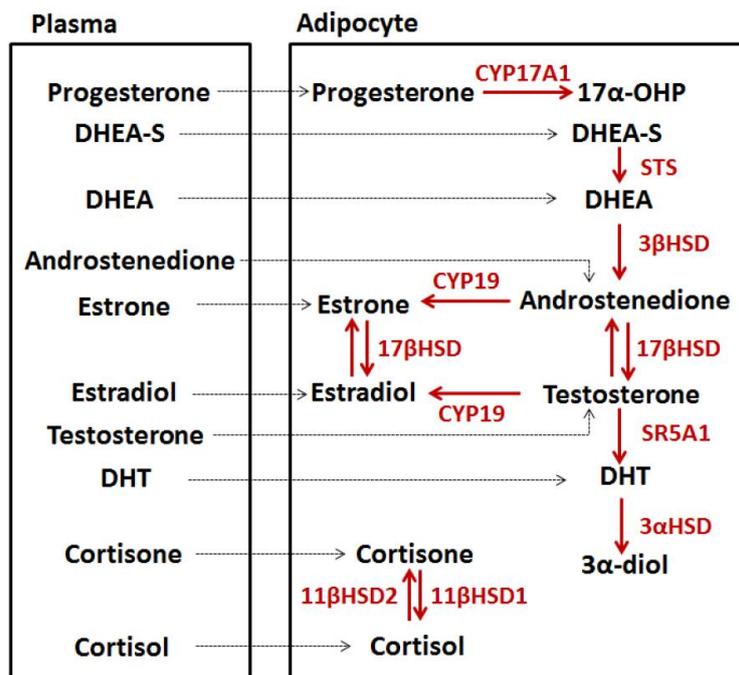
La résistine est une adipokine appartenant à la famille des protéines riches en cystéines. Elle est connue pour son rôle dans le métabolisme du glucose avec son implication dans la résistance à l'insuline. Les mécanismes d'action de la résistine ne sont pas encore clairement décrits.

### 6.4. Stéroïdes

L'initiation de la stéroïdogenèse n'est pas encore confirmée au niveau du tissu adipeux. Cependant, le tissu adipeux est doté d'enzymes capables de métaboliser (convertir) les stéroïdes :

- 3 beta-hydroxystéroïde déshydrogénase (3 beta HSD)
- 17 alpha-hydroxylase (CYP17A1)
- 11 hydroxystéroïde déshydrogénase (11 beta HSD)
- Aldostérone synthase (CYP11B2)
- Aromatase (CYP19)
- 5 alpha-réductase (5RSA1)
- Stéroïde sulfatase (STS)
- 3 alpha-hydroxystéroïde déshydrogénase (3 alpha HSD)

La transformation locale des hormones sexuelles pourrait jouer un rôle important dans la distribution de la graisse. En effet, les oestrogènes stimulent l'adipogenèse dans les seins et le tissu sous-cutané alors que les androgènes favorisent l'obésité abdominale ou viscérale.



**Figure 6 :** Métabolisme des stéroïdes au niveau du tissu adipeux (Li J 2015)

# INTRODUCTION A L'ENDOCRINOLOGIE

Deux systèmes de contrôle principaux règlent les fonctions de l'organisme : le système nerveux et le système des hormones ou système endocrinien.

Le système endocrinien contrôle les diverses fonctions métaboliques de l'organisme, comme la vitesse des réactions chimiques dans les cellules, le transport de substances au travers des membranes cellulaires ou d'autres aspects de l'activité cellulaire comme la croissance et la sécrétion.

Certains effets hormonaux ont lieu en quelques secondes, d'autres commencent seulement au bout de quelques jours et continuent pendant des semaines, des mois, voire même des années.

Il y a beaucoup de relations entre les systèmes nerveux et endocrinien. Par exemple, la sécrétion de deux glandes endocrines, la *médullosurrénale* et l'*hypophyse*, dépend quasi exclusivement de stimulus nerveux approprié. A l'inverse, les différentes hormones pituitaires tiennent sous leur dépendance la sécrétion de la plupart des autres glandes endocrines

## 1 - NATURE D'UNE HORMONE

Une hormone est une substance chimique qui est sécrétée dans le milieu intérieur par une cellule ou un ensemble de cellules et qui *contrôle* des fonctions physiologiques d'autres cellules de l'organisme. Certaines sont des *hormones locales*, d'autres sont des *hormones agissant à distance*, les hormones "générales". Des exemples d'hormones locales la *sécrétine* libérée dans la paroi du duodénum et transportée par le sang jusqu'au pancréas dont elle stimule la sécrétion hydroélectrolytique ; la *cholécystokinine* libérée dans la paroi de l'intestin grêle et transportée vers la vésicule biliaire dont elle cause la contraction et vers le pancréas dont elle stimule la sécrétion d'enzymes ; et beaucoup d'autres qui, comme les précédentes, exercent leurs effets localement, d'où leur nom.

La plupart des hormones agissant à distance sont sécrétées par des *glandes endocrines* spécialisées. Un petit nombre des hormones "générales" agissent sur toutes, ou presque toutes les cellules de l'organisme; des exemples en sont l'*hormone de croissance* sécrétée par l'hypophyse antérieure qui entraîne la croissance de la plupart des parties du corps, et les *hormones thyroïdiennes* sécrétées par la glande thyroïde qui accélèrent la plupart des réactions chimiques de pratiquement toutes les cellules de l'organisme. Toutefois, d'autres hormones agissent seulement

sur des tissus particuliers, appelés *tissus cibles*, qui sont les seuls à avoir les *récepteurs* spécifiques auxquels se lie l'hormone, ce qui est l'étape initiale de son action. Par exemple, la *corticotrophine* de l'hypophyse antérieure stimule spécifiquement la sécrétion d'hormones corticosurrénales par le cortex surrénalien; les *hormones ovariennes* ont des effets spécifiques sur les organes sexuels et les caractères sexuels secondaires féminins

## 2 - VUE D'ENSEMBLE DES PRINCIPALES GLANDES ENDOCRINES ET DE LEURS HORMONES

Le siège des principales glandes endocrines est représenté dans la figure suivante à l'exception des testicules et du placenta qui sont des sources additionnelles d'hormones sexuelles.

Voici une vue d'ensemble des hormones importantes sécrétées par ces glandes et de leurs effets:

### 2 – 1 - Hormones de l'antéhypophyse

1. **Hormone de croissance (somathormone):** croissance de la plupart des cellules et tissus de l'organisme.

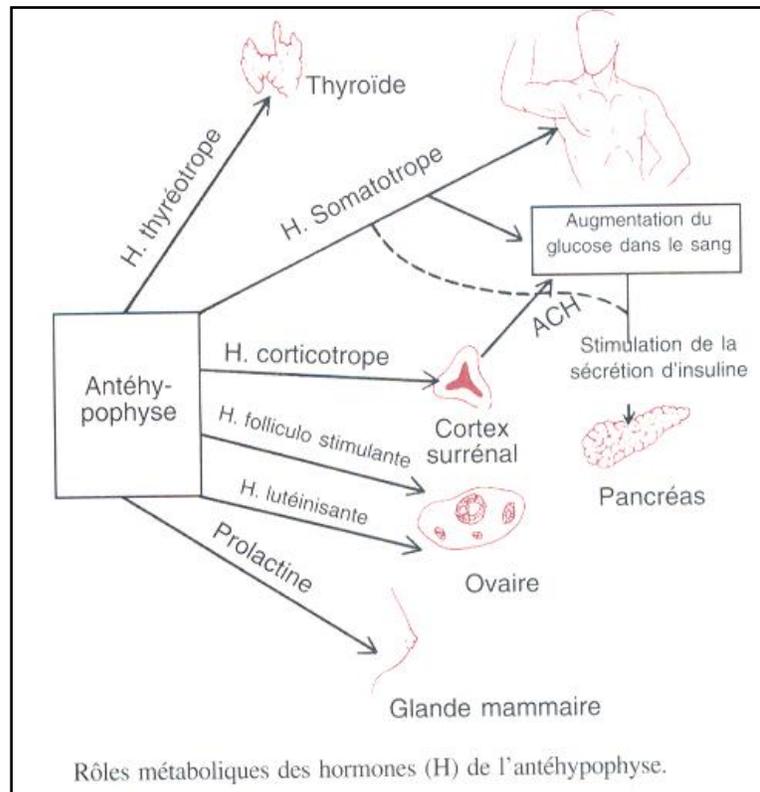
2. **Hormone corticotrope:** sécrétion des hormones corticosurrénales par le cortex surrénal.

3. **Hormone thyroïdienne:** sécrétion de la thyroxine et de la triiodothyronine.

4. **FSH (Follicle-stimulating hormone):** croissance du follicule ovarien avant l'ovulation, stimulation de la gamétogenèse testiculaire.

5. **LH (Luteinizing hormone):** rôle essentiel dans l'ovulation; sécrétion d'hormones sexuelles femelles par les ovaires et de testostérone par les testicules.

6. **Prolactine:** développement mammaire et sécrétion lactée.



## 2 – 2 - Hormones de la posthypophyse.

1. **Hormone antidiurétique (aussi appelée vasopressine):** rétention d'eau par le rein avec, comme conséquence, l'augmentation du contenu en eau de l'organisme; à forte concentration, vasoconstriction généralisée et augmentation de la pression artérielle.

2. **Ocytocine:** contraction de l'utérus pendant l'accouchement aidant à l'expulsion du nouveau-né; contraction des cellules myoépithéliales des glandes mammaires facilitant l'expulsion du lait lors de la tétée.

## 2 – 3 - Hormones de la corticosurrénale.

1. **Cortisol:** nombreux effets sur le métabolisme des protéines, des sucres et des graisses.

2. **Aldostérone:** réduction de l'élimination du sodium par les reins et augmentation de celle du potassium entraînant l'augmentation du sodium et la diminution du potassium dans l'organisme.

## 2 – 4 - Hormones de la thyroïde.

1 et 2. **Thyroxine et triiodothyronine:** augmentation de la vitesse des réactions chimiques de la plupart des cellules et par conséquent de l'activité métabolique globale de l'organisme.

3. **Calcitonine:** stimulation de la déposition de calcium dans l'os et, de ce fait, baisse de la concentration de calcium dans le liquide extra-cellulaire.

## 2 – 5 - Hormones des Îlots de Langerhans du pancréas.

1. **Insuline:** entrée du glucose dans la plupart des cellules de l'organisme contrôlant ainsi la vitesse de métabolisme de la plupart des glucides.

2. **Glucagon:** augmentation de la libération du glucose par le foie dans la circulation.

## 2 – 6 - Hormones des ovaires.

1. **Oestrogènes:** développement des organes sexuels féminins, des seins et d'une série de caractères sexuels secondaires.

2. **Progestérone:** sécrétion de mucus par les glandes de l'endomètre; contribution au développement des structures sécrétoires des glandes mammaires.

## 2 – 7 - Hormones des testicules.

**Testostérone:** croissance des organes sexuels mâles; développement des caractères sexuels secondaires masculins.

## 2 – 8 - Hormones de la glande parathyroïde.

**Parathormone:** contrôle de la concentration de l'ion calcium dans les liquides extracellulaires par l'intermédiaire du contrôle de l'absorption du calcium par l'intestin, de son excrétion par le rein et de sa libération par l'os.

## 2 – 9 - Hormones du placenta.

1. **Gonadotrophine chorionique:** croissance du corps jaune et sécrétion d'œstrogènes et de progestérone par celui-ci.

2. **Oestrogènes:** croissance des organes sexuels de la mère et de certains tissus du fœtus.

3. **Progestérone:** différenciation de l'endomètre utérin en préparation de l'implantation de l'œuf fécondé; probablement aussi développement de certains tissus et organes du fœtus; aide au développement de l'appareil sécrétoire des glandes mammaires de la mère

4. **Hormone somato-mammotrope:** rôle probable dans la croissance de certains tissus du fœtus ainsi que dans le développement des glandes mammaires de la mère.

GLANDE ENDOCRINE	HORMONES	CELLULES-CIBLES	PRINCIPAUX EFFETS DES HORMONES
<b>Hypothalamus</b>	Hormones (facteurs) de libération ou (TRH, CRH, GnRH, GHRH, GHIH, PRH, PIH)	Hypophyse antérieure	Contrôle de la sécrétion des hormones de l'hypophyse antérieure
<b>Hypophyse postérieure (lieu de stockage des hormones)</b>	Hormone antidiurétique (vasopressine)	Tubule rénal	Augmentation de la réabsorption d'eau
		Artéριοles	Vasoconstriction
	Ocytocine	Utérus Glandes mammaires (seins)	Augmentation de la contractilité Éjection du lait
<b>Hypophyse antérieure</b>	Hormone thyroïdienne (TSH)	Cellules folliculaires de la thyroïde	Stimulation de la sécrétion de T <sub>3</sub> et T <sub>4</sub>
	Hormone corticotrope (ACTH)	Corticosurrénale	Stimulation de la sécrétion du cortisol
	Hormone de croissance, (STH, GH)	Os ; tissus mous	Essentielle à la croissance ; stimulation de la croissance des os et des tissus mous ; effets métaboliques dont l'anabolisme des protéines, la mobilisation des lipides- et la conservation du glucose
		Foie	Stimulation de la production d'IGF (somatomédine)

GLANDE ENDOCRINE	HORMONES	CELLULES-CIBLES	PRINCIPAUX EFFETS DES HORMONES
<b>Hypophyse antérieure (suite)</b>	Hormone folliculo-stimulante (FSH)	Follicules ovariens chez la <i>femme</i>	Croissance et développement des follicules ; stimulation de la sécrétion d'œstrogènes
	Hormone lutéinisante (LH) ; [Stimuline des cellules interstitielles (ICSH)]	Tubules séminifères des testicules chez l' <i>homme</i>	Stimulation de la production des spermatozoïdes
		Follicule ovarien et corps jaune chez la <i>femme</i>	Déclenchement de l'ovulation ; développement du corps jaune ; sécrétion d'œstrogènes et de progestérone
	Prolactine	Cellules interstitielles de Leydig chez l' <i>homme</i>	Stimulation de la sécrétion de testostérone
		Glandes mammaires chez la <i>femme</i> chez l' <i>homme</i>	Développement de la glande mammaire ; stimulation de la sécrétion de lait Incertain
<b>Cellules folliculaires de la thyroïde</b>	Tétraiodothyronine (Thyroxine ou T <sub>4</sub> ) ; triiodothyronine (T <sub>3</sub> )	La plupart des cellules	Augmentation du métabolisme ; indispensable au développement du système nerveux et à la croissance
<b>Cellules C de la thyroïde</b>	Calcitonine	Os	Diminution de la concentration plasmatique de calcium
<b>Corticosurrénale</b>			
<i>Zone glomérulée</i>	Aldostérone (minéralocorticoïde)	Tubule rénal	Augmentation de la réabsorption de Na <sup>+</sup> et de la sécrétion de K <sup>+</sup>
<i>Zone fasciculée et zone réticulée</i>	Cortisol (glucocorticoïde)	La plupart des cellules	Augmentation du glucose dans le sang au détriment des réserves de lipides et des protéines ; contribution à l'adaptation aux situations stressantes
	Androgènes (déhydroépiandrostérone)	Os et système nerveux central chez la <i>femme</i>	Contribution à la poussée pubertaire et à l'appétit sexuel dans le sexe féminin
<b>Médullosurrénale</b>	Adrénaline et noradrénaline	Cellules porteuses de récepteurs adrénergiques dans tout l'organisme	Renforcement de l'action du système nerveux sympathique ; contribution à l'adaptation aux situations stressantes et à la régulation de la pression artérielle
<b>Pancréas endocrine (îlots de Langerhans)</b>	Insuline (cellules β)	La plupart des cellules	Stimulation de la capture, de l'utilisation et du stockage des nutriments absorbés
	Glucagon (cellules α)	La plupart des cellules	Maintien de la concentration des nutriments dans le sang entre les périodes digestives
	Somatostatine (cellules D)	Appareil digestif Îlots du pancréas	Inhibition de la digestion et de l'absorption des aliments Inhibition de la sécrétion de toutes les hormones pancréatiques
<b>Parathyroïde</b>	Hormone parathyroïde (PTH)	Os, reins, intestin	Augmentation de la concentration plasmatique de calcium ; diminution de celle du phosphate ; stimulation de l'activation de la vitamine D

(suite)

GLANDE ENDOCRINE	HORMONES	CELLULES CIBLE	PRINCIPAUX EFFETS DES HORMONES
<b>Gonades</b>			
<i>Ovaire féminin</i>	Œstrogènes	Organes sexuels féminins ; ensemble de l'organisme  Os	Développement du follicule et des caractères sexuels secondaires féminins ; stimulation de la croissance des seins et de l'utérus  Soudure des épiphyses
<i>Testicule masculin</i>	Progestérone Testostérone	Utérus Organes sexuels masculins ; ensemble de l'organisme  Os	Préparation à la gestation Stimulation de la production des ; spermatozoïdes développement des caractères sexuels secondaires masculins ; stimulation de la libido  Contribution à la poussée de la croissance à la puberté ; et à la soudure épiphysaire
<i>Ovaire et testicule</i>	Inhibine	Hypophyse antérieure	Inhibition de la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante
<b>Épiphyse</b>	Mélatonine	Cerveau ; hypophyse antérieure ; organes reproducteurs ; système immunitaire ; autres cibles ?	Entraînement des rythmes biologiques par des stimuli extérieurs ; peut-être inhibition des gonadotrophines ; peut-être déclenchement de la puberté causé par la diminution de la sécrétion de mélatonine ; effet antioxydant ; renforcement de l'immunité
<b>Placenta</b>	Œstrogènes (oestriol) ; progestérone  Gonadotrophine chorionique	Organes sexuels féminins  Corps jaune de l'ovaire	Contribution à la poursuite de la grossesse ; préparation de la glande mammaire à l'allaitement  Entretien du corps jaune durant la grossesse
<b>Reins</b>	Rénine (→ angiotensine)  Érythropoïétine	Cortex surrénal (action de l'angiotensine activée par la rénine)  Moelle osseuse	Stimulation de la sécrétion d'aldostérone  Stimulation de la production d'érythrocytes
<b>Estomac</b>	Gastrine	Glandes exocrines et muscles lisses du tube digestif ;	Contrôle de la motricité et des sécrétions digestives facilitant la digestion et l'absorption
<b>Duodenum</b>	Secretin ; cholecystokinin Peptide insulinothrombotrope dépendant du glucose	pancréas ; foie ; vésicule biliaire Pancréas endocrine	Stimulation de la sécrétion d'insuline
<b>Foie</b>	Somatomédines (IGF) Thrombopoïétine	Os ; tissus mous Moelle osseuse	Stimulation de la croissance Stimulation de la production de plaquettes
<b>Peau</b>	Vitamine D	Intestin	Augmentation de l'absorption du calcium et du phosphate ingérés
<b>Thymus</b>	Thymosine	Lymphocytes T	Stimulation de la prolifération et de l'activité lymphocytes T
<b>Cœur</b>	Peptide natriurétique auriculaire	Tubule rénal	Inhibition de la réabsorption de Na <sup>+</sup>

### 3 - BIOCHIMIE DES HORMONES :

Les hormones appartiennent à trois familles chimiques :

**3 – 1 - Hormones stéroïdes.** Leur structure de base est celle du cholestérol dont la plupart d'entre elles proviennent. Différentes hormones stéroïdes sont sécrétées par la corticosurrénale (*cortisol et aldostérone*), les ovaires (*œstrogènes et progestérone*), les testicules (*testostérone*) et le placenta (*œstrogènes et progestérone*).

**3 – 2- Dérivés d'un aminoacide, la tyrosine.** Deux hormones thyroïdiennes, la *thyroxine* et la *triiodothyroxine*, sont des dérivés iodés de la tyrosine. Les deux principales hormones de la médullo-surrénale, *l'adrénaline* et la *noradrénaline*, deux catécholamines, proviennent également de la tyrosine.

**3 - 3 - Protéines ou peptides.** Toutes les autres hormones importantes sont des protéines ou des peptides ou des dérivés très voisins de ceux-ci. Les hormones de l'antéhypophyse sont soit des protéines soit de gros polypeptides; les hormones de la posthypophyse, hormone anti- diurétique et ocytocine, sont des peptides de huit acides aminés. Enfin, l'insuline, le glucagon et la parathormone sont de gros polypeptides.

### 4 - STOCKAGE ET SECRETION DES HORMONES :

Il n'y a pas de modalités uniques de stockage et de sécrétion par les glandes endocrines. Toutefois, il y a un schéma général pour la plupart des hormones. Par exemple, toutes les hormones protéiques sont formées dans le réticulum endoplasmique granuleux, comme les autres protéines sécrétées. Toutefois, l'hormone initiale synthétisée dans le réticulum endoplasmique n'est quasiment jamais l'hormone finale. Il s'agit plutôt d'une *préprohormone* de plus grande taille que l'hormone elle-même. Ensuite, cette grande protéine est scindée, habituellement lorsqu'elle est encore dans le réticulum, formant ainsi une protéine plus petite appelée *prohormone*. Celle-ci est alors transportée dans les vésicules du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi où une autre portion de la molécule est clivée; c'est ainsi qu'est formée l'hormone finale. L'appareil de Golgi habituellement encapsule les molécules d'hormone dans de petites vésicules appelées *vésicules sécrétoires* ou *granules sécrétoires*. Celles-ci restent stockées dans le compartiment cytosolique des cellules endocrines jusqu'à l'arrivée d'un signal qui cause la sécrétion, par exemple un signal nerveux, un autre signal hormonal ou un signal local physique ou chimique;

Les deux groupes d'hormones qui proviennent de la tyrosine, les hormones thyroïdiennes et médullosurrénales, sont formés sous l'effet d'enzymes dans le compartiment cytosolique des cellules glandulaires. Les hormones de la médullosurrénale, l'adrénaline et la noradrénaline sont emmagasinées dans des vésicules préformées jusqu'à leur sécrétion. Les hormones thyroïdiennes, la tyrosine et la triiodothyronine, par contre, sont formées au sein d'une grosse protéine appelée thyroglobuline qui est stockée dans les follicules de la glande thyroïde. Quand les hormones thyroïdiennes doivent être sécrétées, des enzymes spécifiques clivent la molécule de thyroglobuline à l'intérieur des cellules thyroïdiennes, ce qui permet, la libération des hormones thyroïdiennes dans le sang.

Dans le cas des hormones stéroïdes sécrétées par la corticosurrénale, les ovaires ou les testicules, la quantité stockée est habituellement très petite; mais de grandes quantités de précurseurs, particulièrement le cholestérol et aussi divers intermédiaires entre celui-ci et les hormones définitives, sont présentes dans les cellules. Sous l'effet d'un stimulus approprié, des enzymes intracellulaires sont capables de causer en quelques minutes la formation de l'hormone définitive qui précède de peu sa sécrétion.

#### **4 – 1 - Déclenchement de la sécrétion d'hormone par un stimulus et durée d'action des différentes hormones**

Quelques hormones sont sécrétées quelques secondes après la stimulation de la glande et leur effet maximal est atteint quelques secondes ou minutes après; l'action d'autres hormones peut mettre des mois à atteindre son plein effet. Par exemple, la sécrétion des deux hormones de la médullosurrénale commence dans la seconde qui suit la stimulation et leur concentration maximale est, en général, atteinte dans la minute suivante. Ces hormones sont détruites rapidement par des enzymes tissulaires ou sont captées par les cellules. De ce fait, leur effet ne dure habituellement pas plus de 1 à 3 minutes après l'arrêt de la stimulation.

A l'autre extrême, les hormones thyroïdiennes sont stockées sous forme de thyroglobuline dans les follicules thyroïdiens, parfois plusieurs mois, avant d'être finalement sécrétées. Après qu'elles ont été sécrétées, il faut plusieurs heures ou plusieurs jours avant que commencent leurs effets; mais la stimulation du métabolisme cellulaire qu'elles causent peut durer jusqu'à six semaines.

Le début et la durée de l'action sont donc caractéristiques de chaque hormone qui est ainsi adaptée spécifiquement à la fonction qu'elle contrôle.

#### **4 - 2- Concentration des hormones dans le sang, circulation et débit de sécrétion des hormones :**

Les quantités d'hormones nécessaires au contrôle de la plupart des effets métaboliques et endocrines sont incroyablement petites. Leur concentration dans le sang va de valeurs aussi petites que 1 pg/ml (soit  $10^{-12}$  g/ml) jusqu'à quelques  $\mu\text{g/ml}$  ( $10^{-6}$  g/ml). De même, le débit de sécrétion des diverses hormones est tout petit, habituellement de l'ordre de micro ou milligrammes par jour.

#### **4 - 3- Contrôle du débit de sécrétion des hormones -Rôle des rétroactions négatives :**

Le débit de sécrétion de toutes les hormones est contrôlé avec beaucoup de précision par un système de régulation interne. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un rétrocontrôle négatif :

1. La glande endocrine a une tendance spontanée à *sécréter en excès* son hormone.
2. A cause de ceci, l'effet de l'hormone sur l'organe cible qu'elle contrôle est de plus en plus intense.
3. A son tour l'organe-cible intervient.
4. Quand il fonctionne de façon excessive, il est habituel qu'un des éléments de sa réponse exerce sur la glande endocrine une *rétroaction négative* qui réduit son débit de sécrétion. L'effet de l'hormone est donc surveillé en permanence et l'information qui en résulte est à l'origine du rétrocontrôle négatif dont dépend le débit de sécrétion de la glande endocrine.

Au terme de l'analyse attentive de ce dispositif de rétroaction, il est clair que la véritable grandeur contrôlée est l'activité de l'organe plutôt que le débit de sécrétion de l'hormone. Il est donc nécessaire que l'activité de l'organe-cible atteigne une certaine intensité pour que la rétroaction exercée sur la glande soit suffisamment forte pour en freiner la sécrétion. Si la réponse de l'organe-cible est faible, la glande endocrine sécrétera toujours plus d'hormone jusqu'à ce que l'organe-cible atteigne une activité adéquate, ce qui est obtenu au prix de la sécrétion excessive de l'hormone.

#### **5- RECEPTEURS DES HORMONES ET LEUR ACTIVATION :**

Le siège des récepteurs des différentes catégories d'hormones est variable :

1. Les récepteurs situés *dans la membrane cellulaire ou à sa surface* sont essentiellement ceux des hormones protéiques et peptidiques, et des catécholamines (adrénaline et noradrénaline)
2. Presque tous les récepteurs des hormones stéroïdes sont *dans le cytosol*.

3. Les récepteurs des hormones thyroïdiennes sont *dans le noyau* et l'on pense qu'ils sont étroitement associés à un ou à plusieurs chromosomes.

## 6- MECANISMES D'ACTION DES HORMONES

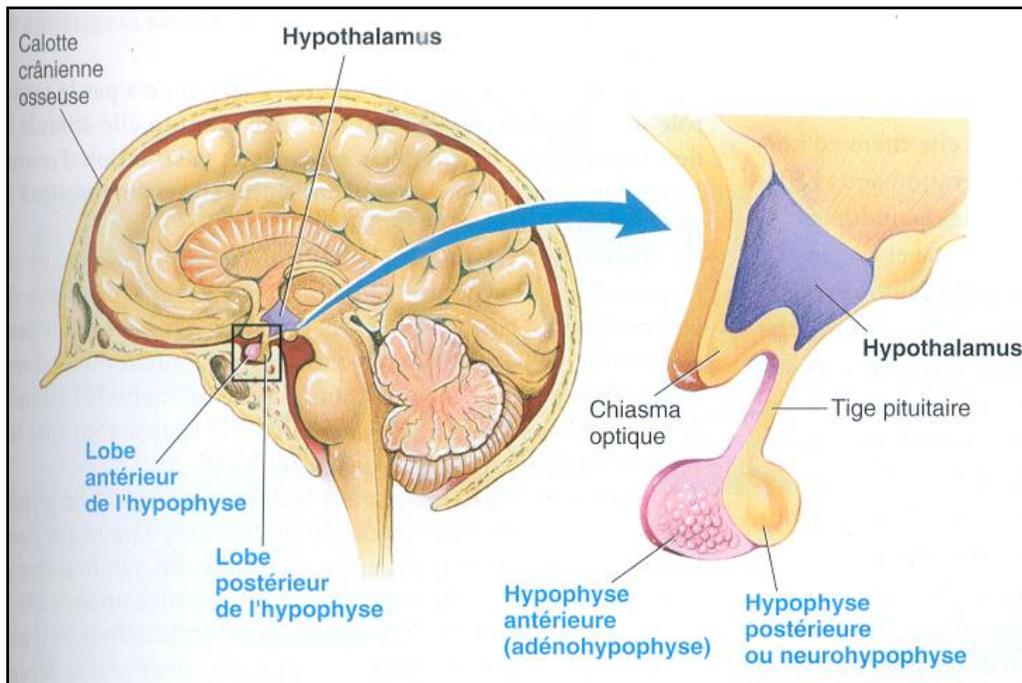
Le tableau suivant résume le mécanisme d'action de différentes hormones.

Les différents mécanismes de l'action hormonale.			
Mécanisme de l'AMP cyclique	Mécanisme de l'IP <sub>3</sub>	Mécanisme de l'hormone stéroïde	Autres mécanismes
ACTH LH et FSH	GnRH TRH	Glucocorticoïdes Œstrogènes	<b>Activation de la tyrosine kinase</b>
TSH	GHRH	Testostérone	Insuline
ADH (récepteur V2)	Angiotensine II	Progestérone	IGF-1
HCG	ADH (récepteur V1)	Aldostérone	<b>GMP cyclique</b>
MSH	Ocytocine	Vitamine D	ANP
CRH	Récepteurs $\alpha$	Hormone thyroïde	EDRF
Récepteurs $\beta_1$ et $\beta_2$			
Calcitonine			
PTH			
Glucagon			

# HYPOTHALAMUS ENDODRINIEN ET HYPOPHYSE

## 1- L'HYPOPHYSE ET SES RAPPORTS AVEC L'HYPOTHALAMUS

L'hypophyse, aussi appelée *glande pituitaire* est de petite taille, environ 1cm de diamètre et 1g de poids; elle est située dans la *selle turcique* à la base du cerveau et est reliée à l'*hypothalamus* par la *tige (pituitaire)*. L'hypophyse comprend deux parties ayant différents rôles physiologiques : l'*hypophyse antérieure* ou *adénohypophyse* et l'*hypophyse postérieure* ou *neurohypophyse*.

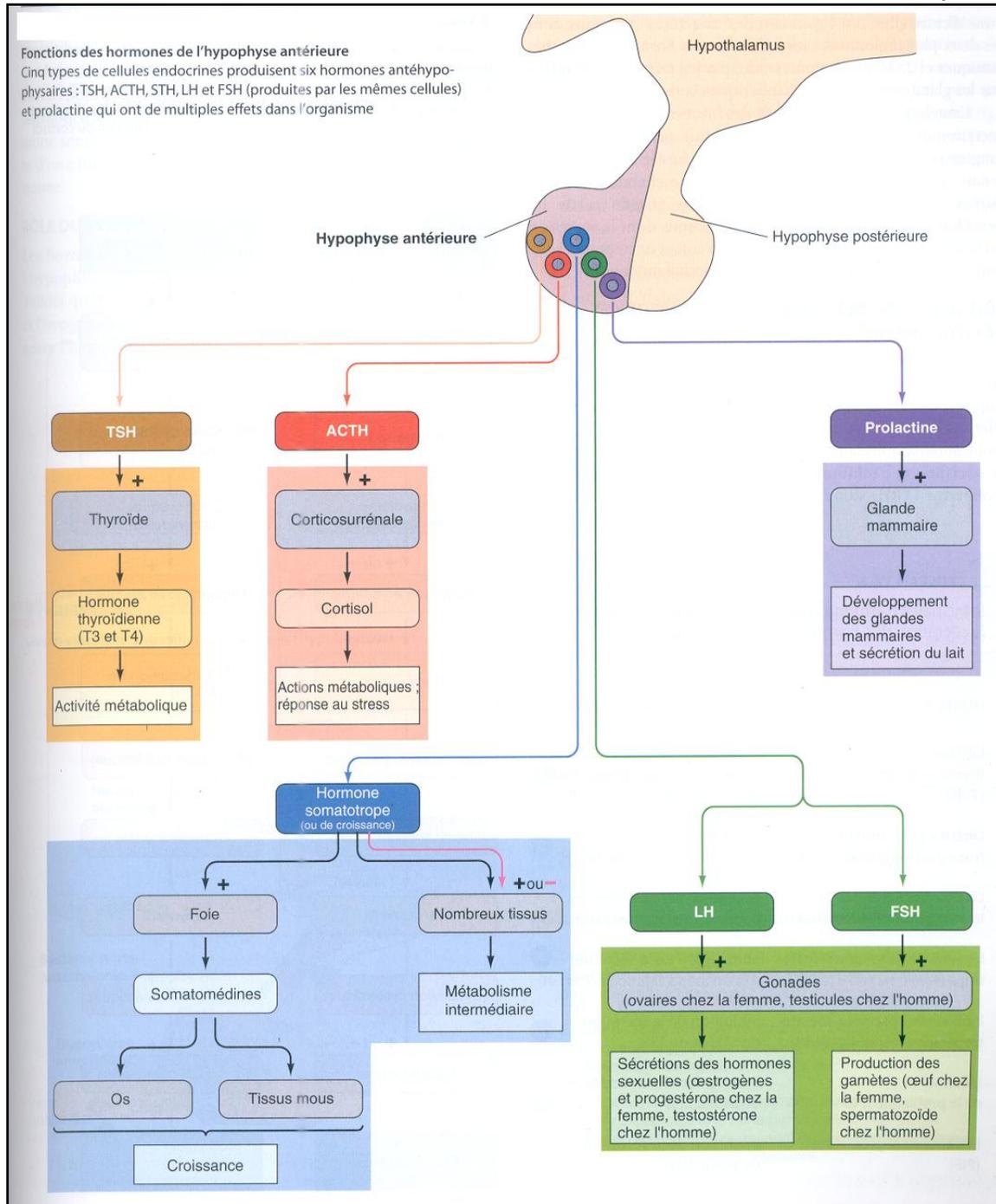


Six hormones essentielles sont sécrétées par l'hypophyse *antérieure*. :

- L'hormone de croissance ou hormone somatotrope.
- L'hormone (adréno)corticotrope.
- L'hormone thyroïdienne (thyroïdostimuline).
- La prolactine.
- deux hormones gonadotropes, l'hormone lutéinisante et l'hormone folliculo-stimulante.

Les hormones sécrétées par la neurohypophyse sont :

- L'hormone antidiurétique (ou vasopressine).
- L'ocytocine.



**Catégories cellulaires de l'antéhypophyse :**

Il y a différentes catégories de cellules dans l'adénohypophyse. En règle générale, à chacune des hormones antéhypophysaires importantes correspond un type cellulaire. Au moins cinq types cellulaires sont possibles à différencier les uns des autres par des méthodes immunohistochimiques grâce à l'emploi d'anticorps spécifiques.

Ce sont :

1. **Cellules somatotropes** : hormone de croissance, hormone somatotrope (hGH: human growth hormone)
2. **Cellules corticotropes** : hormone corticotrope (ACTH : adrenocorticotrophic hormone) et autres hormones dérivées de la pro-opiomélanocortine (POMC)
3. **Cellules thyrotropes** : hormone thyrotrope (TSH: thyroid stimulating hormone)
4. **Cellules gonadotropes  $\alpha$  et  $\beta$**  : hormones gonadotropes: cellules  $\alpha$  : hormone lutéinisante (LH: luteinizing hormone) ; cellules  $\beta$  : hormone folliculo-stimulante (FSH: follicle stimulating hormone).
5. **Cellules mammotropes**: prolactine (Prl).

De 30 à 40% des cellules de l'antéhypophyse sont des cellules somatotropes et environ 20% sont des cellules corticotropes. Chaque autre type cellulaire constitue environ 3 à 5% du total mais sécrète, cependant, des hormones essentielles contrôlant la thyroïde, les glandes sexuelles et les glandes mammaires. Les cellules somatotropes qui prennent fortement les colorants acides, sont appelées aussi *acidophiles*.

Les corps cellulaires des cellules sécrétant les hormones de la neurohypophyse ne sont pas dans l'hypophyse même ; il s'agit, en effet, du noyau de gros neurones situés dans les *noyaux supraoptique* et *paraventriculaire* de l'hypothalamus. Les hormones vont de l'hypothalamus à la posthypophyse grâce au transport axonal le long des fibres nerveuses,

## 2 - CONTROLE DES SECRETIONS HYPOPHYSAIRES PAR L'HYPOTHALAMUS

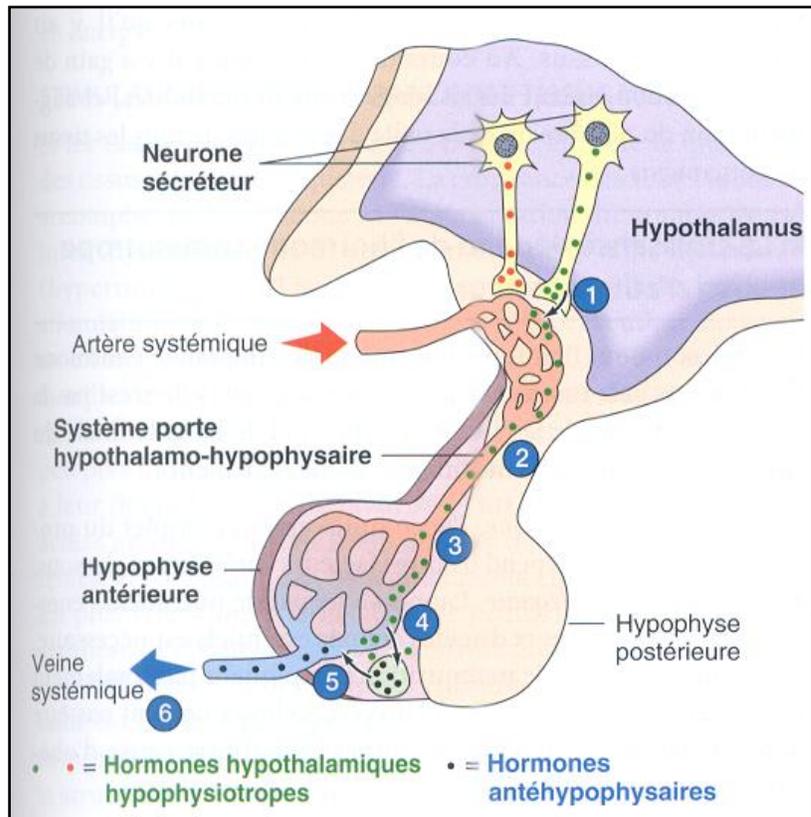
Presque toutes les sécrétions de l'hypophyse sont sous la dépendance de signaux hormonaux ou nerveux de l'hypothalamus.

La sécrétion de la neurohypophyse dépend de signaux nerveux émis par l'hypothalamus en direction de la post- hypophyse. A l'opposé, la sécrétion de l'adénohypophyse dépend d'hormones appelées *facteurs ou hormones de libération* (libérines, releasing factors) ou *d'inhibition* (inhibiting factors) sécrétées dans l'hypothalamus même et transportés vers l'adénohypophyse par de petits vaisseaux sanguins qui constituent le *système porte hypothalamo-hypophysaire*. Arrivées dans l'adénohypophyse, ces hormones stimulent ou inhibent la sécrétion des cellules glandulaires.

L'hypothalamus reçoit des signaux d'à peu près toutes les régions du système nerveux central. L'hypothalamus est donc un centre de recueil d'informations sur le bon fonctionnement interne de l'organisme et utilise une bonne partie de ces informations pour contrôler la sécrétion de nombreuses hormones hypophysaires d'effet ubiquitaire.

## 2- 1 - Le système porte hypothalamo-hypophysaire

L'hypophyse antérieure est richement vascularisée par un dense réseau de capillaires sinusoïdaux autour des cellules glandulaires. La quasi totalité du sang irriguant ce réseau sinusoïdal provient d'un réseau capillaire primaire (issu de l'artère hypophysaire antérieure, collatérale de la carotide interne) situé à la partie inférieure de l'hypothalamus, par l'intermédiaire de *petits vaisseaux portes hypothalamo-hypophysaires* qui descendent le long de la tige pituitaire.



## 2- 2 - Sécrétion des facteurs de libération et d'inhibition dans l'éminence médiane.

Des neurones spécialisés de l'hypothalamus synthétisent et sécrètent les *hormones (facteurs) hypothalamiques de libération ou d'inhibition* de la sécrétion des hormones de l'antéhypophyse. Le noyau de ces neurones est situé dans différentes zones de l'hypothalamus et leur axone gagne l'éminence médiane et le tuber cinereum, prolongement du tissu hypothalamique dans la tige pituitaire. Les terminaisons sont différentes de la plupart des terminaisons neuronales dans le système nerveux central en ceci que leur rôle n'est pas de transmettre de l'information de neurone à neurone, mais plutôt de sécréter les hormones (facteurs) hypothalamiques dans le liquide extracellulaire, d'où elles passent immédiatement dans le système porte hypothalamo-hypophysaire pour gagner les sinusoides de l'adénohypophyse.

## 2- 3 - Rôle des libérines et des hormones inhibitrices.

Les libérines et les facteurs inhibiteurs contrôlent la sécrétion des hormones de l'adénohypophyse. Les principales hormones (facteurs) de l'hypothalamus sont les suivantes:

- *Thyréolibérine* (thyrotropin releasing hormone, TRH) qui cause la synthèse et la décharge d'hormone thyroïdienne.
- *Corticolibérine* (corticotropin releasing hormone, CRH) qui intervient dans la synthèse et la sécrétion d'hormone corticotrope.
- *Gonadolibérine* ou *lulibérine* (FSH-LH-RH ou LH-RH) qui agit comme facteur de synthèse et de sécrétion de FSH et de LH.
- *Somatolibérine* ou *somatocrinine* (growth hormone releasing hormone, GH-RH) et *somatostatine* (growth hormone release-inhibiting hormone (GH-IH)) qui cause et inhibe, respectivement, la libération d'hormone somatotrope.
- *Facteur inhibiteur de la prolactine* (PIF) qui s'oppose à la sécrétion de prolactine.

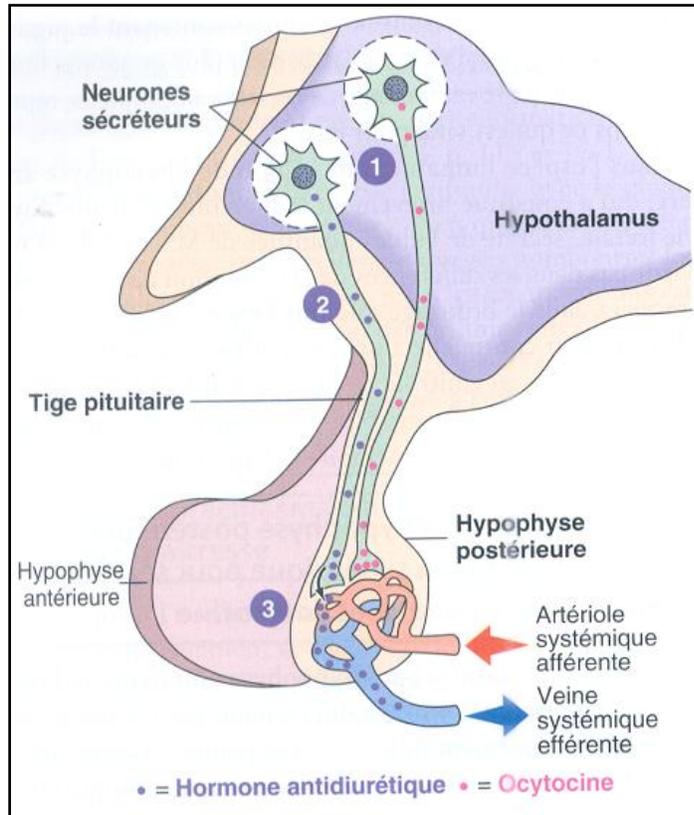
La TRH est un facteur favorisant la sécrétion de prolactine.

## 2-4 - Site de sécrétion des libérines et des facteurs inhibiteurs dans l'hypothalamus.

Les hormones hypothalamiques, sont libérées par les terminaisons neuronales dans l'éminence médiane avant leur transport vers l'antéhypophyse. Cependant, les corps cellulaires des neurones dont les terminaisons sont dans l'éminence médiane sont situés en des endroits distincts de l'hypothalamus ou de régions contiguës à la base du cerveau.

## 3- L'HYPOPHYSE POSTERIEURE ET SES RELATIONS AVEC L'HYPOTHALAMUS

L'*hypophyse postérieure*, appelée aussi *neurohypophyse*, est constituée en majorité de cellules de la névroglie, les *pituicytes*. Les *pituicytes* ne sécrètent pas d'hormones ; ce sont essentiellement des cellules de soutien pour les nombreuses *fibres et terminaisons nerveuses* provenant de neurones situés dans les *noyaux supraoptiques* et *paraventriculaires* par l'intermédiaire du *tractus tubéro-infundibulaire* situé dans la tige pituitaire. Les terminaisons nerveuses forment des renflements contenant de nombreux granules de sécrétion situés au contact de capillaires sanguins dans lesquels sont sécrétées les deux principales hormones de la neurohypophyse : (1) *l'hormone antidiurétique* (ADH) appelée aussi *vasopressine* et (2) *l'ocytocine*.



L'ADH vient surtout du noyau supraoptique, l'ocytocine du noyau paraventriculaire. Toutefois, chacun de ces noyaux produit une quantité de l'autre hormone égale au sixième environ de la quantité de la principale hormone qu'il sécrète.

Quand des potentiels d'action se propagent le long du tractus tubéro-infundibulaire jusqu'aux terminaisons nerveuses, l'hormone est immédiatement sécrétée par *exocytose* dans les capillaires sanguins adjacents..

L'ADH et l'ocytocine sont des nano peptides dont la séquence est la suivante :

**ADH** (vasopressine): Cys-Tyr-Phe-Gln-Asp-Cys-Pro-Arg-GlyNH<sub>2</sub>

**Ocytocine:** Cys-Tyr-Ile -Gln-Asp-Cys-Pro-Leu-GlyNH<sub>2</sub>

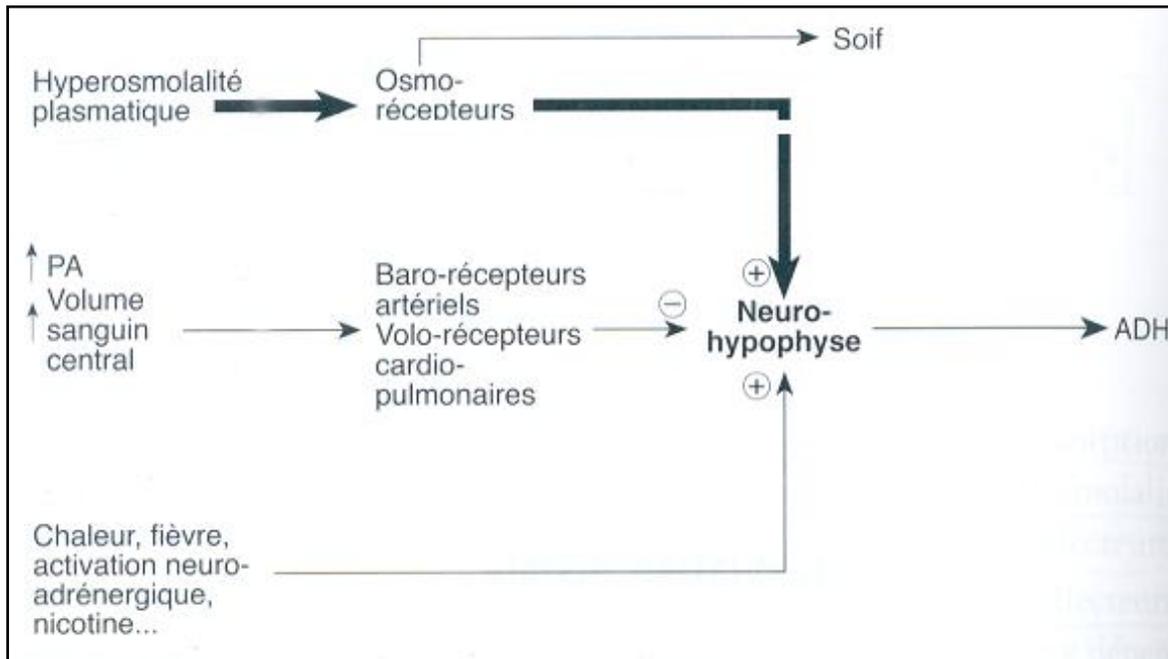
Ces deux hormones sont presque identiques, à part le remplacement de la phénylalanine et de l'arginine de la vasopressine par l'isoleucine et la leucine de l'ocytocine. L'homologie des molécules va de pair avec une certaine ressemblance de leurs propriétés fonctionnelles.

## A - LES HORMONES POSTHYPOPHYSAIRES

### 1 - HORMONE ANTIDIURETIQUE (ADH) OU VASOPRESSINE (VP)

#### 1 – 1 - Sécrétion et mise en jeu

La sécrétion de vasopressine (VP) est stimulée par toute hypovolémie et toute hyperosmolarité plasmatique, celle-ci stimulant des osmorécepteurs connectés aux neurones à vasopressine. Le seuil d'osmolarité plasmatique qui stimule la sécrétion de vasopressine est de 280 mOsm/kg.



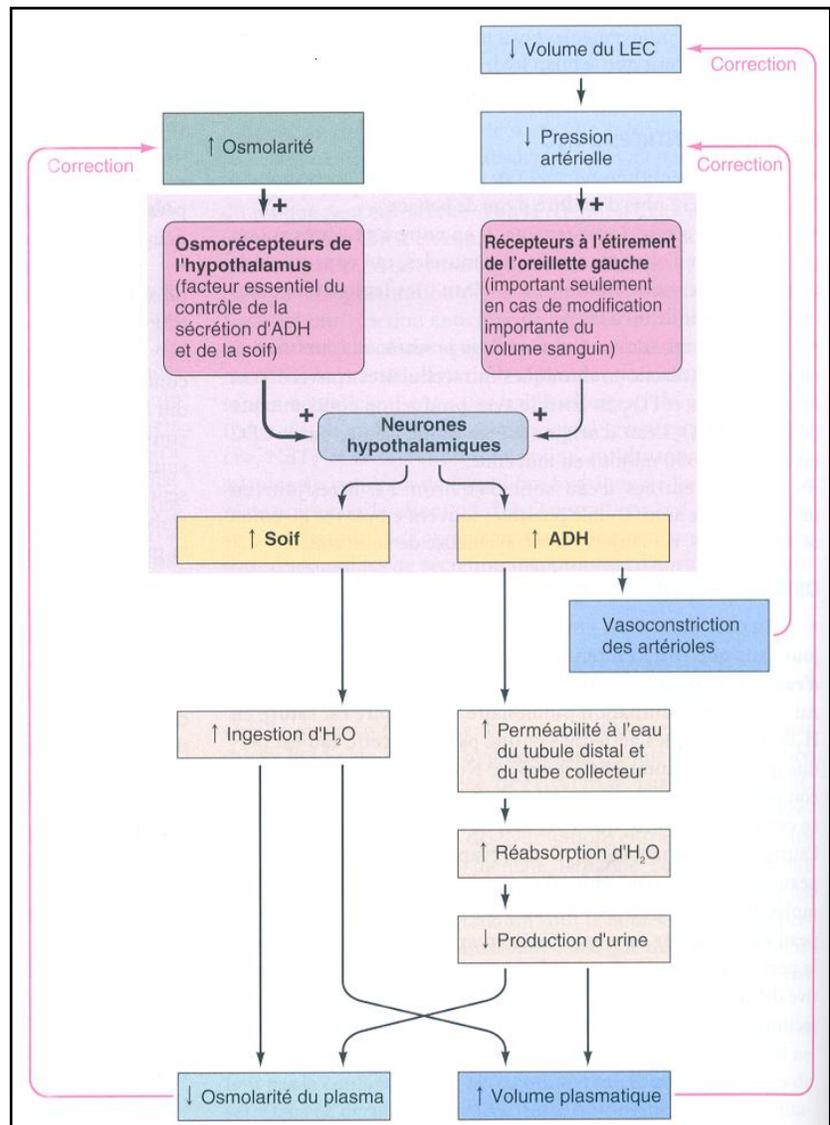
#### 1 – 2 - Action

Le filtrat glomérulaire est de 170 litres par jour chez l'adulte, alors que le volume d'urine définitive varie entre 1 et 1,5 litre par jour. Cela s'explique par une réabsorption d'eau siégeant tout au long du tube urinifère et qui porte sur 85 % du filtrat glomérulaire alors que le mécanisme de concentration de l'urine proprement dit porte sur les 15 % restants. La vasopressine joue un rôle majeur dans la réabsorption de l'eau libre par le rein et par ce biais, dans les régulations des volumes liquidiens et de l'osmolarité extracellulaire. Il faut noter que la réponse de la vasopressine à toute variation de l'osmolarité plasmatique ou du volume sanguin est très rapide ce qui permet de réguler l'excrétion hydrique en quelques minutes.

La vasopressine agit aussi sur la musculature lisse des vaisseaux et engendre une vasoconstriction d'où son nom de vasopressine. Enfin, au niveau du système nerveux central, elle est impliquée

dans de nombreuses fonctions: il faut surtout retenir son rôle de co-stimulation (avec le CRH) de la sécrétion d'ACTH.

Au niveau cellulaire, les récepteurs à la vasopressine sont membranaires: Il existe trois isoformes de récepteurs: les récepteurs V1a, localisés dans les myocytes des vaisseaux et impliqués dans l'effet presseur, les récepteurs V1b situés dans l'antéhypophyse et impliqués dans la libération d'ACTH et les récepteurs V2 à action antidiurétique (localisation rénale: la stimulation par la vasopressine, induit l'insertion au pôle luminal des cellules du tube collecteur de canaux hydriques spécifiques: les aquaporines 2).



## 2 - OCYTOCINE

### 2 – 1 - Sécrétion et mise en jeu

Le stimulus principal de la sécrétion d'ocytocine est la succion du mamelon.

### 2 – 2 - Action

Elle stimule les contractions utérines au moment de l'accouchement et la contraction des muscles lisses des glandes mammaires lors de l'allaitement, favorisant l'éjection du lait.

## B - LES HORMONES ANTE-HYPOPHYSAIRES

### 1 - GH : GROWTH HORMONE : HORMONE DE CROISSANCE

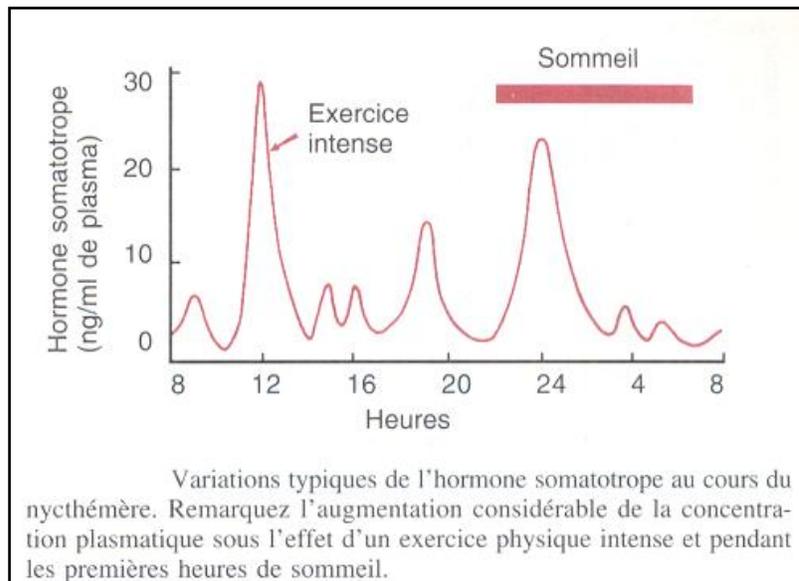
La GH joue un rôle très important dans la croissance chez l'enfant mais intervient aussi à l'âge adulte dans le contrôle du métabolisme.

#### 1 – 1 - Structure et sécrétion

Chez l'homme, il existe une importante analogie entre les séquences en acides aminés de la GH, la prolactine et l'hormone lactogène placentaire. Ces trois hormones dérivent probablement d'un gène ancestral commun.

La GH est une hormone peptidique produite par les *cellules somatotropes de l'antéhypophyse*. Dans la circulation, environ la moitié de la GH est associée à une protéine de liaison spécifique: la GHBP (*growth hormone binding protein*). Cette protéine est identique à la partie extracellulaire du récepteur membranaire à la GH.

La production de GH est pulsatile, à raison de 6 à 12 pulses par 24 heures. La GH est sécrétée tout au long de la vie avec un pic de production au moment de la puberté, puis sa sécrétion diminue progressivement avec des concentrations plasmatiques qui s'abaissent physiologiquement vers 60 ans.

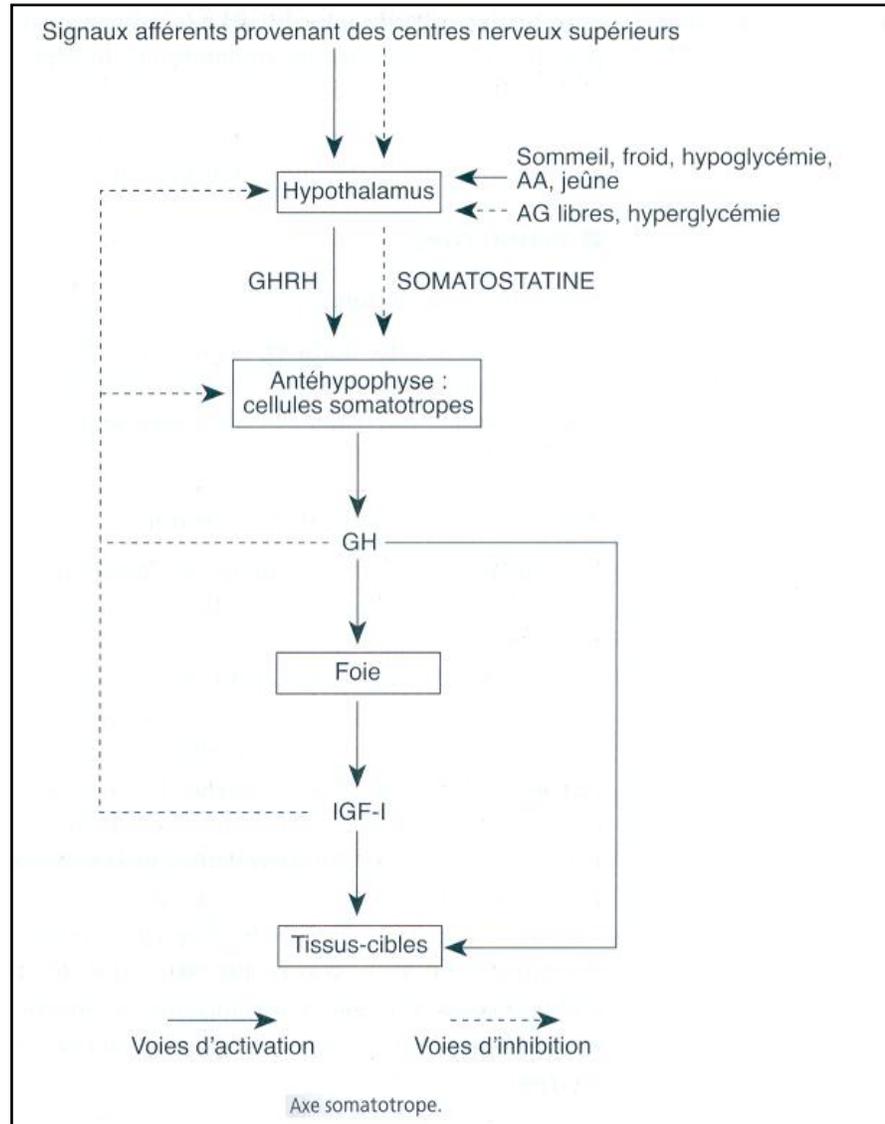


#### 1 – 2 - Mise en jeu et contrôle de la sécrétion

Le contrôle direct de la sécrétion de GH est exercé par l'hypothalamus par l'intermédiaire de deux peptides, l'un stimulant la sécrétion et la synthèse de GH : GH- RH et l'autre inhibant la sécrétion de GH (mais n'ayant pas d'action sur sa synthèse): la somatostatine. Par ailleurs, la sécrétion de ces deux peptides est modulée par différents facteurs métaboliques et nerveux. Les facteurs physiologiques stimulant la sécrétion de GH sont le sommeil (la sécrétion maximale de GH

survient pendant le sommeil à ondes lentes, stades III et IV), le jeûne, l'ingestion de protéines,

l'hypoglycémie, le stress psychologique et l'exercice musculaire. Les facteurs qui inhibent sa sécrétion sont principalement l'hyperglycémie, l'obésité et les concentrations élevées en acides gras libres plasmatiques. Enfin, la GH est capable d'assurer sa propre régulation puisqu'elle exerce un effet inhibiteur sur sa propre production. L'IGF-I (*insulin-like growth factor*) exerce elle aussi une rétroaction négative sur la sécrétion de GH, au niveau hypophysaire et hypothalamique.



### 1 – 3 - Action de la GH

#### 1 – 3 – 1 - Au niveau cellulaire

L'action métabolique de la GH se fait directement *via* des récepteurs membranaires équipant les cellules cibles. Au contraire, l'action de la GH sur la croissance fait intervenir un relais hépatique impliquant la sécrétion des IGF (IGF-I et IGF- II). Les IGF sont ensuite libérées dans la circulation et agissent par voie *endocrine*. Leur structure moléculaire présente des similitudes avec celle de l'insuline d'où leur nom. Elles sont principalement élaborées par les hépatocytes (après liaison de la GH sur les récepteurs membranaires hépatocytaires) mais les IGF sont aussi

produites au niveau de nombreux tissus (muscles squelettiques, cerveau, reins...) où elles agissent par voie *autocrine ou paracrine*. La demi-vie dans le sang des IGF est relativement longue du fait de leur liaison à des protéines plasmatiques: les *IGF-binding proteins* (IGFBP). L'IGF-BP3 est la principale d'entre elles.

L'IGF-1 ayant une demi-vie beaucoup plus longue que celle de la GH (15 h vs 16min, respectivement), et sa concentration plasmatique dépendant de la sécrétion de la GH, sa mesure est un bon reflet de la sécrétion intégrée de GH sur plusieurs heures.

### **1 – 3 – 2 - Action sur l'organisme entier**

#### **- Effets sur la croissance postnatale**

La GH a un effet anabolisant majeur et stimule la croissance staturale. Cet effet sur la croissance s'exprime tant que les cartilages de conjugaison ne se sont pas soudés définitivement. Tous les aspects du métabolisme des chondrocytes (prolifération et différenciation) sont stimulés.

#### **- Effets métaboliques**

Ces effets se maintiennent toute la vie:

-métabolisme lipidique: la GH a un effet *lipolytique* lié à son action anti-insuline; elle augmente aussi la sensibilité des adipocytes à l'action lipolytique des catécholamines;

-métabolisme glucidique : le principal effet de la GH est un *effet anti-insuline* ; elle inhibe la captation et l'utilisation du glucose; à l'inverse, l'IGF-1 a une action insulinique, mais dix fois plus faible que celle de l'insuline sur le muscle;

-métabolisme protéique: la GH a un *effet anabolique puissant* en stimulant la synthèse protéique (os, muscle) ;

-métabolisme hydrosodé : la GH a un effet anti-natriurétique qui semblerait indépendant du système rénine angiotensine-aldostérone (probable effet direct de la GH sur le tubule rénal).

Au total, la GH est hyperglycémiante, lipolytique et anabolisante. L'IGF-1 est hypoglycémiante, lipogénique et anabolisante.

### **1 – 4 - Physiopathologie**

L'insuffisance de sécrétion en GH (par exemple dans le cas d'une tumeur détruisant l'hypophyse) quand elle survient pendant l'enfance conduit au *nanisme*.

A l'inverse, avant la puberté, l'excès de sécrétion en GH conduit au *gigantisme* et à l'*acromégalie* après la puberté (les cartilages de conjugaison étant soudés, il ne peut y avoir de croissance en

longueur des os ; par contre, on observe une croissance en épaisseur du périoste expliquant le syndrome dysmorphique observé).

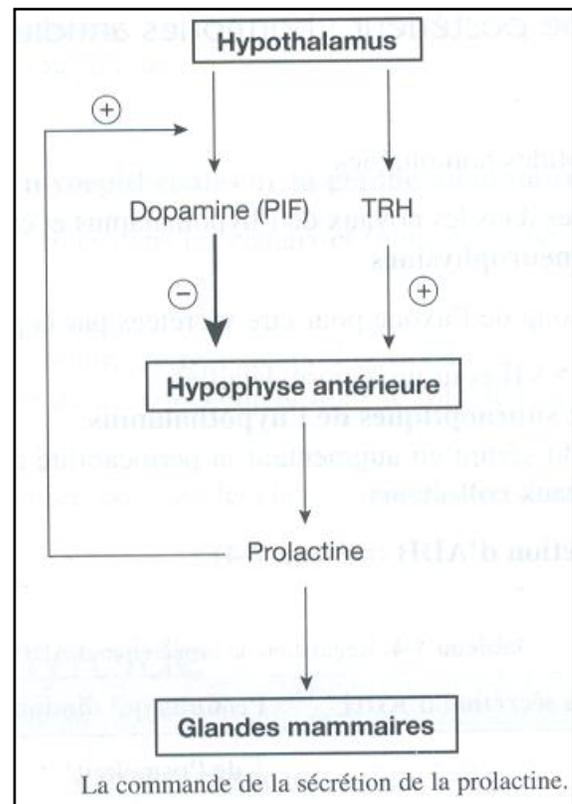
## 2 - LA PROLACTINE

### 2 - 1 - Structure et sécrétion

La biogenèse de cette hormone peptidique s'effectue dans les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. La sécrétion de prolactine s'effectue selon un mode pulsatile avec, comme la GH, un rythme circadien dont le pic de sécrétion (+ 30 %) survient en deuxième moitié de nuit.

### 2 - 2 - Mise en jeu et contrôle de la sécrétion

A la différence des autres hormones antéhypophysaires, la sécrétion de la prolactine est inhibée en permanence. Les cellules lactotropes hypophysaires sont équipées de récepteurs membranaires à la dopamine (la dopamine a été identifiée comme étant le *prolactin inhibiting factor*: PIF) qui, libérée dans l'éminence médiane par les terminaisons d'axones spécifiques, transite par le système porte et vient se fixer sur des récepteurs pour inhiber la sécrétion des cellules hypophysaires. Le blocage des récepteurs dopaminergiques soustrait les cellules lactotropes à l'action inhibitrice de la dopamine et induit une hyperprolactinémie. D'autres interactions interviennent : la TRH et les estrogènes stimulent la sécrétion de prolactine.



*La régulation proprement dite est le fait de la prolactine elle-même.* En agissant sur les neurones à dopamine équipés de récepteurs à prolactine, elle induit la formation de dopamine et exerce ainsi sa propre rétroaction négative.

Chez la femme, la sécrétion de prolactine augmente au cours de la grossesse et reste élevée pendant l'allaitement. La sécrétion augmente dans les deux sexes en réponse au stress.

### 2 - 3 - Action

La prolactine exerce ses effets biologiques par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique membranaire, présent dans de nombreux tissus (glandes mammaires, ovaires, testicules, foie.. ). Le site principal d'action de la prolactine est la *glande mammaire*: la prolactine initie et maintient la sécrétion de lait. Pendant la grossesse, la glande mammaire a subi un développement considérable sous l'action combinée des estrogènes, de la progestérone, de la prolactine et de l'hormone lactogène placentaire (produite par le placenta). Au moment du post-partum, c'est la sécrétion massive de prolactine qui initie la biosynthèse du lait, ensuite entretenue par le réflexe de tétée. L'effet de la prolactine est donc double: trophique sur la glande mammaire et inducteur de la sécrétion de lait.

A des concentrations élevées, la prolactine inhibe la pulsativité de GnRH et inhibe l'ovulation chez la femme et la spermatogenèse chez l'homme.

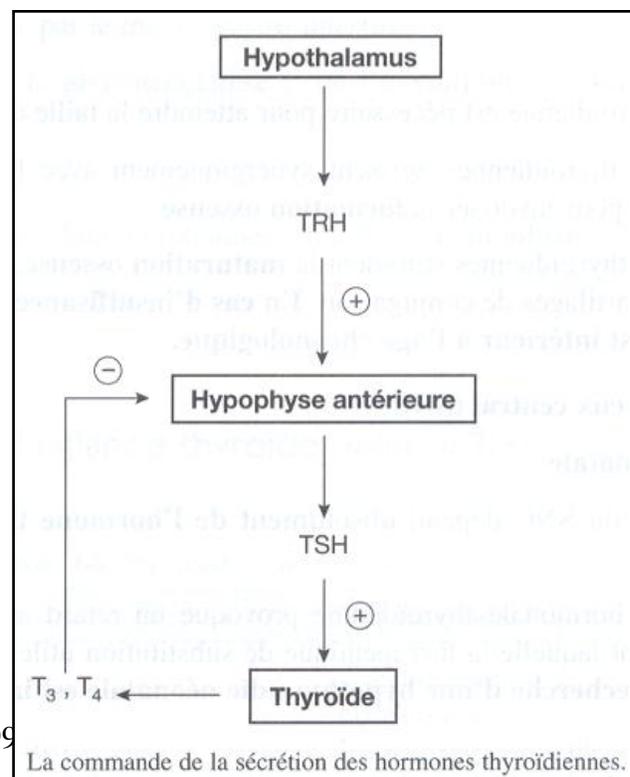
### 3- TSH : HORMONE THYREOTROPE

#### 3 - 1 - Structure et sécrétion

La TSH est une glycoprotéine sécrétée par les cellules thyroïdiques de l'antéhypophyse. Elle est formée d'une sous-unité  $\alpha$  qui est commune à LH, FSH et hCG (human Chorionic Gonadotropin) et codée par un gène commun. A l'inverse, la sous-unité  $\beta$  est unique, assurant la spécificité biologique de chaque hormone. L'activité biologique de la TSH nécessite la présence de ces deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ .

#### 3 - 2 - Mise en jeu et contrôle de la sécrétion

Sous l'action de la TRH hypothalamique, la TSH est libérée par les cellules thyroïdiques hypophysaires, passe dans la circulation générale et va se lier à des récepteurs membranaires spécifiques au niveau des cellules folliculaires de la thyroïde. La mise en œuvre de l'action de la TSH est soumise à un rétrocontrôle négatif strict: les formes libres de T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> (après conversion hypophysaire en T<sub>3</sub>) diminuent la sécrétion hypophysaire de TSH.



Inversement, la TSH est augmentée si la concentration circulante de T3 et T4 diminue.

La sécrétion de TSH suit un rythme circadien caractérisé par un pic de sécrétion nocturne qui précède la survenue du sommeil et semble être indépendant du rythme du cortisol ainsi que de la concentration plasmatique de T3 et T4.

### **3 - 3 - Action**

La TSH stimule toutes les étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes, depuis la captation de l'iode jusqu'à la libération de T3 et T4.

Une stimulation continue par la TSH conduit à une hypertrophie et une hyperplasie des cellules folliculaires avec formation d'un goitre bien vascularisé.

## **4 - HORMONES GONADOTROPES**

### **4 - 1 - structure et sécrétion**

Dans les deux sexes, les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse synthétisent deux glycoprotéines: FSH (*folliculo-stimulating hormone*) et LH (*luteinizing hormone*). Elles sont formées chacune de deux chaînes peptidiques  $\alpha$  et  $\beta$ , la sous-unité  $\alpha$  étant commune à FSH, LH, TSH et hCG et la sous-unité  $\beta$  assurant la spécificité biologique de chaque hormone.

Leur sécrétion hypophysaire est stimulée par la GnRH hypothalamique. Le caractère pulsatile de la sécrétion de GnRH (une décharge toutes les 90 minutes avec une demi-vie de 2 à 5 minutes) est indispensable à la sécrétion de FSH et de LH. En conséquence, la sécrétion de LH, et à un moindre degré celle de FSH, est aussi pulsatile.

### **4 - 2 - Mise en jeu et contrôle de la sécrétion**

#### **4 - 3 - Action des gonadotrophines hypophysaires**

Chez la femme, la FSH et la LH sont sécrétées de façon coordonnée pour assurer la croissance du follicule, l'ovulation et la maintenance du corps jaune. La FSH assure la croissance d'un follicule sélectionnable en follicule pré-ovulatoire et la LH, l'expulsion de l'ovocyte mûr. Elles sont de plus indispensables à l'existence d'une stéroïdogénèse ovarienne cyclique. La FSH stimule la sécrétion d'estrogènes par la granulosa et la LH stimule la synthèse d'androgènes par les cellules de la thèque et de la progestérone par la granulosa lutéinisée.

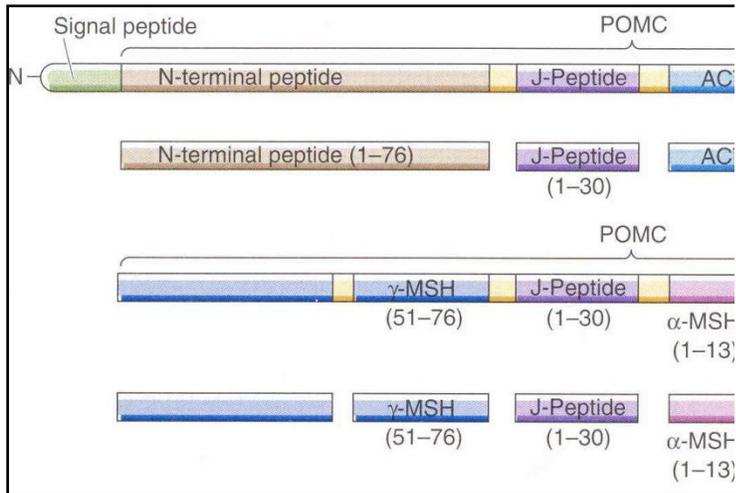
Chez l'homme, contrairement à ce qui est observé chez la femme, il n'existe pas de cycle de sécrétion de FSH et de LH et leurs concentrations plasmatiques moyennes restent constantes d'un jour à l'autre. La LH stimule la production de testostérone par la cellule de Leydig et la FSH

stimule la spermatogénèse (augmente l'activité mitotique et stimule la maturation des cellules de Sertoli).

## 5 - ACTH : HORMONE ADRENOCORTICOTROPIQUE

### 5 - 1 - Structure et sécrétion

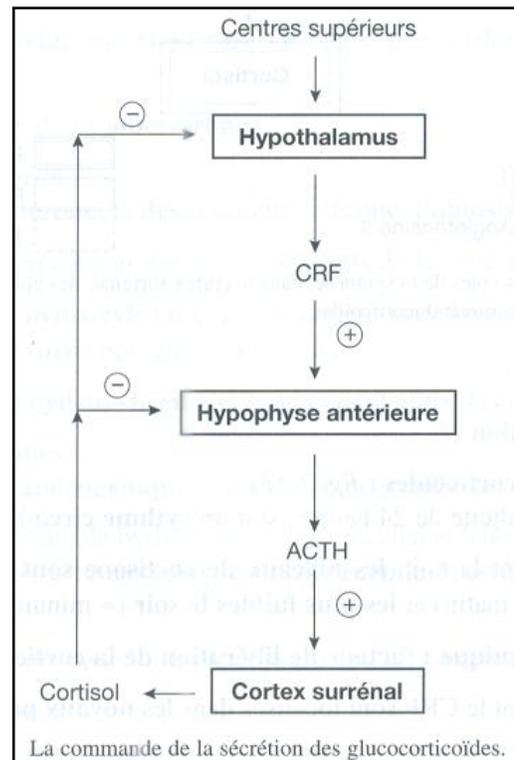
L'ACTH (39 acides aminés) provient d'un précurseur, la pro-opiomélanocortine (POMC) (241 acides aminés) sécrétée par les cellules corticotropes antéhypophysaires. La maturation protéolytique de cette protéine dans l'hypophyse antérieure produit, de façon équimolaire: ACTH,  $\beta$  lipotropine ( $\beta$  LPH), un peptide de jonction ainsi qu'un peptide N-terminal de 76 acides aminés. La  $\beta$  LPH est ensuite clivée en  $\beta$  endorphine et  $\gamma$  LPH. L'activité MSH (*melano-stimulating hormone*) est associée à plusieurs de ces peptides.



Le stress psychologique (anxiété) et physique (traumatisme, chirurgie, fièvre, hypoglycémie) active l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec une augmentation de la sécrétion d'ACTH et de cortisol.

### 5 - 2 - Mise en jeu et contrôle de la sécrétion

La sécrétion d'ACTH est sous la dépendance de l'hypothalamus par l'intermédiaire de la corticolibérine ou *corticotropin releasing hormone* (CRH) dont l'activité est contrôlée par les centres nerveux supérieurs. La liaison du CRH à ses récepteurs



corticotropes antéhypophysaires induit la libération de POMC, augmente la transcription du gène de la POMC et augmente la synthèse de POMC. La vasopressine seule est un faible sécrétagogue de l'ACTH mais elle agit de façon synergique avec le CRH pour stimuler la sécrétion d'ACTH. En retour, le cortisol module l'activité du système par divers mécanismes de rétrocontrôle au niveau de l'hypophyse (ACTH) et de l'hypothalamus (CRH). La rétroaction négative ne relève que du seul cortisol.

### **5 - 3 - Action**

L'ACTH se lie à des récepteurs membranaires spécifiques cortico-surréaliens. L'ACTH stimule toutes les étapes de la synthèse et de la libération des hormones cortico-surréaliennes.

À court terme, et en quelques minutes, l'ACTH accélère la production de pregnénolone à partir du cholestérol et augmente la libération du cortisol dans le sang.

À moyen terme, elle augmente aussi la transcription des enzymes impliquées dans la voie de biosynthèse du cortisol.

A long terme, elle a un effet trophique, augmentant la taille et le nombre des cellules cortico-surréaliennes.

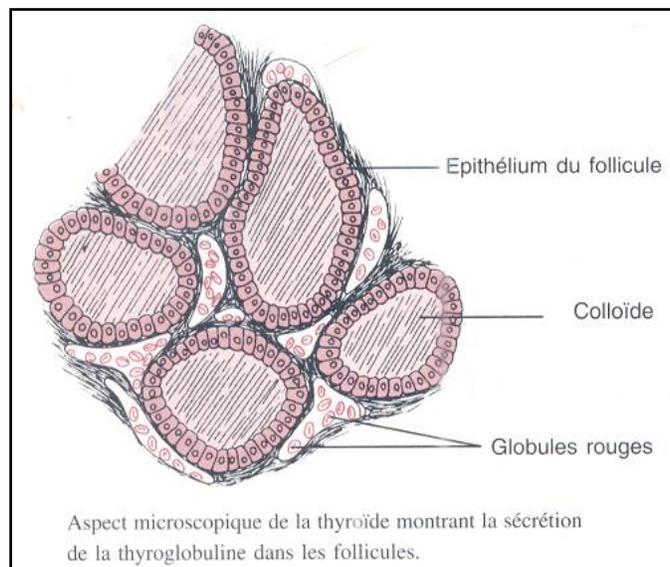
# GLANDE THYROÏDE

## 1 - EMBRYOLOGIE

La glande thyroïde se développe à partir de l'endoderme pharyngé. Dès la onzième semaine de la vie, le fœtus peut synthétiser ses propres hormones thyroïdiennes sous l'effet de sa propre TSH. Cette sécrétion fœtale est indispensable au développement du système nerveux central du fœtus car il ne peut recevoir que de faibles quantités d'hormones maternelles.

## 2 - HISTOLOGIE

La glande thyroïde est constituée de *follicules* dont la paroi est formée d'une couche de cellules épithéliales cubiques. L'intérieur de la lumière du follicule contient la *colloïde* dont le principal constituant, la *thyroglobuline*, support macromoléculaire de la biogenèse des hormones thyroïdiennes, est synthétisé par les cellules folliculaires. Ces follicules sont entourés d'un riche réseau de capillaires.



La glande thyroïde contient aussi les *cellules C* d'origine neuroectodermique et qui synthétisent la calcitonine. Elles sont situées de part et d'autres des follicules.

## 3 - SYNTHÈSE ET SÉCRETION DES HORMONES THYROÏDIENNES

Les hormones thyroïdiennes sont synthétisées à partir d'iode et d'une glycoprotéine : la thyroglobuline.

L'apport d'iode constitue un élément essentiel au bon déroulement des différentes étapes de l'hormonosynthèse. L'iode est essentiellement d'origine exogène, apporté par l'alimentation. Une faible proportion de l'iode est d'origine endogène, principalement par désiodation périphérique des iodotyrosines libérées lors de l'hydrolyse de la thyroglobuline. Les besoins quotidiens en iode sont environ 75 à 150 µg/j. Les fluctuations quotidiennes de l'apport alimentaire ne mettent pas

en cause la stabilité de la production hormonale, la thyroïde disposant normalement d'une réserve d'iode importante (environ 10-15 mg).

La thyroglobuline est une glycoprotéine spécifique (660 kDa) synthétisée par les cellules folliculaires et stockée dans la colloïde. La thyroglobuline circule à faible concentration dans le plasma où elle peut être dosée.

### 3 – 1 - Biosynthèse

La biosynthèse des hormones thyroïdiennes comporte plusieurs étapes. Chacune de ces étapes est stimulée par la TSH.

#### 3 – 1 – 1 - Captation des iodures

La thyroïde, par un phénomène actif (pompe à iodures) est capable de capter l'iode circulant et de le concentrer contre un gradient considérable (jusqu'à 50 à 100 fois la concentration plasmatique). Ce transport actif (ATP-dépendant) fait intervenir un transporteur d'iodures (iode inorganique: I<sup>-</sup>), symporteur Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>.

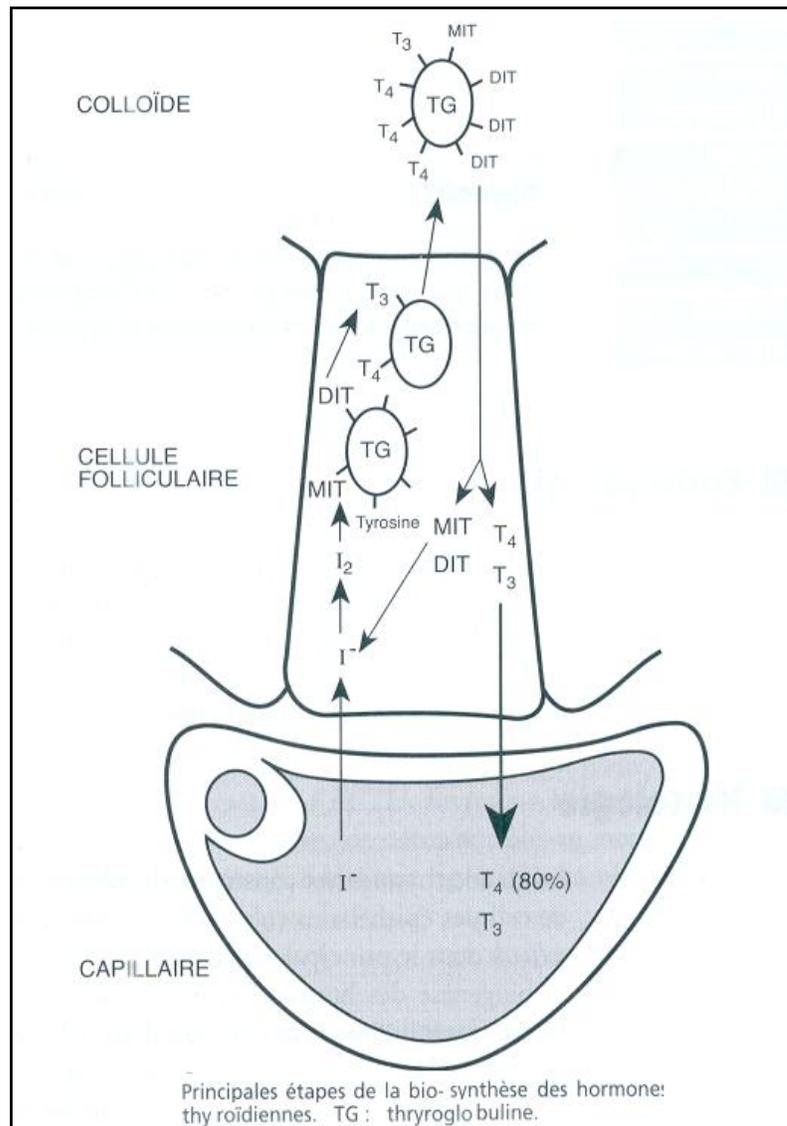
#### 3 – 1 – 2 - Oxydation de l'iodure

Sous l'action de la thyroperoxydase, l'iodure est oxydé pour donner de l'iode organique.

#### 3 – 1 – 3 - Iodation de la tyrosine

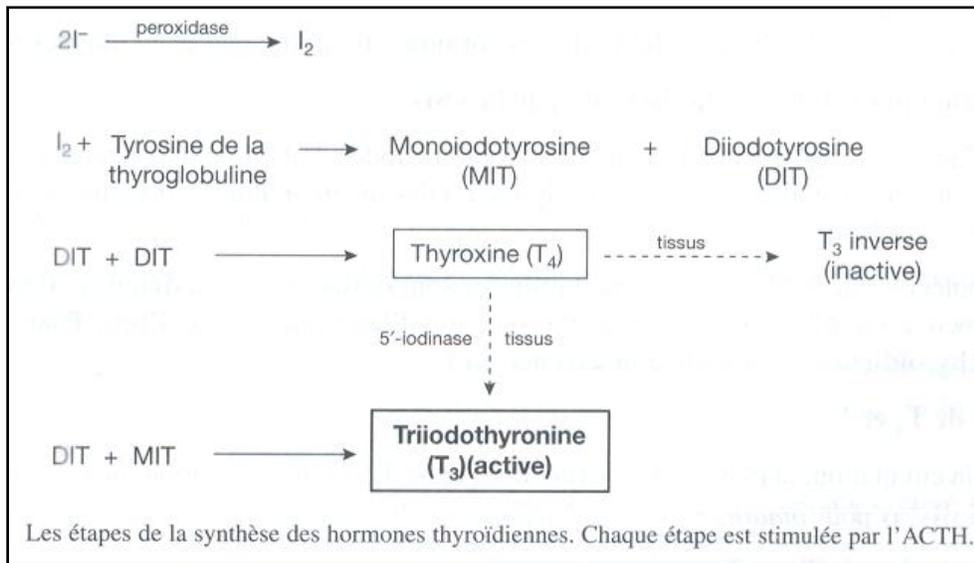
Puis l'iodure oxydé est fixé sur les acides aminés tyrosine de la thyroglobuline (115 résidus tyrosine par molécule de

thyroglobuline). Il y a formation de monoiodotyrosine (MIT) et de diiodotyrosine (DIT). Cette réaction nécessite aussi la présence de la thyroperoxydase.



### 3 – 1 – 4 - Couplage des tyrosines

Il conduit à la formation des thyronines ou hormones thyroïdiennes (T3 et T4). Le couplage d'une molécule de MIT avec une molécule de DIT donne la triiodothyronine ou T3 (3,5,3' triiodothyronine) et le couplage de deux molécules de DIT conduit à la formation de la thyroxine ou T4 (3,5,3',5' tétraïodo-thyronine). Cette réaction nécessite la présence de la thyroperoxydase. Les thyronines ainsi formées restent donc toujours fixées sur la protéine porteuse d'origine c'est-à-dire la thyroglobuline.



### 3 – 1 – 5 - Mise en réserve: la thyroglobuline

C'est sous forme liée à la thyroglobuline que les hormones thyroïdiennes sont stockées dans la substance colloïde. Ce n'est que lors du signal donné par la TSH que la thyroglobuline relâche T4 et T3, le rapport T4/T3 étant très élevé. Cette grande capacité à mettre en réserve ses hormones est particulière à la glande thyroïde. De plus, moins de 1 % de ce stock est libéré par jour. On considère qu'il existe approximativement 5000 µg de T4 stockée dans une thyroïde de 20g, ce qui correspond à une réserve de T4 suffisante pour 50 jours. Cet aspect de « l'économie thyroïdienne » a un rôle homéostatique, ce réservoir permettant une protection prolongée contre la déplétion de l'organisme en hormones thyroïdiennes, au cas où leur synthèse s'arrêterait.

### 3 – 2 - Sécrétion

La thyroglobuline iodée est stockée dans le lumen du follicule (colloïde) et doit être recaptée par endocytose par les cellules folliculaires. Ensuite ces vésicules d'endocytose fusionnent avec les lysosomes présents dans les cellules folliculaires, permettant la protéolyse de la thyroglobuline

sous l'effet de peptidases et la libération de T4 et T3 (avec un ratio sécrété de T4/T3 de l'ordre de 10 /1). L'endocytose de la colloïde vers les cellules folliculaires est stimulée par la TSH.

La protéolyse de la thyroglobuline libère aussi des molécules de DIT et MIT: la désiodation de ces tyrosines permet de récupérer l'iode qui sera alors disponible pour la synthèse hormonale. Normalement, la thyroglobuline passe peu dans le sang (5-35 ng/mL).

## 4 - DEVENIR DES HORMONES THYROÏDIENNES DANS LES TISSUS PERIPHERIQUES

### 4 – 1 - Circulation

Les hormones thyroïdiennes circulent essentiellement sous forme liée de façon réversible à des protéines plasmatiques, principalement la TBG (*thyroxin binding globulin* ou globuline liant la thyroxine) (80 %), à la TBPA (*thyroxin binding prealbumin* ou pré-albumine liant la thyroxine) et à l'albumine. Ces protéines sont synthétisées par le foie. L'affinité de la T4 pour les protéines est environ 20 fois plus élevée que celle de la T3. Ce sont les fractions libres (c'est-à-dire non liées à une protéine porteuse) de T3 (soit 0,2 % de la T3 totale) et de T4 (0,02 % de la T4 totale) qui sont biologiquement actives, d'où l'importance des méthodes de dosage actuelles permettant d'évaluer directement les concentrations plasmatiques de T4 et T3 libres.

### 4 – 2 - Métabolisme

La T4 représente l'essentiel de la sécrétion des hormones thyroïdiennes. La plus grande partie de la T3 et toute la rT3 (ou T3 inverse: 3, 3', 5' triiodo-thyronine) en proviennent. La transformation de T4 en T3 est d'une importance majeure car la T3 est l'hormone douée de la plus grande activité biologique. La T3 inverse n'a aucun effet biologique connu. La possibilité d'une action propre de la T4 reste discutée de nos jours (il semblerait que la T4 n'ait pas d'autres effets biologiques que ceux liés à sa conversion en T3).

C'est la désiodation périphérique de la T4 qui transforme la T4 en T3 (sous l'action de la 5'désiodase) ou en rT3 (sous l'action

	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
<b>Action</b>	Rapide	Plus lente
<b>Demi-vie</b>	24 h	7 j
<b>Affinité pour le récepteur</b>	+++	+
<b>Origine</b>	80 % : conversion périphérique de T <sub>4</sub> en T <sub>3</sub>	Thyroïdienne exclusive

de la 5 désiodase)

## **5 - ROLE :**

### **5 – 1 - Action sur l'organisme entier**

*In vivo*, les hormones thyroïdiennes augmentent la production de chaleur (action calorigénique) et la consommation d'oxygène.

La consommation d'oxygène (VO<sub>2</sub>) est de 250 mL/min chez un sujet sain, alors qu'elle diminue à 150 mL/min chez un sujet en hypothyroïdie et qu'elle est de 400 mL/min chez l'hyperthyroïdien.

### **5 – 2 – Effets sur les métabolismes**

D'une façon générale, les hormones thyroïdiennes stimulent toutes les fonctions métaboliques (elles peuvent être assimilées à des « activateurs métaboliques ») et il n'existe pas de tissu ne dépendant pas à un degré ou un autre de leur effet. Elles sont donc indispensables au maintien des fonctions vitales.

Leurs effets métaboliques relèvent plus d'une modulation permissive d'activités hormonales autres (glucagon, corticoïdes, catécholamines) que d'une action propre:

-augmentation de la glycogénolyse tant hépatique que musculaire en synergie avec les catécholamines, la GH, le cortisol et le glucagon ;

-augmentation de la lipolyse, toujours en synergie avec les mêmes hormones.

Au niveau du métabolisme protéique, les hormones thyroïdiennes ont un effet anabolisant, indispensable à la croissance ainsi qu'à la différenciation du tissu nerveux. Il faut cependant noter que si les concentrations hormonales sont supra physiologiques (hyperthyroïdie), l'excès d'hormones thyroïdiennes conduit à une accélération du métabolisme protéique avec négativation globale du bilan azoté (responsable d'une fonte musculaire).

### **5 – 3 - Effets sur la croissance et le développement du système nerveux central**

Chez le fœtus et le nourrisson, les hormones thyroïdiennes jouent un rôle fondamental dans l'apparition des points d'ossification et la croissance. Elles stimulent l'ossification et la croissance linéaire des os, en présence d'hormone de croissance (GH).

Les hormones thyroïdiennes sont également indispensables à la maturation du système nerveux central (myélinisation, développement des axones...).

Un déficit en hormones thyroïdiennes pendant la vie utérine entraîne un retard de croissance du cortex et du cervelet, marqué par une diminution de la myélinisation et de la prolifération des

axones et des dendrites conduisant à une arriération mentale si le déficit n'est pas reconnu et traité à la naissance.

### 5 – 4 - Effets viscéraux

Voici quelques exemples des effets des hormones thyroïdiennes sur les viscères:

-effets cardio-vasculaires: les hormones thyroïdiennes augmentent le rythme cardiaque, la conductivité et la contractilité myocardiques, sensibilisent le myocarde à l'action des catécholamines et diminuent les résistances vasculaires périphériques;

-accélération de la motricité et du transit intestinal;

-accélération de la vitesse de contraction et de décontraction musculaire.

Un autre moyen d'apprécier l'effet des hormones thyroïdiennes sur l'organisme est d'opposer les effets d'un excès d'hormones thyroïdiennes (hyperthyroïdie) à une insuffisance d'hormones thyroïdiennes (hypothyroïdie), sachant que le sujet normal (euthyroïdien) se situe entre ces deux extrêmes

	Hyperthyroïdie	Hypothyroïdie
<b>Cœur</b>	Tachycardie Débit cardiaque augmenté	Bradycardie Débit cardiaque diminué
<b>Muscles</b>	Décontraction rapide Fonte musculaire	Décontraction lente Crampes
<b>Système nerveux</b>	Nervosité, agressivité Tremblement fin des mains	Apathie, ralentissement idéomoteur, dépression
<b>Tube digestif</b>	Diarrhée	Constipation
<b>Thermogenèse</b>	Soif, sueurs Thermophobie	Hypothermie Frilosité

## 6 - CONTROLE DE LA SECRETION DES HORMONES THYROÏDIENNES

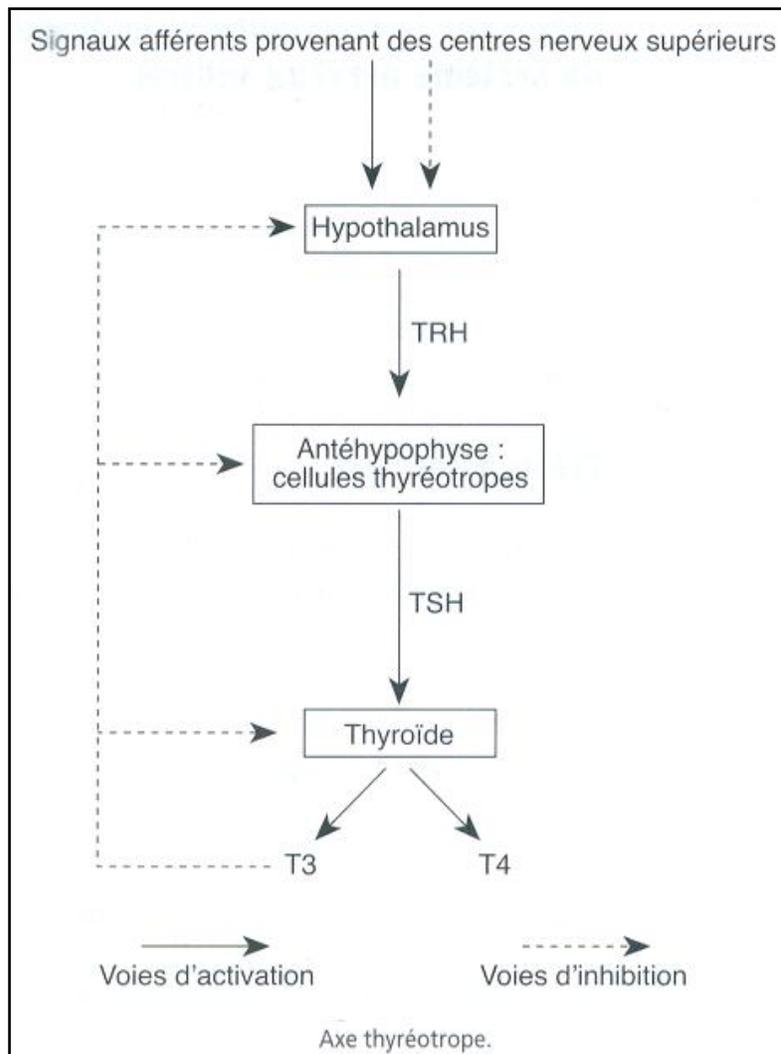
### 6 – 1 - Axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien

L'activité de la glande thyroïde est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. La TRH est synthétisée au niveau de l'hypothalamus puis est libérée dans le flux portal hypothalamo-hypophysaire pour se lier à des récepteurs membranaires spécifiques au niveau des cellules thyrotropes de l'antéhypophyse, où la TRH stimule la transcription du gène codant pour la TSH. La sécrétion de TRH est soumise à un rétrocontrôle strict exercé par la T3 libre (et la T4 libre

après conversion hypothalamique en T3) qui diminue le taux d'ARNm de la TRH au niveau de l'hypothalamus.

La TSH est libérée par les cellules thyroïdiques hypophysaires, passe dans la circulation générale et va se lier à des récepteurs membranaires spécifiques au niveau des cellules folliculaires de la thyroïde, La TSH stimule toutes les étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes, depuis la captation de l'iode jusqu'à la libération de T3 et T4.

La mise en œuvre de l'action de la TSH est soumise à un rétrocontrôle négatif strict : les formes libres de T3 et T4 (après conversion hypophysaire en T3) diminuent la sécrétion hypophysaire de TSH,



inversement, la TSH est augmentée si la concentration circulante de T3 et T4 diminue.

La sécrétion de TSH suit un rythme circadien caractérisé par un pic de sécrétion nocturne qui précède la survenue du sommeil et semble être indépendant du rythme du cortisol ainsi que de la concentration plasmatique de T3 et T4'

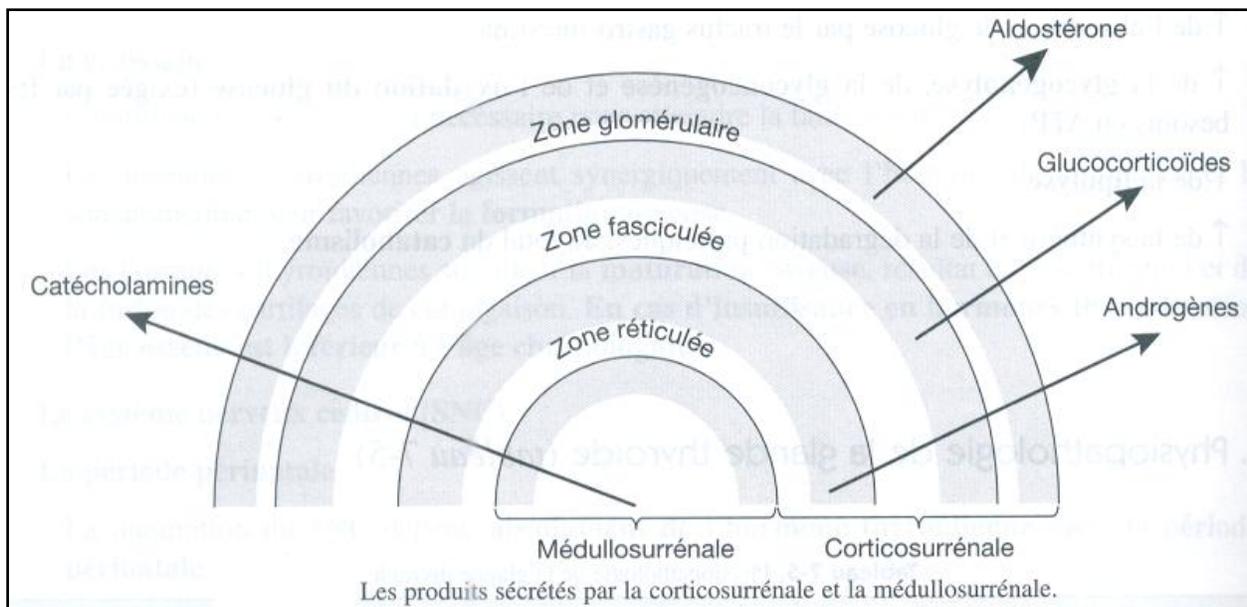
Une stimulation continue par la TSH conduit à une hypertrophie et une hyperplasie des cellules folliculaires avec formation d'un *goitre* (hypertrophie diffuse ou localisée du corps thyroïde).

## 6 – 2 - Influence de la disponibilité en iode

L'iode minéral joue un rôle direct non négligeable sur l'activité de la thyroïde. Si l'apport en iodure est trop faible ou trop élevé, la synthèse hormonale est stoppée.

## LES GLANDES SURRENALES

Chaque glande surrénale (petites glandes d'environ 4 g chacune, coiffant les pôles supérieurs des reins) correspond en fait à deux glandes endocrines distinctes. La partie externe ou cortex ou corticosurrénale, d'origine mésodermique, occupe 90 % de la glande et sécrète des hormones stéroïdes. La partie interne dite médullaire ou médulosurrénale produit des hormones appelées catécholamines. Son origine embryologique correspondant à des cellules neuroectodermiques, la médulosurrénale n'est en fait qu'un gros ganglion sympathique sécrétant des catécholamines.



### A - GLANDES CORTICO-SURRENALES

#### 1 - IMPORTANCE DES HORMONES CORTICO-SURRENALIENNES

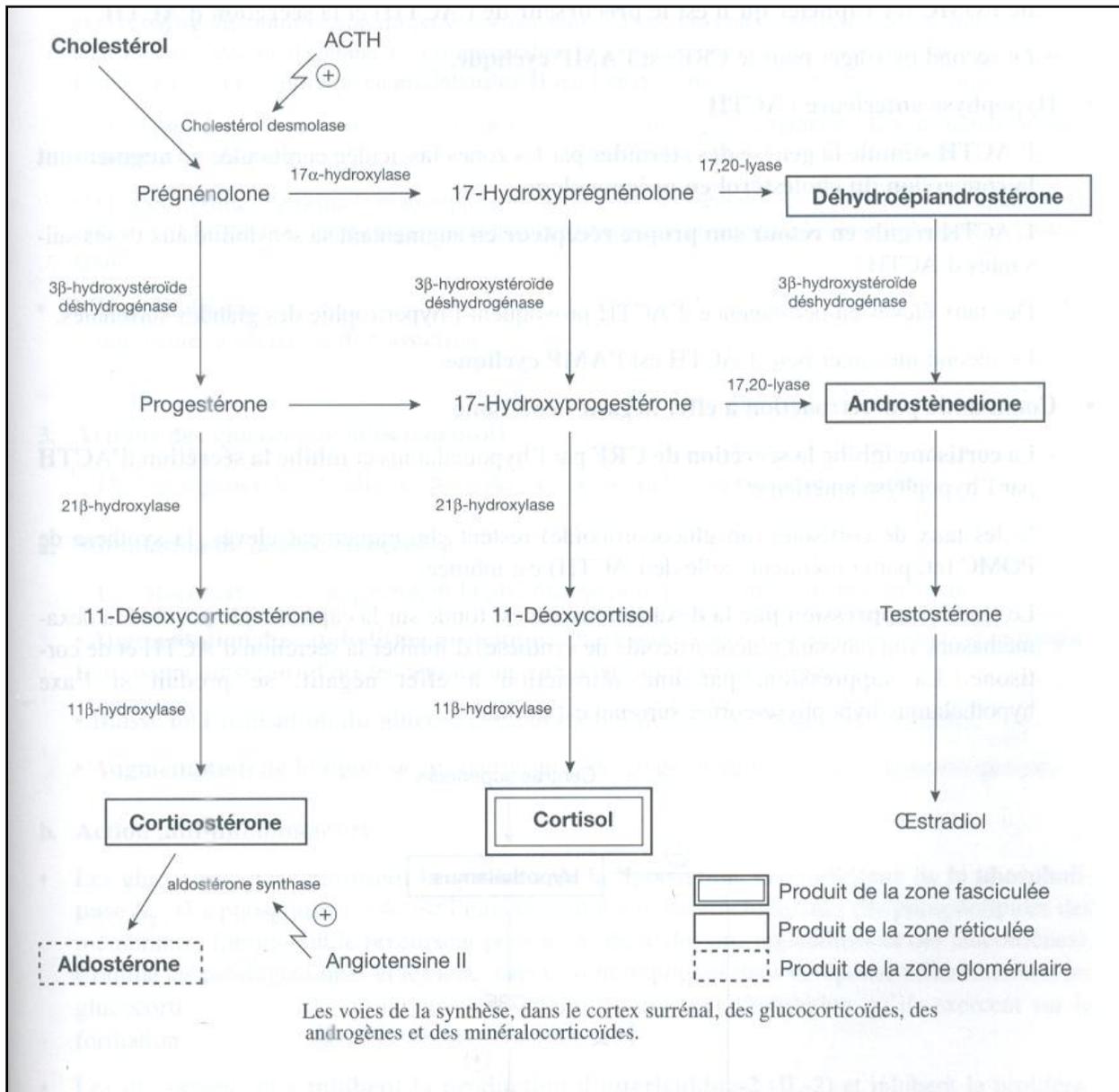
Les corticosurrénales peuvent être la cible de certaines pathologies (tumeurs, maladies auto-immunes, tuberculose, traumatismes lombaires...) conduisant à une carence en hormones cortico-surrénaliennes. Cette carence peut s'exprimer de façon progressive (insuffisance surrénalienne lente) ou de façon aiguë. Les signes cliniques de l'insuffisance surrénalienne lente sont l'asthénie, l'amaigrissement, l'hypotension artérielle, les troubles digestifs (anorexie, constipation, nausées), les signes hypoglycémiques et la mélanodermie (pigmentation cutanéomuqueuse). *L'insuffisance surrénalienne aiguë est une urgence médicale* dont les signes sont liés à une perte aiguë de sel,

une hyperhydratation intracellulaire et à l'hypoglycémie, ce qui se traduit cliniquement par un collapsus associé à des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma.

Histologiquement, le cortex surrénalien est formé de trois zones:

- la zone glomérulée (15 % du cortex), la plus externe, est chargée de la synthèse d'aldostérone;
- la zone moyenne, fasciculée, est la plus épaisse (75 % du cortex) : elle synthétise le cortisol;
- la zone interne, réticulée, synthétise les androgènes.

Le précurseur de toutes les hormones cortico-surréaliennes est le cholestérol.



## **2 - SYNTHÈSE DES HORMONES CORTICO-SURRENALIENNES**

### **2 – 1 – Minéralo-corticoïdes**

Le principal minéralo-corticoïde est *l'aldostérone* qui est synthétisée au niveau de la zone glomérulée de la corticosurrénale. Elle intervient dans le métabolisme hydroélectrolytique.

### **2 – 2 - Glucocorticoïdes**

Chez l'homme, le *cortisol* est le glucocorticoïde prédominant et il est synthétisé au niveau de la zone fasciculée de la corticosurrénale. Son action principale se situe au niveau du métabolisme glucidique (d'où le nom de glucocorticoïde).

### **2 – 3 - Androgènes**

Ils sont synthétisés au niveau de la zone réticulée de la corticosurrénale. Il s'agit de la déhydroépiandrostérone (DHEA) et de l'androstènedione. Ces androgènes sont transformés en androgènes plus puissants (testostérone) ou en estrogènes dans les tissus extra-surréaliens.

## **3 - LIBÉRATION**

Quel que soit le type de stéroïde surrénalien, les stéroïdes ne sont pas stockés et passent dans la circulation générale si tôt après leur synthèse. *Ainsi, le contrôle de la sécrétion ne peut-il porter que sur l'étape de la biogenèse.*

## **4 - ACTION AU NIVEAU CELLULAIRE**

Le récepteur aux glucocorticoïdes (GR) est exprimé en quantités importantes dans toutes les cellules normales nucléées de l'organisme, ce qui rend compte des effets généraux des glucocorticoïdes sur le métabolisme, la différenciation et le développement.

Le récepteur aux minéralo-corticoïdes (MR) est surtout exprimé au niveau des tissus-cibles des minéralo-corticoïdes : il s'agit principalement du rein.

Les MR et GR appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires. Leur mode d'action s'identifie donc à cette famille de récepteurs.

## **5 - GLUCOCORTICOÏDES**

### **5 – 1 - Circulation et métabolisme**

Dans le plasma, le cortisol (molécule lipophile donc non hydrosoluble) est transporté grâce à sa liaison avec une protéine porteuse: la transcortine ou CBG (*corticosteroid binding globulin*). Il est aussi transporté par l'albumine. Le cortisol libre, c'est-à-dire non lié à une protéine de

transport, représente 3 à 5 % du cortisol plasmatique total circulant. Or, seul le cortisol libre atteint les tissus cibles et induit des effets glucocorticoïdes. C'est pourquoi ce cortisol libre représente la fraction biodisponible et active du cortisol.

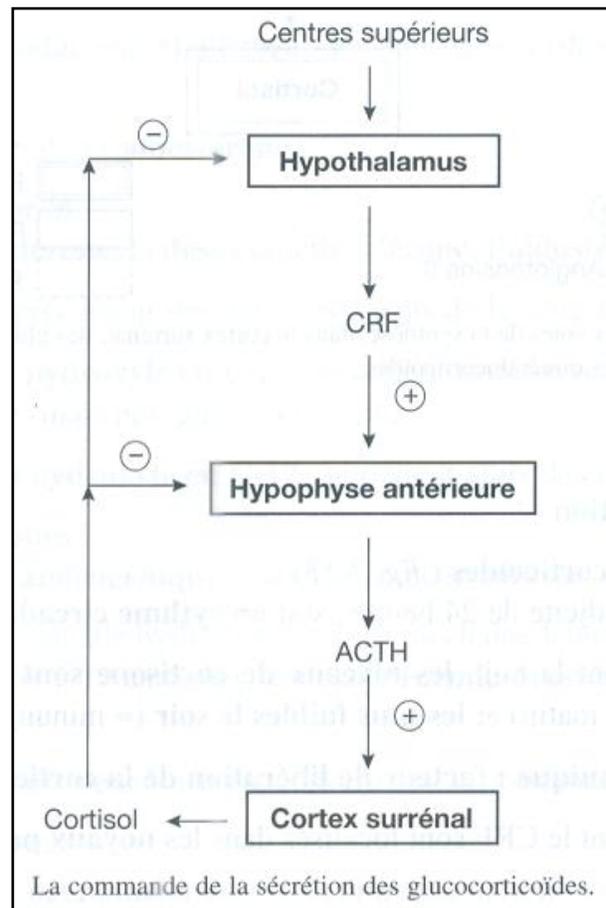
La CBG est une glycoprotéine de 52 kDa, d'origine hépatique. Sa synthèse augmente au cours de la grossesse et de l'administration d'oestradiol.

La plus grande partie du cortisol est réduite et conjuguée par le foie, puis , excrétée dans les urines sous forme de glucuronides. Une partie du cortisol non dégradé s'élimine toutefois dans les urines sous forme libre.

### 5 – 2 - Mise en jeu de la sécrétion

La sécrétion du cortisol est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire (ou axe corticotrope). La cortico-surrénale est placée sous le contrôle de l'ACTH (hormone antéhypophysaire), elle-même sous la dépendance de l'hypothalamus (par l'intermédiaire de la CRH) dont l'activité est contrôlée par les centres nerveux supérieurs. L'ACTH provient d'un précurseur, la pro-opiomélanocortine. En retour, le cortisol module l'activité du système par divers mécanismes de rétrocontrôle au niveau de l'hypophyse et de l'hypothalamus. La rétroaction négative ne relève que du seul cortisol.

L'action de l'ACTH est multiple. Après liaison sur un récepteur membranaire spécifique, l'ACTH stimule toutes les étapes de la synthèse et de la libération des hormones. A court terme, et en quelques minutes, l'ACTH accélère la production de pregnénolone à partir du cholestérol et augmente la libération du cortisol dans le sang. A moyen terme, elle augmente aussi la transcription des enzymes impliquées dans la voie de biosynthèse du cortisol. Enfin, à long terme, elle a un effet trophique, augmentant la taille et le nombre des cellules

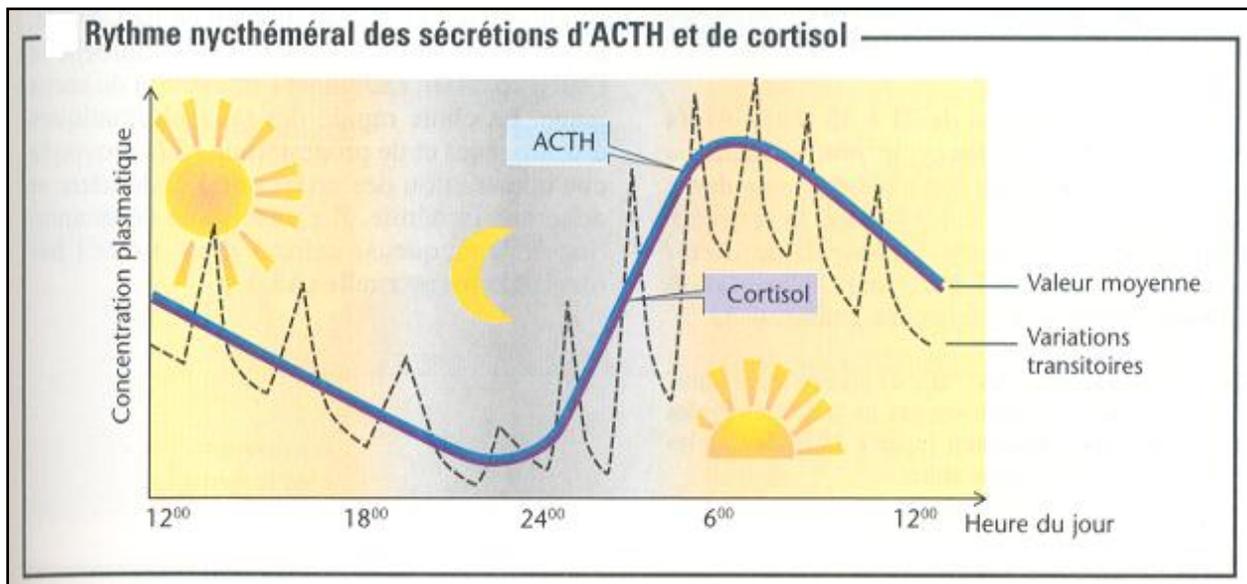


cortico-surréaliennes.

### 5 – 3 - Modulation de la sécrétion de l'axe corticotrope

L'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien présente un rythme lié à l'alternance jour-nuit (rythme nyctéméral) dont la période est voisine de 24 heures (rythme circadien). Chez l'homme, dont l'activité est généralement diurne, la concentration plasmatique d'ACTH et la cortisolémie présentent minimum (nadir) au voisinage de minuit et un maximum (zénith ou acrophase) au réveil.

De nombreuses conditions physiologiques stimulent l'activité de l'axe corticotrope. De façon générale, il s'agit surtout des situations de stress (réponse non, spécifique de l'organisme face à une agression extérieure quelle que soit sa nature.).



### 5 – 4 - Action du cortisol

Le cortisol est une hormone indispensable à la vie.

#### 5 – 4 – 1 - Métabolisme glucidique

L'action principale du cortisol sur le métabolisme des glucides est d'augmenter la production hépatique de glucose en favorisant la néoglucogenèse hépatique. En plus de l'induction hépatique d'enzymes de la néoglucogenèse, le cortisol stimule au niveau des tissus périphériques la glycolyse, la protéolyse et la lipolyse qui apportent les substrats de la néoglucogenèse. Au niveau

des tissus périphériques (adipocytes, cellules musculaires et fibroblastes), le cortisol diminue aussi l'effet de l'insuline en inhibant la captation et l'utilisation du glucose.

Ainsi l'excès de cortisol favorise la synthèse de glycogène hépatique et la production hépatique de glucose mais diminue la captation hépatique de glucose et son utilisation dans les tissus périphériques. Ces effets combinés conduisent à une hyperglycémie. Au contraire, la carence en cortisol diminue la production hépatique de glucose et le contenu en glycogène hépatique et peut être responsable d'hypoglycémie.

#### **5 – 4 – 2 - Métabolisme lipidique**

Le cortisol augmente la concentration plasmatique des acides gras libres et du glycérol en stimulant la lipolyse. Cette augmentation de la lipolyse potentialise aussi l'action lipolytique d'autres hormones telles que l'adrénaline. Il favorise la différenciation des préadipocytes en adipocytes : surtout au niveau du tissu adipeux viscéral.

#### **5 – 4 – 3 - Métabolisme protéique**

Le cortisol exerce généralement un effet catabolique sur les protéines. Cette protéolyse, au niveau du muscle squelettique, du tissu conjonctif et du tissu adipeux, augmente la concentration plasmatique des acides aminés qui peuvent être utilisés comme substrats de la néoglucogénèse.

#### **5 – 4 – 4 - Métabolisme osseux**

Le cortisol inhibe l'activité ostéoblastique. Il exerce aussi un effet osseux indirect en diminuant l'absorption intestinale du calcium et en augmentant l'élimination rénale du calcium. Ainsi, l'excès prolongé de cortisol est responsable d'une ostéopénie.

#### **5 – 4 – 5 - Autres actions**

Le rôle du cortisol ne se restreint pas au maintien de l'homéostasie énergétique et métabolique. Les effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs du cortisol sont utilisés en thérapeutique. Le cortisol diminue le nombre de lymphocytes T, favorise l'apoptose des cellules lymphoïdes, inhibe la synthèse d'un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires, inhibe la migration des leucocytes et l'extravasation des liquides vers les sites d'inflammation.

Au niveau du système nerveux central, le cortisol franchit facilement la barrière hémato-encéphalique et influence divers aspects du comportement que ce soit au niveau de l'humeur (il augmente l'irritabilité et la labilité émotionnelle), de la cognition (son excès provoque des troubles de la concentration et de la mémoire), du sommeil. L'excès comme le manque de glucocorticoïdes peuvent être associés à une dépression.

## **5 – 5 – Physiopathologie :**

Les effets anti-inflammatoires du cortisol sont utilisés en thérapeutique. En effet, des dérivés de synthèse des glucocorticoïdes ont été développés: ils présentent souvent un effet anti-inflammatoire plus élevé que la molécule originale: il s'agit des anti-inflammatoires stéroïdiens (prednisone, prednisolone)

Une tumeur développée aux dépens des cellules corticotropes hypophysaires (excès de sécrétion d'ACTH) ou aux dépens des cellules de la zone fasciculée de la cortico-surrénale conduit à une hypersécrétion chronique de cortisol définissant le *syndrome de Cushing*. Cliniquement, il s'accompagne d'une obésité facio-tronculaire, avec fonte musculaire importante, atrophie cutanée, ostéoporose. augmentation de la tension artérielle et tendance à l'hyperglycémie (voire véritable diabète).

## **6 - ALDOSTERONE**

### **6 – 1 - Circulation et métabolisme**

L'aldostérone circule dans le sang liée à une globuline de liaison spécifique, à l'albumine (40 %) et à la CBG (20 %). Le reste circule sous forme libre. Sa demi-vie n'est que de 20 minutes. Son métabolisme se fait également dans le foie sous forme de glucuronides..

### **6 - 2 - Mise en jeu de la sécrétion**

La mise en jeu de la sécrétion d'aldostérone et son contrôle sont peu dépendants de l'hypophyse et relèvent principalement du rein.

L'aldostérone est en fait soumise à un triple contrôle: par l'ACTH, l'angiotensine (système rénine-angiotensine) et le potassium. L'ACTH stimule la production d'aldostérone mais cette action est mineure dans les conditions physiologiques. La sécrétion d'aldostérone dépend essentiellement du système rénine-angiotensine qui la stimule. *Le facteur limitant dans cette régulation est la production de rénine.*

### **6 – 3 - Action**

L'aldostérone est une hormone indispensable à la vie. Elle est impliquée directement dans l'homéostasie hydroélectrolytique (elle participe au contrôle de la balance hydrosodée) et volumique. Elle joue un rôle majeur dans le maintien de la pression artérielle.

Le rein est le principal site d'action de l'aldostérone: elle stimule la réabsorption du sodium par le tube contourné distal et le canal collecteur, ce qui entraîne une rétention osmotique d'eau (d'où expansion isotonique du volume liquidien extra-cellulaire), tandis qu'en même temps, elle augmente l'excrétion des ions H<sup>+</sup> et K<sup>+</sup> (activation de la pompe Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase) provoquant une tendance à l'hypokaliémie et à l'alcalose. Ces effets se traduisent au niveau systémique par une élévation de la pression artérielle.

#### **6 - 4 – Physiopathologie**

L'aldostérone est impliquée dans un certain nombre de pathologies chez l'Homme, en particulier l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque. Une tumeur développée aux dépens de la zone glomérulée de la corticosurrénale peut donner une hypersécrétion d'aldostérone définissant le *syndrome de Conn*. Il se traduit par une hypertension artérielle permanente associée à une hypokaliémie.

### **7 - ANDROGENES SURRENALIENS**

#### **7 – 1 - Circulation et métabolisme**

Près de 90 % de la DHEA, du sulfate de DHEA et de l'androstènedione sont liés à l'albumine, et 3 % à la SBG (*sex binding globulin*). Puis ils sont conjugués dans le foie et éliminés dans les urines sous forme de 17-cétostéroïdes.

#### **7 – 2 - Mise en jeu de la sécrétion**

Les cellules de la zone réticulée contiennent aussi des récepteurs à l'ACTH, ce qui signifie que l'ACTH contrôle aussi la synthèse des androgènes surrénaliens. Il existe donc un rythme circadien de sécrétion des androgènes surrénaliens, mais il est moins marqué que celui du cortisol.

La sécrétion de DHEA augmente de l'enfance à l'âge adulte pour ensuite diminuer dès l'âge de 20 ans. Ainsi la concentration plasmatique de DHEA diminue de 2 % par an à partir de 20 ans.

#### **7 – 3 - Action**

La DHEA est l'hormone stéroïdienne la plus abondante dans le plasma. En périphérie, la DHEA est convertie en testostérone ou en estrogènes, et ses effets se confondent donc avec ceux de ces stéroïdes sexuels.

## B – LA MEDULLOSURRENALE

La glande médullosurrénale appartient en fait au système nerveux sympathique. Elle peut être assimilée à un pseudo-ganglion sympathique au sein duquel les neurones postganglionnaires se sont différenciés en cellules endocrines, les médiateurs adrénaline et noradrénaline étant déversés non plus dans un espace synaptique mais dans la circulation.

### 1 - EMBRYOLOGIE ET HISTOLOGIE

Tous les neurones du système nerveux autonome dérivent de la crête neurale. Très tôt au cours du développement embryonnaire, les cellules primitives ou sympathogonies se différencient en sympathoblastes (à l'origine des ganglions sympathiques) et en chromoblastes qui vont envahir, dès la sixième semaine de gestation, le cortex surrénalien en cours de développement pour former la médullosurrénale. Ces chromoblastes vont former les cellules chromaffines en présence des glucocorticoïdes de la corticosurrénale.

### 2 - METABOLISME DES CATECHOLAMINES

Les catécholamines sont formées d'un noyau « catéchol » (groupe phénol) et d'une chaîne latérale comportant une fonction amine, d'où leur nom.

#### 2 - 1 - Voie de biosynthèse

La biosynthèse des catécholamines se fait à partir de la *tyrosine* (apportée par l'alimentation ou synthétisée dans le foie à partir de la phénylalanine). Elle est transformée en DOPA sous l'action de la tyrosine hydroxylase, puis en dopamine puis en noradrénaline puis en adrénaline. La *tyrosine hydroxylase* est l'enzyme limitante de cette série de réactions. Son activité est 200 fois moindre que celle des autres enzymes. L'action de cette enzyme est activée par le cortisol (témoignant du lien existant entre médullosurrénale et corticosurrénale. Il s'agit ici d'un lien vasculaire par le système porte intra surrénalien, conduisant à un gradient de concentration de cortisol 100 fois plus élevé que celui du sang artériel systémique), et elle subit une rétroaction négative locale par les catécholamines.

L'adrénaline représente 75 à 80 % de la sécrétion médullo-surrénalienne, la noradrénaline 10 à 25 % et la dopamine est présente en très faibles quantités.

#### 2 – 2 - Stockage et sécrétion des hormones

Toute l'adrénaline circulante provient de la médullosurrénale. A l'inverse, la plus grande partie de la noradrénaline provient des terminaisons nerveuses sympathiques et du cerveau.

Dans la médullosurrénale, les catécholamines sont stockées dans des granules de diamètre de 50 à 350 nm, Dix mille à 30000 granules sont présents dans chaque cellule chromaffine,

La sécrétion des catécholamines dans le sang se fait par un mécanisme d'exocytose, déclenché par la libération d'acétylcholine provenant des terminaisons nerveuses sympathiques préganglionnaires (contenues dans le nerf splanchnique) (couplage excitation-sécrétion, sachant que c'est la fréquence des influx nerveux qui détermine l'importance de la sécrétion), La stimulation du nerf splanchnique est contrôlée par l'hypothalamus et le tronc cérébral: de nombreux stimuli physiologiques intégrés au niveau de l'hypothalamus et du tronc cérébral et empruntant les nerfs splanchniques augmentent cette sécrétion: hypoglycémie, exercice, hypoxie, anxiété... Il s'agit de façon plus générale de situations de stress.

Les catécholamines circulent dans le plasma sous forme libre (40 à 50 %) et sous forme liée à des protéines plasmatiques (albumine).

### **2 – 3 - Catabolisme**

Le catabolisme des catécholamines est très rapide et leur demi-vie est de l'ordre de une à trois minutes. Les catécholamines sont très rapidement éliminées de la circulation par différentes voies:

- élimination urinaire sous forme intacte, concernant 5 à 15 % des catécholamines;
- stockage dans les cellules chromaffines ou dans des neurones du système sympathique par un mécanisme de recapture saturable, ayant une affinité plus élevée pour la noradrénaline que pour l'adrénaline;
- fixation sur les récepteurs au niveau des cellules effectrices;
- dégradation enzymatique pour la majeure partie: deux enzymes principales sont responsables de la dégradation des catécholamines en dérivés inactifs: la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et la monoamine oxydase (MAO) ; chez l'Homme, le principal métabolite formé est l'acide vanyl-mandélique (40 %); il y a aussi production de méthanéphrines (par action de COMT et/ou MAO) ou de dérivés méthoxylés (méthoxydopamine, méthoxynoradrénaline, méthoxyadrénaline) qui peuvent être éliminés sous forme libre ou conjuguée (avec l'acide glucuronique ou avec l'acide sulfurique) dans les urines.

### **3 - ACTION DES CATECHOLAMINES**

#### **3 – 1 - À l'échelon cellulaire**

Les récepteurs des catécholamines sont tous membranaires. Ces récepteurs interagissent avec des protéines G et ils diffèrent entre eux par leur système effecteur intracellulaire, c'est-à-dire par l'intermédiaire de seconds messagers différents.

La noradrénaline se fixe essentiellement aux récepteurs  $\alpha$  et l'adrénaline aux récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ . L'effet résultant des catécholamines dépend de la balance  $\alpha/\beta$ . Les effets des catécholamines dépendent du tissu-cible et du type de récepteurs dont sont équipées ces tissus-cibles.

#### **3 – 2 - Sur l'organisme entier**

Les catécholamines agissent virtuellement sur tous les tissus. Elles participent avec d'autres hormones au maintien de l'homéostasie de l'organisme. Les effets principaux des catécholamines sont décrits dans le tableau suivant.

*Effets de la stimulation respective des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  adrénergiques*

Organes	Effets $\alpha$	Effets $\beta$
Vaisseaux	Vasoconstriction	Vasodilatation
Cœur		Effets inotropes + chronotropes + dromotropes + bathmotrope + d'où augmentation du débit cardiaque (et de la consommation d'O <sub>2</sub> par le myocarde)
Utérus	Contraction	Relaxation
Tractus gastro-intestinal	Relaxation	Relaxation
Sphincters	Contraction	
Pupilles	Dilatation (mydriase)	
Bronches		Relaxation
Tissu adipeux	Inhibition de lipolyse	Lipolyse
Foie	Glycogénolyse Néoglucogenèse	Glycogénolyse
Muscles squelettiques		Glycogénolyse Lipolyse (TG intramusculaires) Entrée de potassium dans le muscle (stimulation de la Na <sup>+</sup> K <sup>+</sup> -ATPase)
Pancréas	Diminution de la sécrétion d'insuline	Sécrétion d'insuline Sécrétion de glucagon
Calorigenèse		Augmentation

#### 4 – PHYSIOPATHOLOGIE :

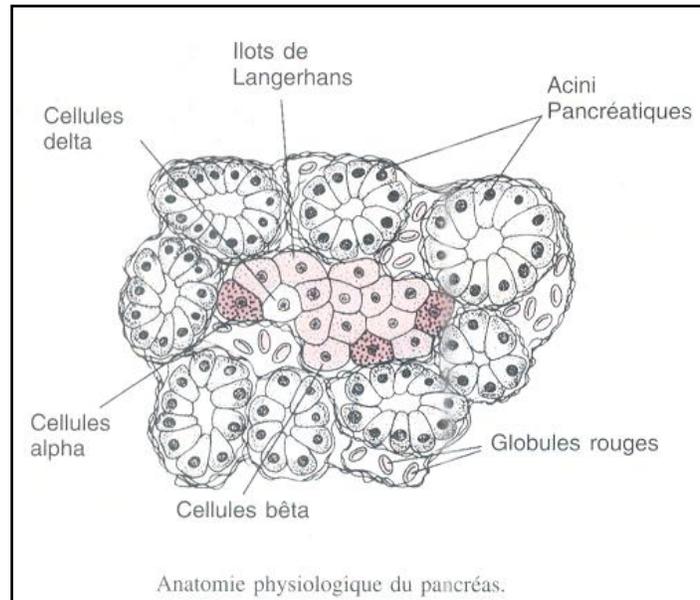
Certaines tumeurs sont développées spécifiquement à partir des cellules chromaffines de la médullo-surrénale: il s'agit des *phéochromocytomes*. Elles conduisent à une sécrétion exagérée de catécholamines donnant les signes cliniques suivants: hypertension, tachycardie, céphalées, sueurs. Ainsi, le phéochromocytome représente une cause curable d'hypertension artérielle.

# PANCRERAS ENDOCRINE

## 1 - INSULINE

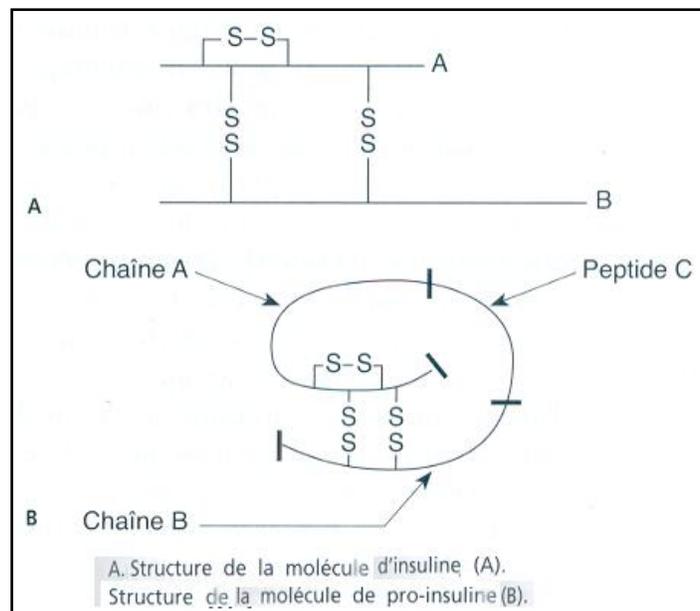
### 1 – 1 - Biosynthèse et sécrétion

L'insuline est fabriquée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. Ces îlots (1 à 2 millions chez l'homme) sont disséminés dans le pancréas dont ils constituent 1 à 2 % de la masse. Ils comprennent plusieurs types de cellules: les cellules  $\beta$  sont les plus nombreuses (75 à 80 % des cellules des îlots) et sont spécialisées dans la synthèse et la sécrétion d'insuline; les autres cellules sécrètent le glucagon (cellules  $\alpha$ ), la somatostatine (cellules  $\delta$ ) et le polypeptide pancréatique.



### 1 – 1 - 1 - Structure

L'insuline est une *hormone polypeptidique* de 6 kDa. Elle est formée de deux chaînes distinctes: A (21 acides aminés) et B (30 acides aminés) liées par des ponts disulfures interchaînes et intrachaînes. Les ponts interchaînes jouent un rôle essentiel car les chaînes A et B isolées n'ont pas d'activité hormonale.



### 1 – 1 - 2 - Biosynthèse

L'insuline est synthétisée dans les cellules  $\beta$  sous forme d'un précurseur: la pré- pro-insuline de 111,5 kDa, comportant une séquence-signal qui assure son transport dans le réticulum endoplasmique. Dans le réticulum endoplasmique, le signal peptide N-terminal est clivé pour donner la pro-insuline de 9 kDa. Au sein de l'appareil de

Golgi, les ponts disulfures sont formés: les deux chaînes A et B apparaissent ainsi reliées par un peptide de connexion ou peptide C. Dans les grains de sécrétion, le peptide C est clivé par des enzymes à activité trypsique et carboxypeptidasique. Finalement, insuline et peptide C sont libérés dans le sang en quantité équimolaire.

### 1 – 1 - 3 - Sécrétion

L'insuline est sécrétée par un processus d'exocytose. Le facteur déclenchant immédiat de sa sécrétion est une augmentation de la concentration cytosolique de calcium ionisé qui agit sur les protéines contractiles. L'insuline rejoint ensuite le système porte et environ la moitié est retenue et détruite lors d'un premier passage dans le foie.

### 1 – 1 - 4 - Circulation et métabolisme

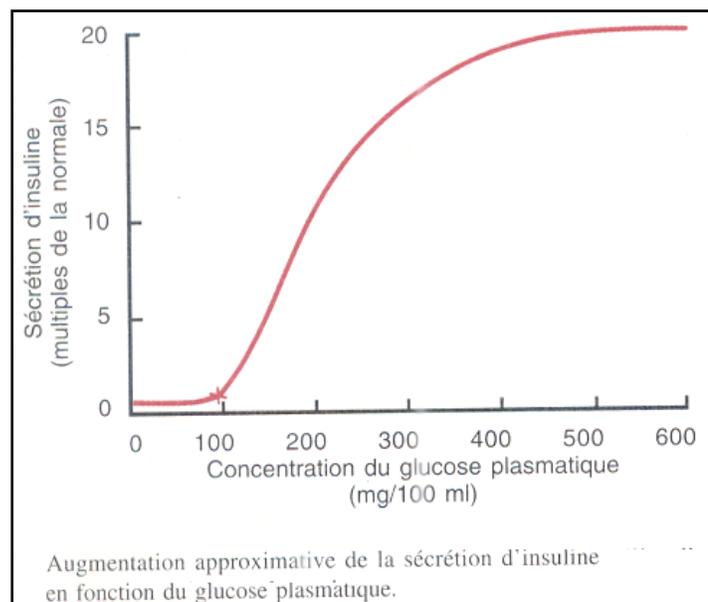
L'insuline circule dans le sang sous forme de monomère, non lié à une protéine. Ceci explique la brièveté de sa demi-vie (5 à 7 minutes) dans la circulation périphérique. L'insuline en circulation est captée et se lie à des récepteurs spécifiques au niveau des membranes des cellules cibles. Puis elle est très rapidement dégradée par le foie et le rein, mais également dans les tissus-cibles par des activités protéolytiques soit membranaires soit intracellulaires, actives après internalisation du complexe hormone-récepteur.

### 1 – 1 - 5 - Contrôle de la sécrétion

Le contrôle humoral de l'insulino-sécrétion fait intervenir des nutriments, des neurotransmetteurs et des hormones. L'îlot de Langerhans est un micro-organe qui mesure constamment l'ensemble des nutriments circulants, et surtout le glucose, pour sécréter l'insuline en fonction des besoins de l'organisme.

### 1 – 1 - 6 - Signal glucose

La molécule de glucose est le signal régulateur essentiel de la biosynthèse et de la sécrétion d'insuline. La sécrétion insulinaire et la concentration plasmatique de glucose (= glycémie) sont liées entre elles par un système simple de régulation directe dans lequel l'augmentation de la glycémie entraîne

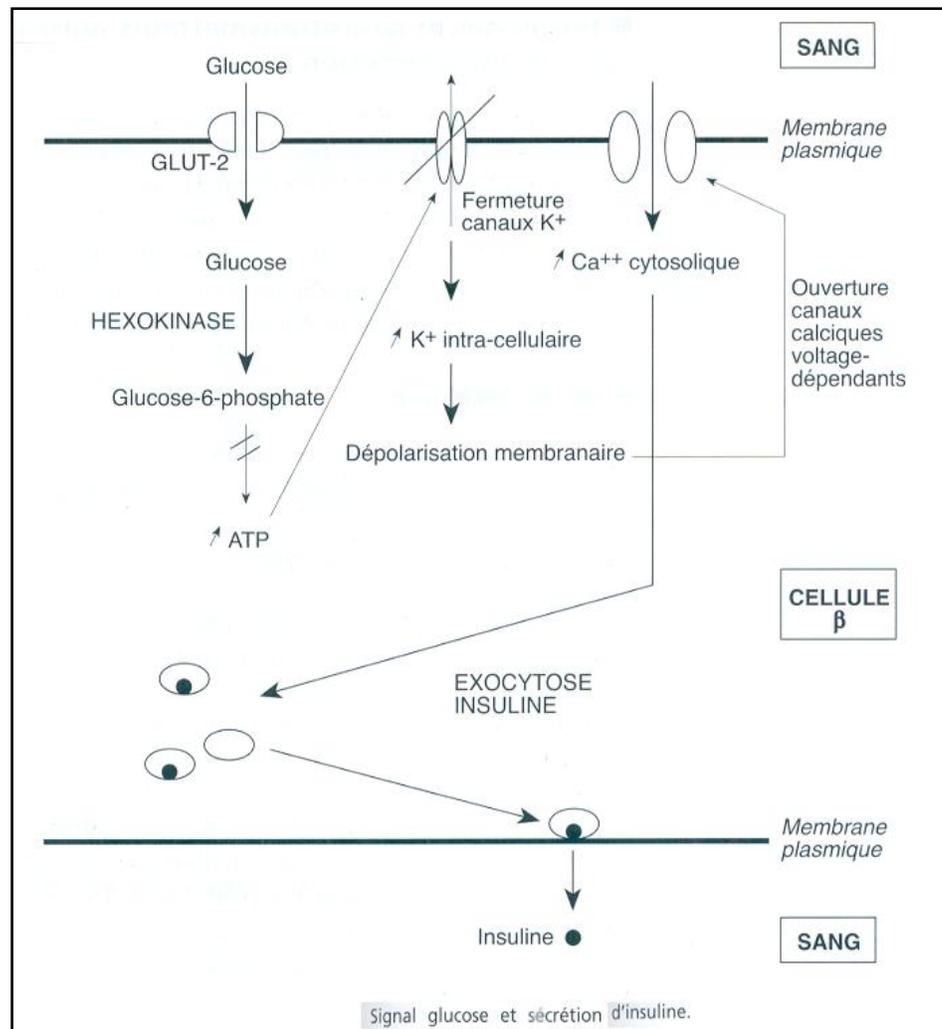


la libération d'insuline qui à son tour conduit à une diminution de la glycémie.

Le pouvoir insulino-sécréteur du glucose est lié à son métabolisme (glycolyse et oxydation) dans la cellule  $\beta$ . Le glucose pénètre dans la cellule  $\beta$  grâce à un transporteur spécifique, GLUT-2. Ce système de transport est particulièrement efficace et permet à la concentration intracellulaire de glucose de rester très proche de celle du sang (toute augmentation du glucose extra-cellulaire est suivie d'une augmentation équivalente du glucose dans la cellule  $\beta$ ). Le glucose est alors phosphorylé par une glucokinase qui catalyse la première étape de la voie glycolytique, l'étape limitante de l'oxydation du glucose dans la cellule  $\beta$ . Cette glucokinase a un  $K_m$  élevé (environ 10 mM) ce qui permet d'adapter le flux glycolytique à l'intérieur de la cellule  $\beta$  aux variations de la concentration de glucose. L'activation du métabolisme intracellulaire du glucose induit une augmentation de la production d'ATP et élève le rapport énergétique ATP/ADP de la cellule  $\beta$ , ce qui entraîne la fermeture des canaux potassiques sensibles à l'ATP. Il en résulte une dépolarisation

de la membrane qui permet l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. Un flux massif de calcium entre dans la cellule et s'accumule dans le cytosol où il déclenche l'exocytose des granules contenant l'insuline.

Outre cet effet à court terme sur la sécrétion, le glucose est également le stimulus majeur de la biosynthèse de l'insuline dont il



augmente rapidement la transcription du gène.

### 1 – 1 - 7 - Autres nutriments circulants insulino-sécréteurs

Le modèle de stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose s'applique également à la stimulation par la plupart des autres nutriments qui peuvent être métabolisés par la cellule  $\beta$ . C'est le cas d'autres hexoses (mannose), de certains acides aminés (la leucine et ses dérivés) et des corps cétoniques.

### 1 – 1 - 8 - Hormones et neurotransmetteurs agissant directement sur l'insulino-sécrétion

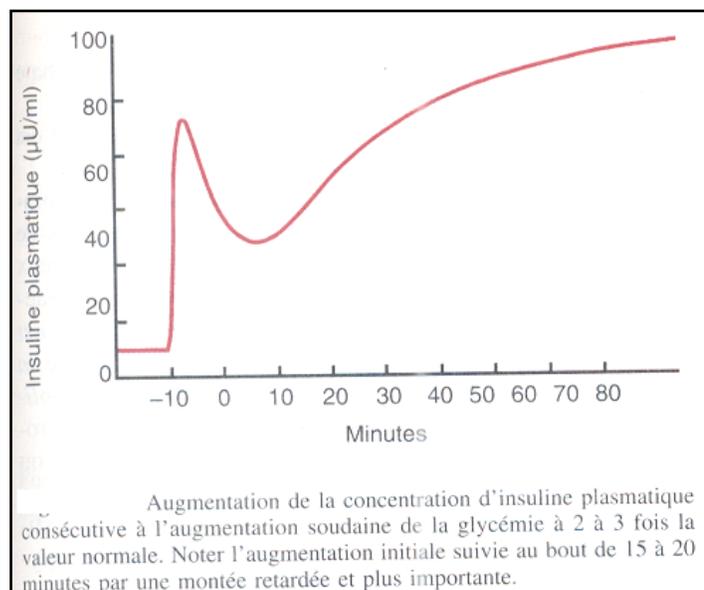
L'absorption des aliments provoque une libération d'hormones par le tractus gastro-intestinal. Ainsi, le *gastric inhibitory polypeptide* (GIP) et le *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) stimulent la sécrétion d'insuline.

Le glucagon qui stimule la sécrétion d'insuline et la somatostatine (synthétisée par les cellules  $\delta$  du pancréas et par les cellules intestinales) l'inhibe.

La stimulation du parasymphatique par le nerf vague augmente la sécrétion d'insuline tandis que la stimulation sympathique par le nerf splanchnique l'inhibe.

### 1 – 2 - Mode de sécrétion

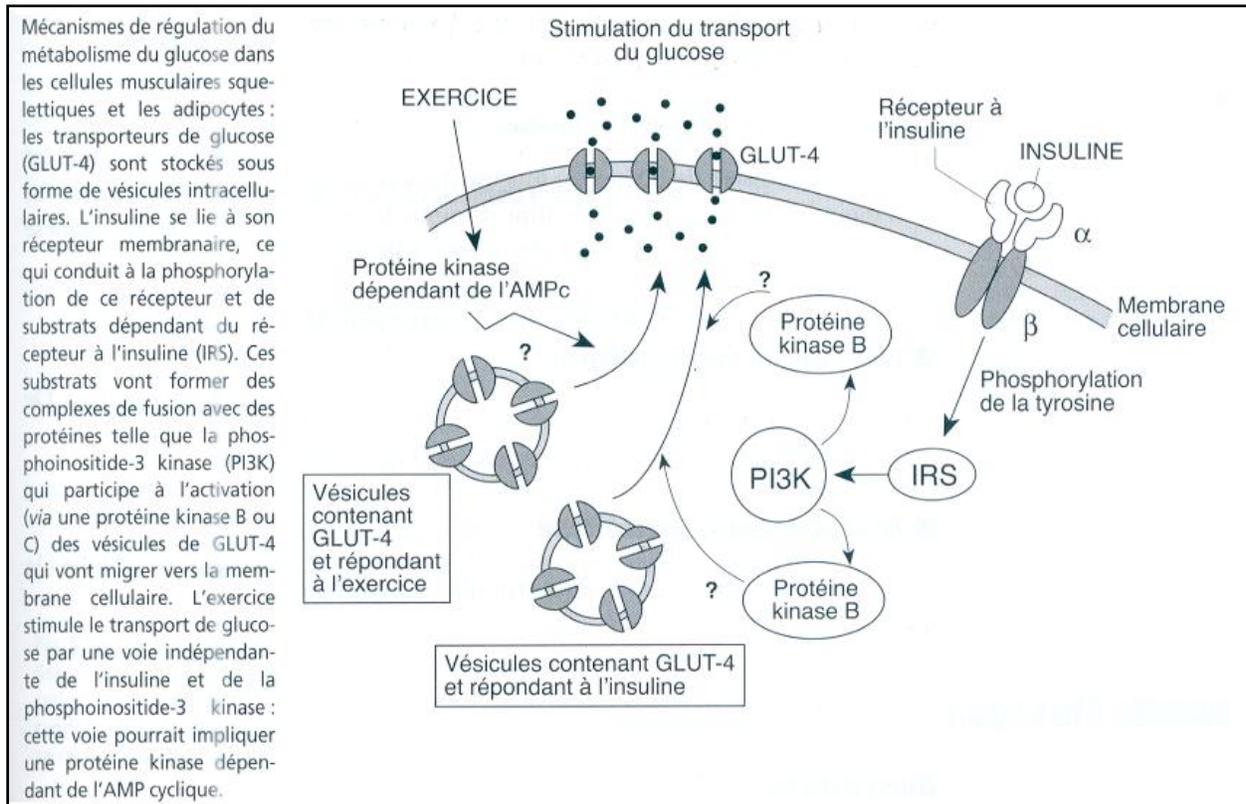
La sécrétion de l'insuline se fait selon deux modes. Le premier, continu, maintient des niveaux à peu près constants d'insuline circulante tout au long de la journée (ce qui équivaut environ à une unité par heure d'insuline chez un homme de poids normal, soit 20 % de la sécrétion d'insuline quotidienne). Le second mode est celui de la sécrétion en réponse à un stimulus, le principal étant l'absorption des aliments. On peut distinguer deux phases dans cette réponse sécrétoire: l'une précoce, quasi immédiate, provient de la libération d'insuline déjà stockée et prête à être libérée; l'autre plus tardive, culmine environ 40 minutes après le début de la stimulation et se maintient à un niveau élevé tant que dure le stimulus glucosé.



On admet que la première phase correspond à la libération d'un pool d'insuline immédiatement mobilisable qui pourrait être constitué par des granules déjà situés au contact de la membrane; la seconde correspond à la libération des autres granules stockés mais aussi à celle d'insuline nouvellement synthétisée. L'insuline est sécrétée par la cellule  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas qui fonctionne comme un véritable détecteur métabolique, capable, à chaque instant, d'adapter la sécrétion d'insuline aux variations de la glycémie et des autres substrats métaboliques.

### 1 – 3 - Mécanismes d'action

La première étape de l'action cellulaire de l'insuline est sa liaison à un récepteur spécifique situé sur la membrane plasmique des cellules cibles. Ce récepteur est présent sur presque toutes les cellules, à des concentrations allant jusqu'à 20000 par cellule.



Le récepteur à l'insuline est un hétérodimère composé de deux sous-unités  $\alpha$  extra-membranaires et de deux sous-unités  $\beta$  transmembranaires, liées par des ponts disulfures. La liaison de l'insuline au dimère des sous-unités  $\alpha$ -extra-membranaires, rapproche ces deux sous-unités. Ce changement conformationnel permet à l'ATP de se lier au domaine intracellulaire des sous-unités  $\beta$ , ce qui conduit à l'autophosphorylation du récepteur faisant apparaître de nombreux sites,

d'autophosphorylation dans le domaine intracellulaire de la sous-unité  $\beta$  avec, en particulier, apparition d'une activité tyrosine kinase au niveau du récepteur. Les premières protéines phosphorylées sont les IRS (*insulin receptor substrate*). Cette phosphorylation est suivie d'une cascade d'événements endocellulaires complexes. La liaison de l'insuline entraîne une internalisation rapide du complexe insuline-récepteur puis une dissociation de l'insuline. Les complexes insuline-récepteurs plongent dans les cavités de phagocytose, puis s'orientent soit vers la destruction dans un lysosome, soit vers un recyclage des récepteurs.

## 1 – 4 - Rôle

### 1 – 4 - 1 - Métabolisme du glucose

L'insuline augmente l'utilisation du glucose et supprime sa production endogène. Elle diminue donc la concentration de glucose dans le sang (et l'ensemble des liquides extracellulaires). *C'est la seule hormone hypoglycémiante de l'organisme.*

#### - Effets sur le transport membranaire du glucose

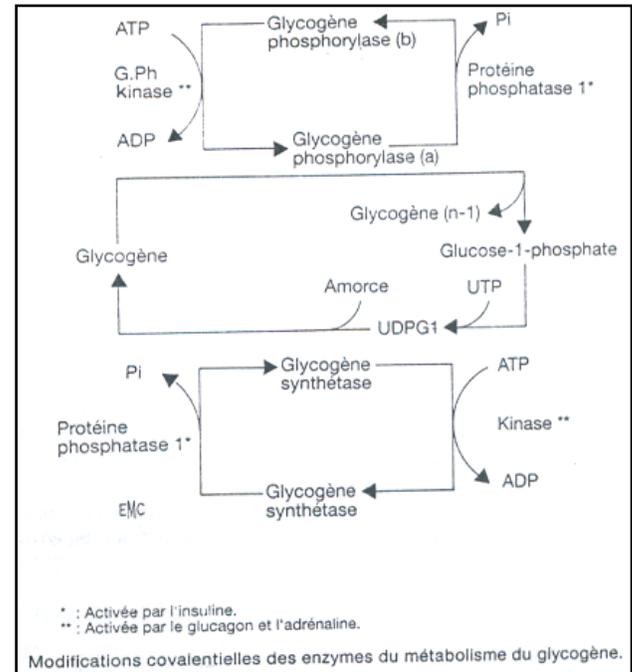
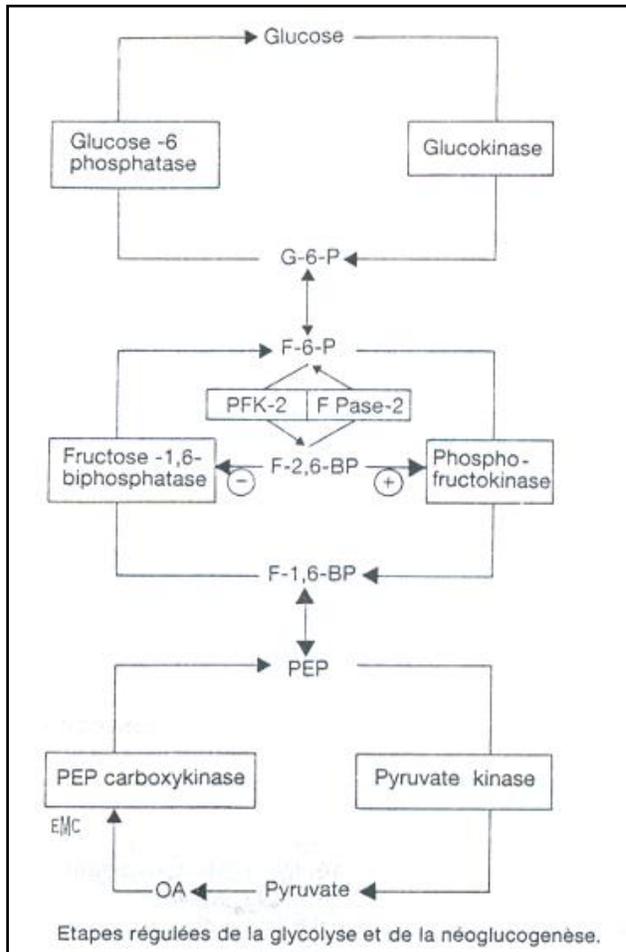
Le glucose, molécule polaire, traverse la bicouche lipidique par diffusion facilitée grâce à des transporteurs membranaires (transporteurs de glucose ou GLUT dont cinq isoformes ont été actuellement identifiées). GLUT-4 est le principal transporteur du glucose sensible à l'insuline. Il est surtout localisé au niveau des cellules musculaires squelettiques et des adipocytes. GLUT -4 diffère des autres transporteurs car 90 % de l'ensemble de ces transporteurs est séquestré à l'intérieur de la cellule en l'absence d'insuline. Par contre, en présence d'insuline, il existe une translocation de GLUT-4 depuis les vésicules de stockage intracellulaire vers la membrane plasmique. *Ainsi, l'insuline active le transport du glucose dans le muscle (et le tissu adipeux) en favorisant le recrutement sur la membrane plasmique de son transporteur spécifique: GLUT-4.* En d'autres termes, l'insuline augmente la pénétration cellulaire du glucose.

#### - Effets sur l'utilisation du glucose

L'insuline active l'utilisation intracellulaire du glucose par la voie oxydative (glycolyse) (muscle, foie, tissu adipeux) ou non oxydative (synthèse de glycogène) (muscle et foie principalement, et de façon mineure: tissu adipeux). Elle active la glycolyse en augmentant l'activité et la quantité de plusieurs enzymes clés dont la glucokinase, la phosphofructokinase et la pyruvate kinase. Enfin, l'insuline active la synthèse de glycogène (muscle et foie) en activant le glycogène synthase.

**- Effets sur la production de glucose**

Le seul tissu capable de libérer du glucose dans la circulation générale est le foie (et à un moindre degré le rein). L'insuline diminue la production hépatique de glucose en bloquant la dégradation du glycogène. Elle inhibe aussi la



néoglucogenèse hépatique.

**1 – 4 – 2 - Métabolisme lipidique**

Dans la cellule adipeuse, l'insuline est un puissant inhibiteur de la lipolyse. De plus, c'est la seule hormone anticétogène de l'organisme.

**1 – 4 – 3 - Métabolisme protéique**

L'insuline est *anabolisante*: elle stimule la synthèse protéique et inhibe la protéolyse.

## 1 – 5 – Physiopathologie :

La destruction totale des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans induit une hyperglycémie majeure et chronique qui définit le *diabète insulino-dépendant*, car il est lié à une carence absolue en insuline. Le seul traitement pour éviter les complications aiguës (coma acido-cétosique) et chroniques de l'hyperglycémie (accumulation de glucose dans différents tissus: rétine, reins, vaisseaux, nerfs...) est l'injection d'insuline exogène, en raison d'au moins deux à trois injections sous-cutanées par jour.

On exprime les quantités d'insuline injectées en unités internationales (UI), une UI correspondant à un effet biologique sur la glycémie prédéfini.

## 2 - GLUCAGON

### 2 – 1 Biosynthèse

Le glucagon est un polypeptide formé de 29 acides aminés synthétisé dans les cellules *a* des îlots de Langerhans.

### 2 – 2 - Contrôle de la sécrétion

Le régulateur principal de la sécrétion du glucagon est le glucose. *C'est la chute de la glycémie qui stimule la sécrétion de glucagon.* Cet effet nécessite l'utilisation métabolique du glucose par la cellule *a*. L'insuline est nécessaire pour que s'exprime l'effet du glucose sur la sécrétion de glucagon. Ceci suggère que l'insuline pourrait contribuer de façon essentielle à la pénétration du glucose dans la cellule *a*.

Les acides aminés et notamment l'arginine augmentent la sécrétion de glucagon comme celle de l'insuline.

Les cellules *a* reçoivent comme les cellules  $\beta$  une innervation sympathique et parasympathique. Le parasympathique stimule la sécrétion de glucagon. La noradrénaline libérée par les fibres sympathiques et les catécholamines circulantes ont aussi un effet stimulant qui passe par les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques.

L'existence de facteurs capables de réguler la sécrétion de glucagon ne doit pas masquer le fait que contrairement à l'insulinémie qui augmente de façon très importante par rapport à son niveau basal lors des repas, la glucagonémie varie très peu au cours de la journée dans les conditions physiologiques normales.

### 2 – 3 - Action

### **2 – 3 – 1 - Métabolisme du glucose :**

Le glucagon est une hormone *hyperglycémiant*e. Il exerce cet effet sur le foie en augmentant la production hépatique de glucose (activation de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse). A côté de cet effet hyperglycémiant, il faut rappeler l'effet insulino-sécréteur du glucagon: c'est un puissant stimulus de la sécrétion d'insuline.

Le glucagon est sécrété en réponse à toute hypoglycémie. Inversement, toute hyperglycémie annule la sécrétion de glucagon.

### **2 – 3 – 2 - Métabolisme lipidique**

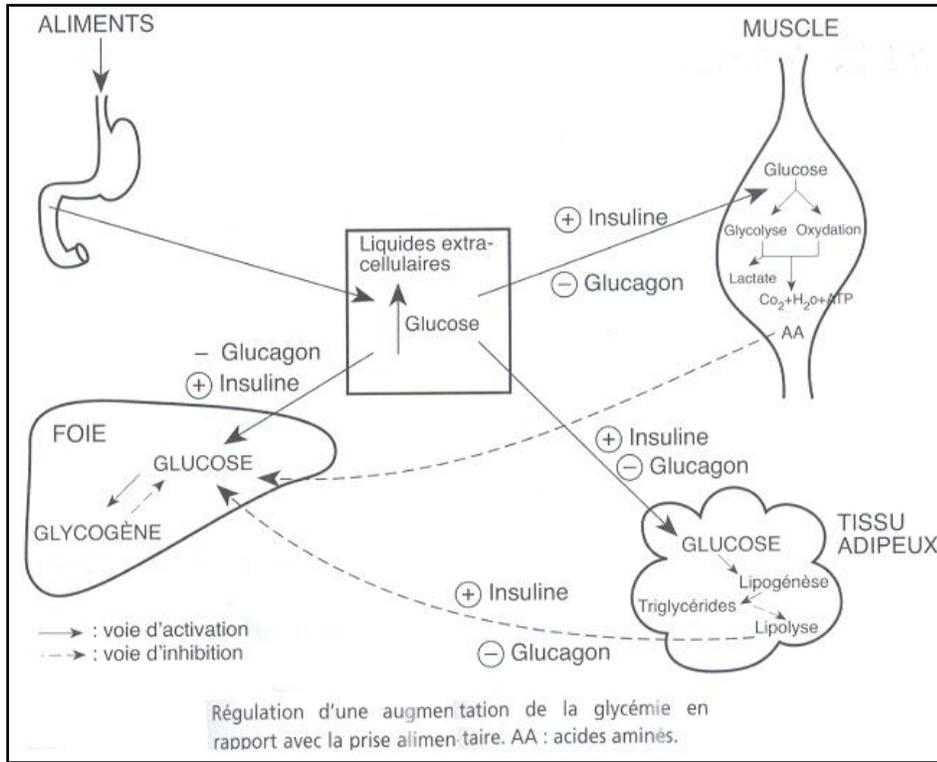
Le glucagon a un effet *lipolytique*.

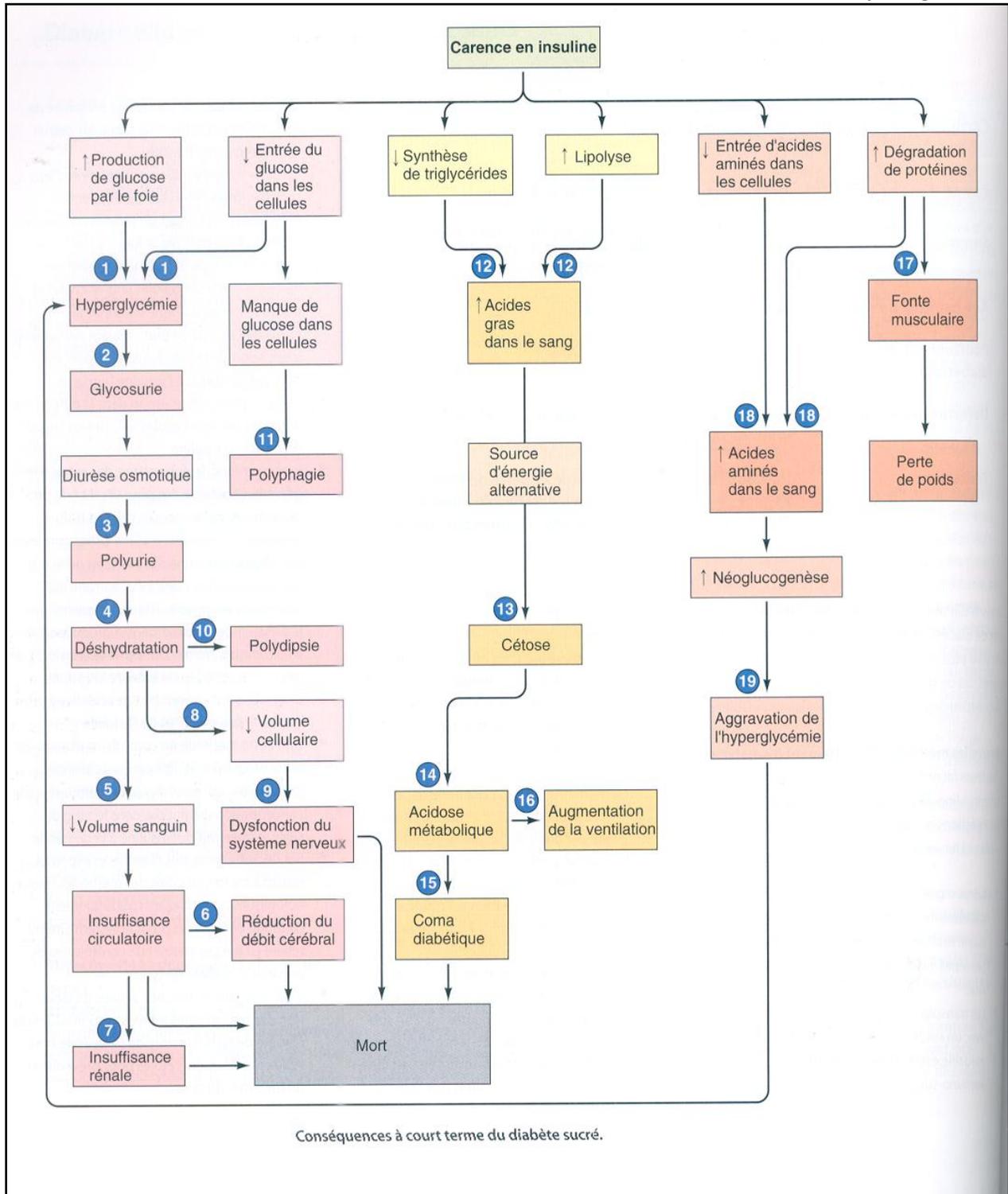
### **2 – 3 – 3 - Métabolisme protéique**

Le glucagon n'a pas d'effet sur le métabolisme protéique.

Même si l'insuline et le glucagon ont un effet opposé sur la glycémie, c'est surtout le rapport insuline/glucagon qui contrôle le métabolisme glucidique (plutôt que les seules variations de l'insulinémie ou de la glucagonémie).

L'insuline est la seule hormone hypoglycémiant de l'organisme alors qu'il existe plusieurs hormones hyperglycémiantes. Quand la glycémie baisse, la première ligne de défense est la diminution de l'insulinémie et le glucagon est la première hormone de la contre-régulation qui est augmentée. Si l'hypoglycémie progresse l'adrénaline est sécrétée. *Ainsi, l'insuline, le glucagon et l'adrénaline ont un rôle primordial dans la hiérarchie de la glucorégulation.* La GH et le cortisol ne seront sécrétés, dans un second temps, que dans le cas d'une hypoglycémie prolongée.





Contrôle hormonal du métabolisme en résumé

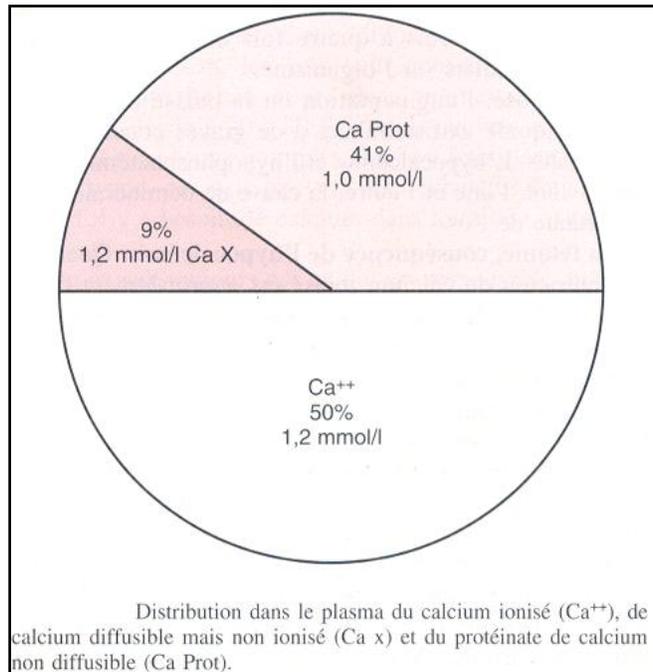
HORMONE	PRINCIPAUX EFFETS MÉTABOLIQUES				CONTRÔLE DE LA SÉCRÉTION	
	Effet sur le glucose du sang	Effet sur les acides gras du sang	Effet sur les acides aminés du sang	Effet sur les protéines musculaires	Principal stimulus de la sécrétion	Principal rôle dans le métabolisme
<b>Insuline</b>	↓	↓	↓	↑	↑ Glucose dans le sang	Rôle fondamental pour la régulation du métabolisme postprandial et du jeûne
<b>Glucagon</b>	↑	↑	Pas d'effet	Pas d'effet	↓ Glucose dans le sang	Régulation du métabolisme postprandial et en liaison avec l'insuline du jeûne
<b>Adrénaline</b>	↑	↑	Pas d'effet	Pas d'effet	Stimulation sympathique au cours du stress	Approvisionnement en énergie en cas d'urgence
<b>Cortisol</b>	↑	↑	↑	↓	Situation stressante	Mobilisation de « combustibles » et matériaux de base des synthèses au cours du stress
<b>Hormone somatotrope</b>	↑	↑	↓	↑	Sommeil profond Situation stressante Exercice ↓ Glucose	Normalement peu de rôle dans le métabolisme ; mobilisation de « combustibles » et économie de glucose au cours de situations épuisantes

↑ = augmentation  
↓ = diminution

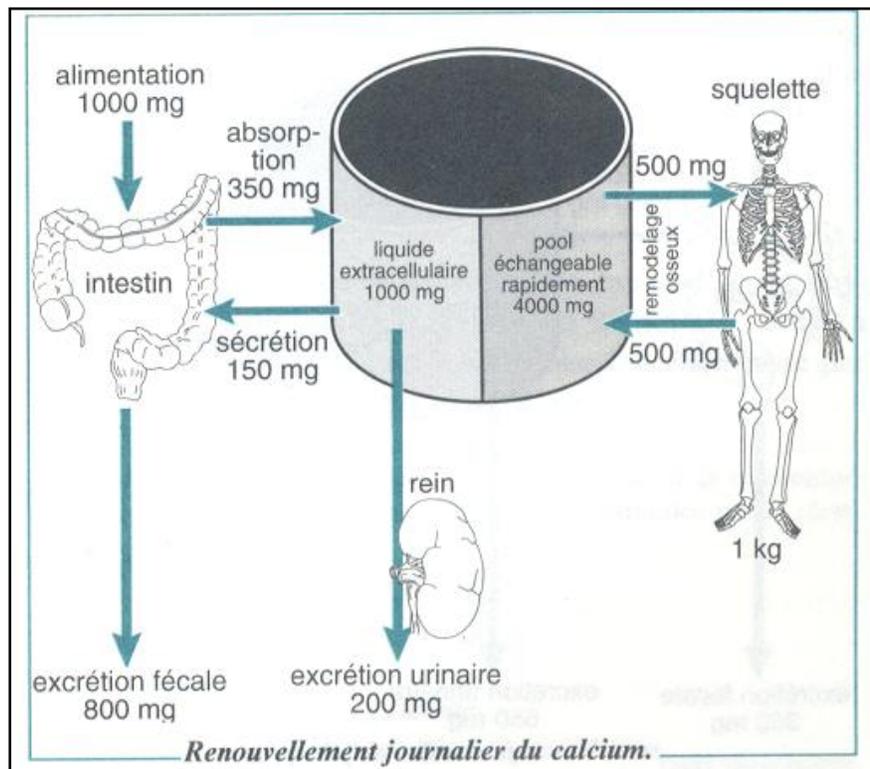
# METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

## 1 - RESERVES PHOSPHO-CALCIQUES

Le calcium et le phosphore sont les constituants principaux de l'os et représentent 65 % de la masse osseuse. La plus importante part du calcium (99 % de la masse calcique totale) est séquestrée dans le squelette, en association avec des phosphates sous forme de cristaux d'hydroxyapatite intégrés dans les réseaux d'une trame de collagène. Le pourcentage restant de la masse calcique (1 % de la masse calcique totale) se répartit pour une part quantitativement faible (0,9 % de la masse calcique totale), mais d'une



importance physiologique considérable, en intracellulaire (membranes, infrastructures cellulaires, protéines porteuses du cytosol) et pour 0,1% de la masse calcique totale dans les liquides extracellulaires. De plus, dans le sang, 50 % du calcium circule sous forme liée à des protéines, principalement l'albumine et des globulines. Le



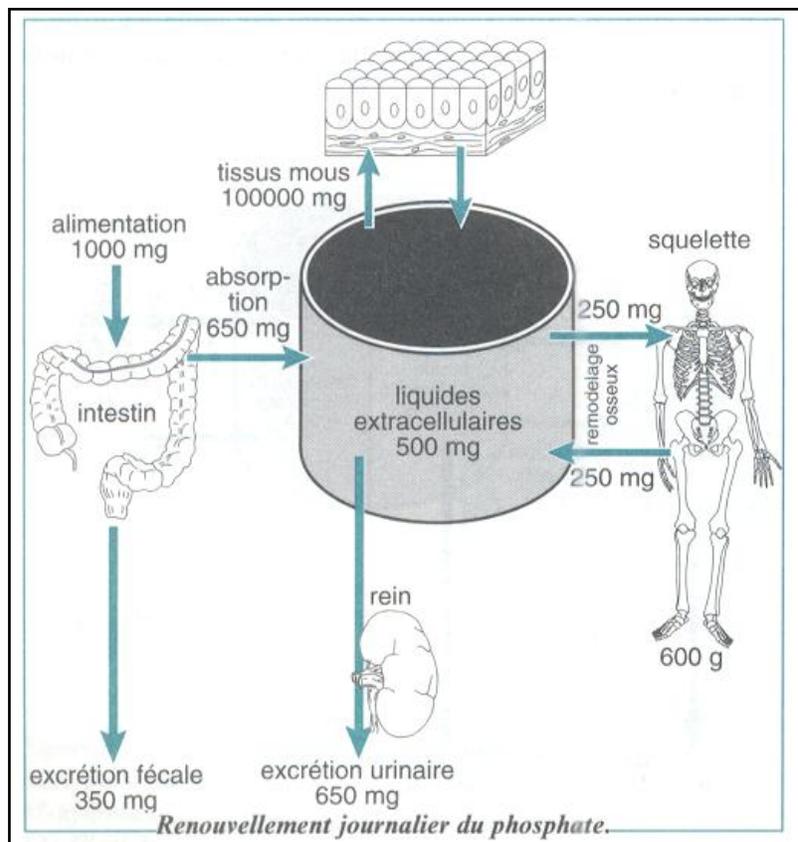
calcium ionisé (ou calcium libre, non lié à une protéine porteuse) représente la fraction biologiquement active, pouvant diffuser dans l'ensemble des liquides extracellulaires. Sa concentration plasmatique est en moyenne à 1,2 mmol/L (50 mg/L) (*à peine un millième du calcium total de l'organisme*). C'est la concentration du calcium ionisé qui est soumise à régulation.

Au total, le calcium a deux fonctions dans l'organisme: c'est un élément essentiel du squelette osseux et c'est aussi un messager essentiel du fonctionnement cellulaire.

Pour maintenir le bon équilibre calcique, il faut que les entrées du calcium compensent les sorties. L'apport alimentaire quotidien est de l'ordre de 1 g de calcium dont 30 % sont absorbés au

niveau digestif (le reste est éliminé dans les selles). L'excrétion se fait à raison de 200 mg dans les urines et 100 mg dans l'intestin. Le remodelage osseux mobilise 500 mg de calcium par jour (entrées et sorties de calcium depuis le pool osseux).

Le *phosphate* est plus largement distribué dans les tissus extra-osseux que le calcium; 85 % du phosphate de l'organisme est séquestré dans le squelette osseux et le reste est localisé, sous forme organique ou



inorganique, dans les compartiments intra et extracellulaires. Dans le sang, le phosphate inorganique est présent à une concentration de 1 mmol/L (30 mg/L) et existe pratiquement entièrement sous forme ionisée.

Le phosphate inorganique, en dehors de la réserve osseuse, diffuse lui aussi dans tout l'organisme et participe de façon importante à divers processus.

La constance de la concentration de calcium plasmatique implique une régulation. Le contrôle de la concentration de phosphate dans le sang est moins strict que celui du calcium. Les contrôles hormonaux sont exercés par la PTH, la calcitonine et la vitamine D au niveau de l'os, de l'intestin et du rein. De plus, le maintien de cet équilibre calcique nécessite un contrôle par le calcium lui-même de la production de PTH et de la production rénale de vitamine D. Ce contrôle s'effectue grâce à l'activation d'un récepteur spécifique du calcium, présent au niveau des cellules parathyroïdiennes, des cellules rénales et des cellules C de la thyroïde.

## **2 - HORMONE PARATHYROÏDIENNE**

L'hormone parathyroïdienne ou PTH est une hormone hypercalcémiant et hypophosphorémiant. Sa sécrétion est stimulée par la diminution de concentration du calcium ionisé ( $\text{Ca}^{2+}$ ) sanguin.

### **2 – 1 - Biosynthèse et sécrétion de la PTH**

La PTH est sécrétée par les glandes parathyroïdes, petites formations glandulaires réparties dans l'épaisseur des quatre extrémités des lobes thyroïdiens dont elles sont anatomiquement, histologiquement et fonctionnellement disjointes. Leur poids total est de 130 mg.

#### **2 – 1 – 1 - Structure et sécrétion**

La PTH est une hormone polypeptidique de 84 acides aminés (9kDa) «< PTH intacte >>), dont les 34 premiers acides aminés de l'extrémité N-terminale constituent la séquence supportant l'activité biologique de la molécule. La PTH est sécrétée par un processus d'exocytose en réponse à toute hypocalcémie dans le sang perfusant les parathyroïdes.

#### **2 – 1 – 2 - Circulation et métabolisme**

La PTH circule dans le sang sous forme libre, non liée à une protéine. La demi-vie de la PTH intacte est de 2 minutes dans la circulation périphérique car elle est très rapidement dégradée par le foie (70 %) et par les reins (20 %) par protéolyse.

### **2 – 2 -Mécanismes d'action de la PTH**

#### **2 – 2 – 1 - Action au niveau cellulaire**

La PTH intervient sur les tissus cibles en agissant sur des récepteurs spécifiques membranaires, et par l'intermédiaire des Gs activant des systèmes adénylate cyclase-AMPC.

#### **2 – 2 – 2 - Action au niveau de l'organisme entier**

La PTH est hypercalcémiante et hypophosphorémiante.

#### **- Action sur l'os**

La PTH stimule surtout l'ostéolyse en augmentant l'activité et le nombre des ostéoclastes (résorption osseuse avec libération de calcium, phosphates, magnésium). *Les ostéoclastes sont les seules cellules osseuses capables de libérer du calcium depuis la trame osseuse vers la circulation générale.*

#### **- Action sur le rein**

La PTH augmente la réabsorption du calcium par le tubule distal et inhibe la réabsorption du phosphate par le tubule proximal.

Enfin, la PTH augmente la synthèse rénale (tube proximal) de 1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>, cette dernière augmentant à son tour la réabsorption de calcium par l'intestin.

#### **- Action sur l'absorption intestinale du calcium**

La PTH augmente l'absorption intestinale du calcium mais de façon indirecte, en stimulant la synthèse de la vitamine D (qui stimule l'absorption intestinale de Ca<sup>2+</sup>).

### **2 – 3 - Contrôle de la sécrétion de PTH**

La mise en jeu de la sécrétion parathyroïdienne dépend directement de la fraction ionisée de la calcémie (Ca<sup>2+</sup>), les incidences propres de la phosphorémie sur la sécrétion de PTH restant nulles. Ce contrôle par le calcium ionisé s'exerce de façon particulièrement étroite aux abords de la zone physiologique des valeurs de calcémie ionisée, soit 1,15 à 1,30 mmol/L.

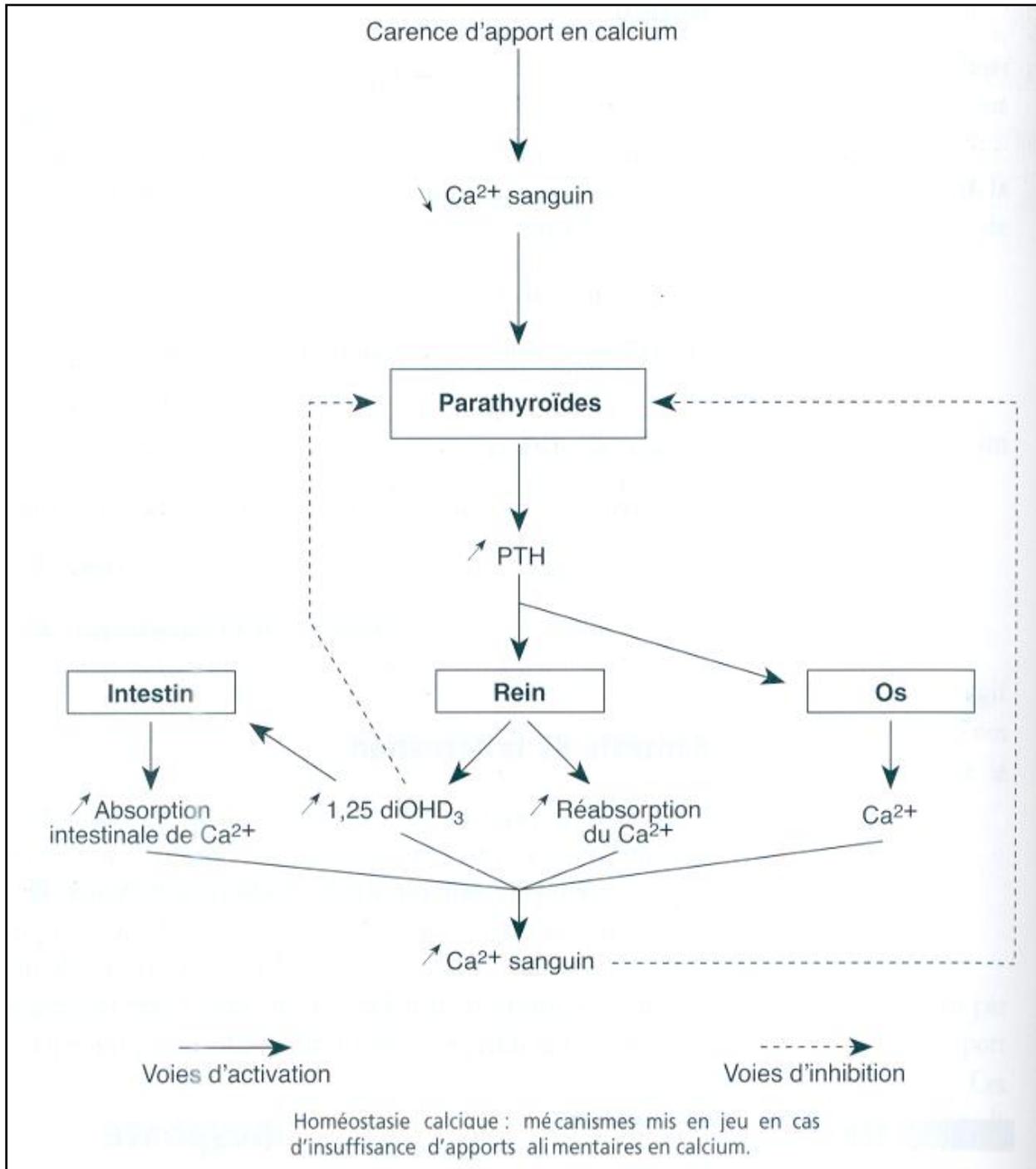
De façon générale, toute hypocalcémie dans le sang perfusant les parathyroïdes provoque une libération de PTH, ce qui tend à normaliser la calcémie. Toute augmentation de la calcémie conduit à une diminution de la sécrétion de PTH. Le contrôle de la sécrétion de PTH est donc totalement indépendant de l'antéhypophyse et du système nerveux central.

### **2 – 4 – Physiopathologie :**

L'hypoparathyroïdie s'accompagne d'une hypocalcémie dont les signes cliniques sont l'hyperexcitabilité neuromusculaire qui peut aboutir à la crise de tétanie (contractures généralisées ou localisées).

À l'inverse, l'hyperparathyroïdie s'accompagne d'une hypercalcémie (avec hypophosphorémie) qui se traduit sur le plan clinique surtout par un syndrome polyuro-polydipsique (polyurie osmotique liée à l'augmentation de la fraction de calcium filtrée du fait de l'importance de

*l'hypercalcémie*) et des douleurs et des déformations osseuses liées à la résorption osseuse excessive.



### 3 – VITAMINE D

La vitamine D joue un rôle majeur sur le maintien de la calcémie en augmentant l'absorption intestinale du calcium. Elle est indispensable au métabolisme calcique.

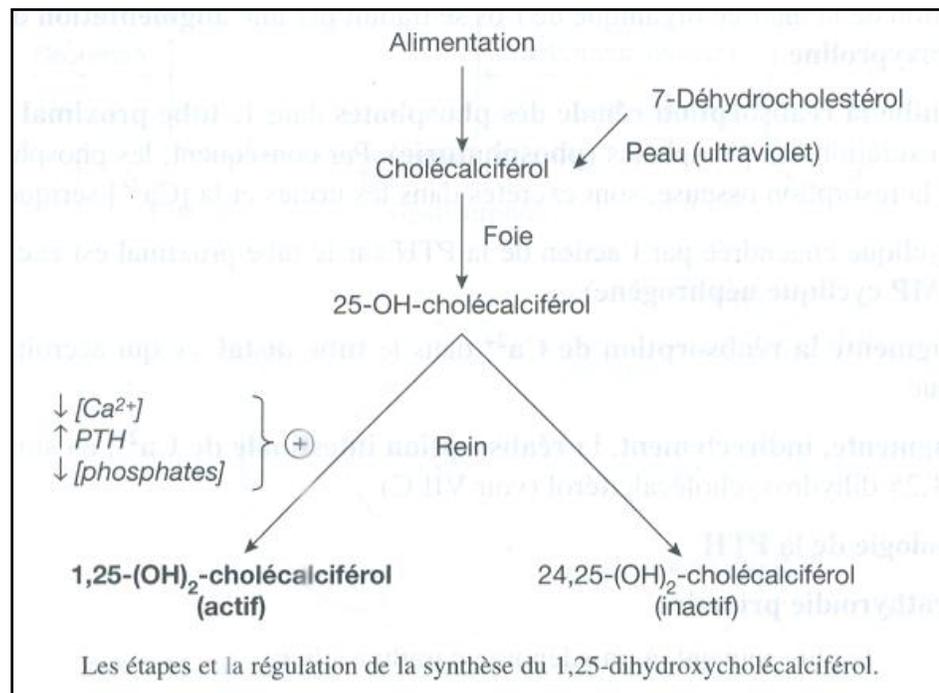
### 3 – 1- Biosynthèse et sécrétion

La vitamine D n'est pas une vraie vitamine, puisque sa supplémentation nutritionnelle n'est pas indispensable quand les sujets sont exposés à un ensoleillement suffisant. La vitamine D est une hormone (elle est produite dans la peau exposée au soleil puis libérée dans le sang pour agir à distance de son lieu de production). Tout commence avec le *cholestérol*, dans les couches profondes du derme. Sous l'effet des *rayons ultra-violets*, le cholestérol est converti en cholécalciférol (vitamine D3). L'alimentation (poisson, foie) peut apporter de la vitamine D3. L'apport recommandé est de 10 mg/j ; cet apport alimentaire est essentiel dans les pays où l'ensoleillement est rare.

Pour agir, la vitamine D3 doit être hydroxylée. Elle l'est en deux étapes:

-une 25 hydroxylation au niveau du foie (le composé obtenu est déjà une préhormone, stockable dans le muscle et le tissu adipeux; c'est aussi la forme la plus utilisée en thérapeutique) ;

-puis une un-alpha hydroxylation dans les mitochondries du rein produisant la 1,25 dihydroxyvitamine D3, dite vitamine D; c'est le produit terminal de synthèse; sa demi-vie est approximativement de 6 à 8 heures.



La un-alpha hydroxylation est stimulée dans les situations de carence en calcium ou en phosphates, par la PTH mais aussi par la GH et la prolactine.

### 3 – 2- Action

#### 3 – 2 – 1- Au niveau cellulaire

Comme tous les stéroïdes, la vitamine D se lie à un récepteur nucléaire et interagit avec une séquence spécifique du génome pour moduler la transcription de gènes spécifiques, en particulier ceux codant pour les calbindines (protéines liant le calcium).

### **3 – 2 – 2 - Au niveau de l'organisme entier**

#### **- Absorption digestive du calcium**

L'action principale de la vitamine D est de stimuler l'absorption du calcium par l'intestin (stimulation de l'entrée du calcium dans l'entérocyte, de son transport dans l'entérocyte et de son transfert le long de la membrane baso-latérale). Ces actions sont liées principalement à l'augmentation de synthèse d'une série de protéines liant le calcium.

#### **- Action sur l'os**

Au niveau de l'os, la vitamine D exerce une double action: *permissive* en activant l'action de la PTH sur les ostéoclastes (d'où résorption osseuse), et *directe* en permettant l'utilisation sur place du calcium pour la reminéralisation de l'os nouveau. En d'autres termes, la minéralisation de l'os dépend aussi étroitement de la vitamine D.

### **3 – 3 – Physiopathologie :**

En l'absence de vitamine D apparaît une hypocalcémie avec hypocalciurie et minéralisation insuffisante du squelette, principalement au niveau des zones de croissance osseuse, ce qui donne le tableau de *rachitisme* (vitamine D = vitamine antirachitique) chez l'enfant et d'ostéomalacie chez l'adulte.

## **4 - CALCITONINE**

### **4 – 1 - Biosynthèse et sécrétion**

La calcitonine est sécrétée par les cellules C, parafolliculaires, de la glande thyroïde. Ces cellules ont pour origine embryologique la *crête neurale*. Les cellules C sont disséminées en amas dans le stroma du corps thyroïdien, mais dépourvues de toute relation tant avec les vésicules thyroïdiennes qu'avec les parathyroïdes, Elles représentent 0.1 % des cellules épithéliales thyroïdiennes.

La calcitonine est une hormone peptidique (32 acides aminés). Sa demi-vie est de une heure. Elle est essentiellement dégradée par le rein.

### **4 – 2 - Action**

La calcitonine est une hormone hypocalcémisante, s'opposant aux situations d'hypercalcémie et de résorption osseuse excessive. Son action est rapide (elle amortit à court terme les augmentations de la calcémie). Par contre, en cas d'hypersécrétion prolongée, on observe un échappement à l'effet hypocalcémiant de la calcitonine.

#### **4 – 2 – 1 - Au niveau cellulaire**

Les cellules cibles de la calcitonine possèdent un récepteur membranaire à la calcitonine.

#### **4 – 2 – 2 - Au niveau de l'os**

Au niveau de l'os, elle inhibe l'activité ostéoclastique donc la résorption osseuse.

#### **4 – 2 – 3 - Au niveau des reins**

La calcitonine augmente l'excrétion de phosphates, du calcium et du sodium.

*La calcitonine n'a pas d'action au niveau de l'intestin.*

#### **4 – 3 - Contrôle de la sécrétion**

C'est la concentration de calcium ionisé ( $Ca^{2+}$ ) dans le sang perfusant le corps thyroïde qui met en jeu et contrôle la sécrétion. Toute hypercalcémie implique une hypersécrétion de calcitonine. Toutefois, la présence de la calcitonine n'est pas nécessaire à la régulation de la calcémie chez l'adulte. L'importance physiologique de la calcitonine est discutée. En effet, l'ablation totale de la thyroïde et donc des cellules C n'implique pas d'hypercalcémie. Un excès important de calcitonine, par exemple en cas d'hypersécrétion tumorale, n'implique pas d'hypocalcémie.

### **5 – METABOLISME DU CALCIUM ET DU PHOSPHATE**

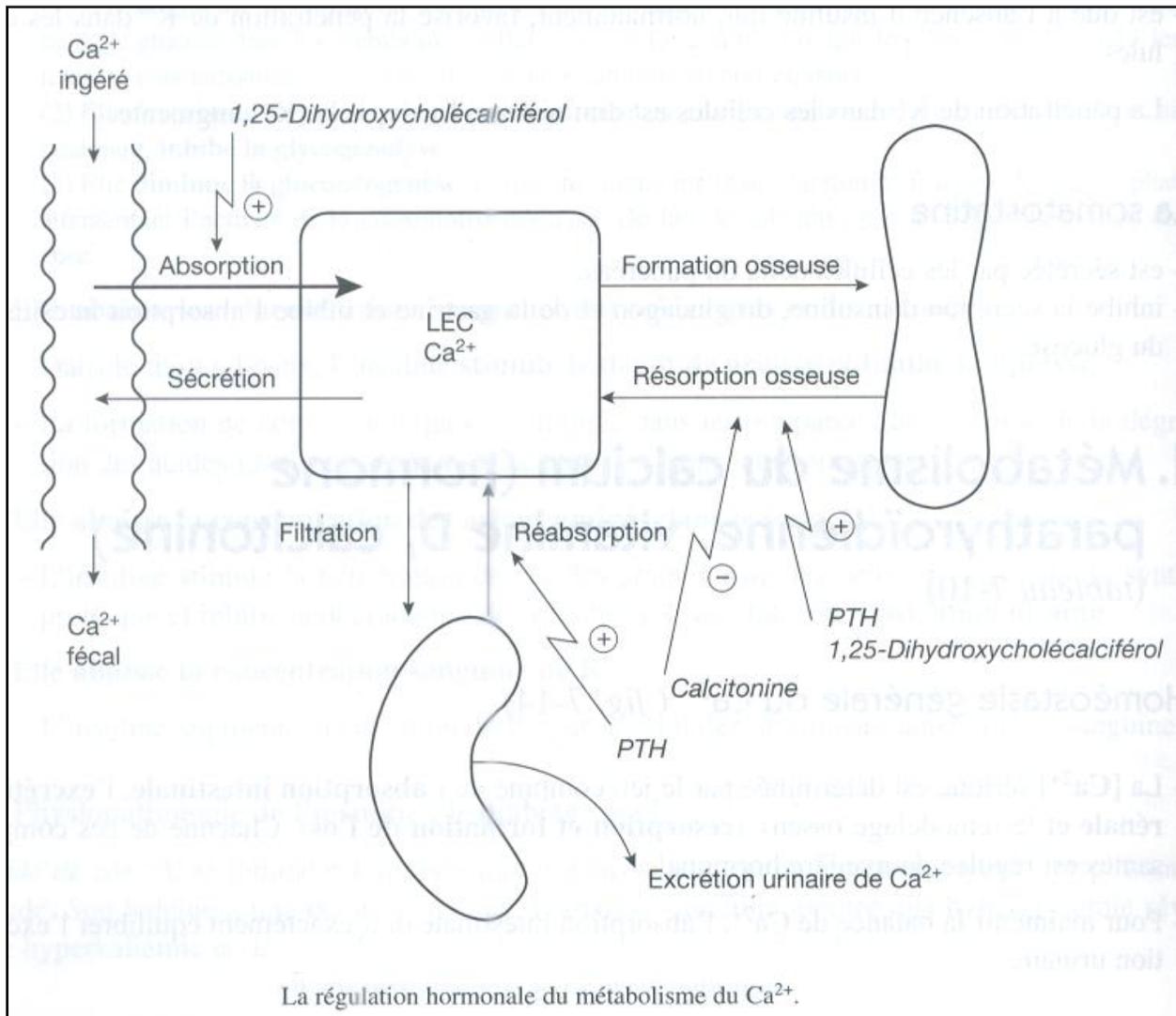
Les mécanismes impliqués dans l'homéostasie phospho-calcique peuvent être illustrés à travers l'exemple de l'insuffisance d'apports alimentaires en calcium.

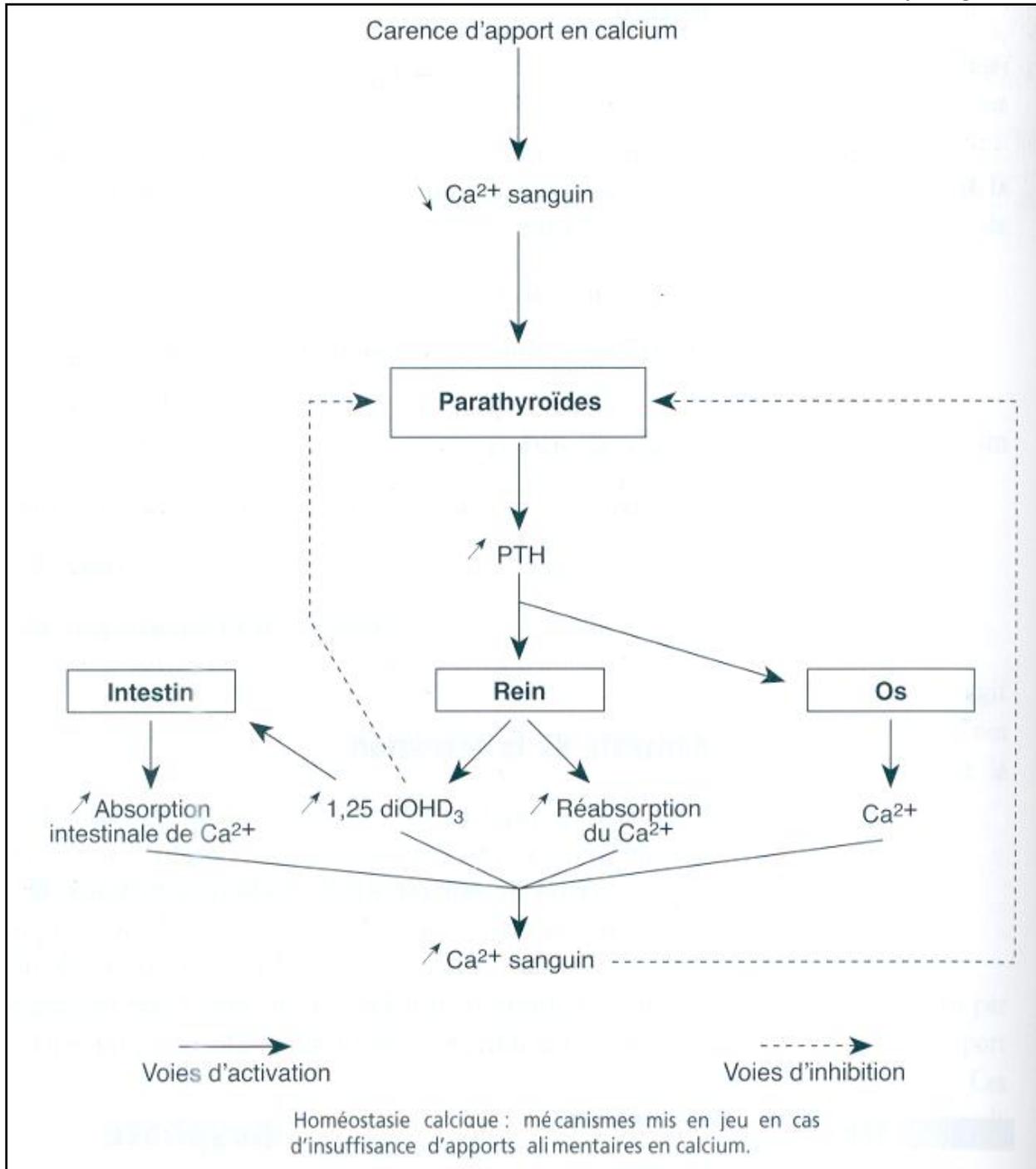
Cette insuffisance d'apport, si elle n'est pas corrigée, conduit à une diminution des concentrations plasmatiques de  $Ca^{2+}$ , activant la sécrétion de PTH, ce qui augmente la synthèse de 1,25 diOH.D3 par le tube proximal des reins. Et la vitamine 1,25 diOH D3 agit directement sur les entérocytes en augmentant l'absorption du calcium.

L'augmentation de l'absorption du calcium est la réponse homéostatique la plus importante à une insuffisance d'apports alimentaires en calcium. Mais d'autres éléments limitent l'impact de ce stress. La réabsorption tubulaire rénale du calcium est augmentée par la PTH et 15 % de la privation de calcium alimentaire est compensée par la libération de calcium depuis l'os en réponse à la PTH. Enfin, pour éviter qu'une sécrétion non contrôlée de PTH conduise à une

résorption osseuse excessive et à une hypophosphatémie sévère, le calcium va inhiber la sécrétion de PTH et la vitamine D va directement inhiber la synthèse de PTH.

Au total, les sujets privés d'apports calciques alimentaires vont maintenir une calcémie et une phosphatémie normales, au prix d'une augmentation de l'absorption intestinale du calcium, d'une augmentation de la résorption osseuse et d'une ostéopénie progressive, d'une augmentation de la réabsorption tubulaire de calcium, d'une faible excrétion urinaire de calcium et de concentrations augmentées de PTH et de 1,25 diOH D3.





# GONADES

## A - OVAIRES

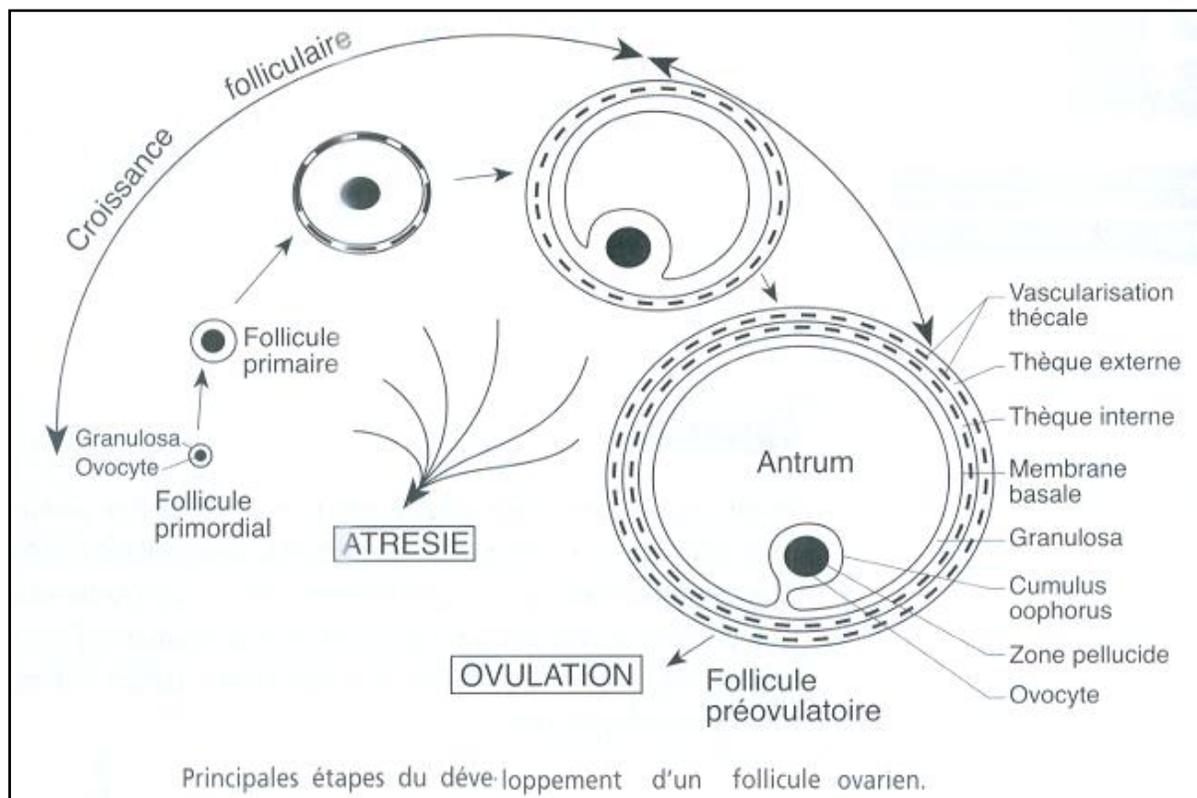
L'ovaire a une double fonction: exocrine et endocrine. Cette double fonction est établie à partir de la puberté jusqu'à la ménopause, de façon cyclique (28 jours), sous contrôle hypothalamo-hypophysaire avec rétrocontrôle de l'ovaire sur l'hypophyse.

La fonction exocrine assure la maturation et l'émission cyclique du gamète femelle: l'ovocyte. La fonction endocrine permet l'imprégnation hormonale de l'appareil reproducteur, nécessaire à la fécondation de l'ovocyte et à l'implantation de l'oeuf fécondé.

### 1 – PHYSIOLOGIE DE LA FONCTION OVARIENNE

#### 1 – 1 – Fonction exocrine

La fonction exocrine de l'ovaire aboutit à l'émission de la cellule germinale en vue de la fécondation. Plusieurs phases sont nécessaires.



#### 1 – 1 – 1 - Phase folliculaire

D'une durée de 12 à 16 jours, elle est marquée par la maturation d'un follicule ovarien sélectionnable qui est destiné à devenir le follicule ovulatoire. Cette phase de croissance folliculaire comporte plusieurs séquences:

- **Recrutement (ou initiation)** C'est le procédé de sélection qui détermine que quelques follicules primordiaux (400 à 500) parmi les quelques milliers existant au moment de la puberté (400000), vont croître au commencement de chaque cycle. En d'autres termes, plusieurs follicules primordiaux quittent le pool des follicules quiescents et débutent leur développement. La transformation du follicule primordial en *follicule secondaire* (possédant plusieurs couches de cellules de la granulosa) s'effectue dans un délai de plusieurs mois.

#### - **Sélection**

Un seul de ces follicules devient l'élu, destiné à la maturation et à l'ovulation tandis que les autres follicules recrutés deviennent atreétiques. Ce follicule sélectionné subit de nombreuses modifications. D'abord, tout autour de l'ovocyte, les cellules granuleuses prolifèrent et se disposent en plusieurs assises, formant la granulosa. *Le follicule dit de De Graaf* s'entoure d'une membrane à sa périphérie, et le tissu conjonctif ovarien se différencie en deux couches: la thèque interne et la thèque externe. À l'intérieur du follicule, une cavité liquide apparaît. Ainsi, au cours de la maturation pré-ovulatoire, la taille du follicule destiné à ovuler passe de  $6,9 \pm 0,5$  mm en phase folliculaire précoce à  $18,8 \pm 0,5$  mm en phase folliculaire tardive. Cette augmentation de taille est liée à l'accumulation de liquide folliculaire dans l'antrum et à la prolifération des cellules de la granulosa dont le nombre au début de la phase folliculaire est compris entre 2 et 5 millions et entre 50 et 100 millions au moment de l'ovulation.

#### - **Dominance**

Le follicule pré-ovulatoire est appelé dominant. Le concept de dominance repose sur le fait qu'en présence d'un follicule pré-ovulatoire, les autres follicules sélectionnables n'arrivent pas à se développer.

Une trentaine d'heures seulement avant son expulsion, l'ovocyte termine sa maturation qui se trouvait bloquée depuis la fin de la vie fœtale. Cette ultime division conduit à l'émission d'un premier globule polaire qui est expulsé et à un ovocyte de second ordre (cellule diploïde), le *gamète femelle*, qui sera ensuite éventuellement fécondé.

### **1 – 1 – 2 - Ovulation**

À mi-parcours du cycle (généralement à J14 du cycle), se produit l'ovulation qui se manifeste par la turgescence du follicule, la rupture de la paroi folliculaire et *l'expulsion de l'ovocyte* hors de la masse folliculaire. La rupture du follicule est due à l'apparition d'une activité protéolytique au niveau de la membrane basale. L'ovocyte est capté par le pavillon puis orienté vers la trompe dans laquelle se produira une éventuelle fécondation. Ensuite, les éléments restants du follicule sont profondément remaniés.

### **1 – 1 –3 - Phase lutéale**

Le *corps jaune* est formé juste au moment de la rupture du follicule ovulatoire mature. Le corps jaune résulte du plissement de la paroi folliculaire après expulsion de l'ovocyte. Puis, il y a envahissement vasculaire des cellules de la granulosa lutéinisées par des capillaires provenant de la thèque interne, conduisant à une hypertrophie des cellules granuleuses qui vont se charger d'enclaves lipidiques.

En l'absence de fécondation, le corps jaune involue, après une activité moyenne de 14 à 16 jours, devient atrétique puis cicatriciel. En cas de fécondation, il s'hypertrophie et se pérennise sous la forme d'un corps gestatif. L'involution du corps jaune, en l'absence de fécondation, précède immédiatement la menstruation. Il se réduit progressivement à une cicatrice (corpus albicans) perdue dans le stroma, mais qui reste la preuve indélébile qu'il y a eu ovulation.

Durant la période d'activité génitale (allant de la puberté à la ménopause), 300 à 500 ovocytes, en moyenne, parviennent jusqu'au stade de l'ovulation, soit 0,1 % du stock ovocytaire présent à la puberté.

## **1 – 2 - Fonction endocrine**

### **1 – 2 – 1 - Classification des hormones ovariennes**

#### ***1 – 2 – 1 – 1 - Stéroïdes ovariens***

Au cours du cycle menstruel, l'ovaire secrète trois types d'hormones stéroïdiennes.

#### ***- Estrogènes***

Ce sont le 17  $\beta$  *estradiol* et l' *estrone*, tous deux en permanence interconvertibles. L'*estradiol*, dix fois plus actif que l'*estrone*, peut être considéré comme l'estrogène principal de l'ovaire. Bien que l'*estrone* soit aussi produit par l'ovaire, la principale source d'*estrone* est extra-ovarienne par conversion de l'androstènedione dans les tissus périphériques.

Dans le plasma, les estrogènes sont liés à une protéine porteuse: la SBG (*sex binding globulin*) avec une affinité toutefois moindre que celle de la testostérone, ou à l'albumine. Seule une petite fraction d'estradiol circule sous forme libre (donc active) (2 à 3 %) dans le plasma.

Les estrogènes sont éliminés dans les urines sous forme de dérivés sulfatés et glucuronidés.

#### **- Progestatifs**

Il s'agit de la pregnénolone, la progestérone et de la 17-hydroxyprogestérone (17- OHP).

C'est la progestérone qui est le principal progestatif (la 17-OHP a une faible activité biologique). Elle est élaborée par les cellules lutéales pendant la deuxième partie de cycle. La progestérone circulante peut se lier à la CBG mais du fait de la concentration élevée de cortisol, elle circule plutôt en association étroite avec l'albumine.

Le catabolisme hépatique assure une dégradation complexe, pouvant se poursuivre jusqu'à la production d'eau et de CO<sub>2</sub>.

#### **- Androgènes**

Il s'agit de l'androstènedione, de la testostérone et de la déhydroépiandrostétone : DHEA.

Ils sont synthétisés, en quantités relativement faibles, par les cellules de la thèque interne, et à un degré moindre par les cellules interstitielles du stroma ovarien. L'androstènedione est l'androgène sécrété de façon prédominante par l'ovaire: une partie est transformée en estrogènes par les cellules de la granulosa et l'autre est libérée dans le plasma. Dans les tissus périphériques, l'androstènedione peut être convertie en estrogènes ou en testostérone. (A noter que dans le plasma, les androgènes proviennent à part égale de la surrénale et de l'ovaire).

La testostérone circule dans le sang sous forme presque exclusivement liée à la SBG (90 %) alors que l'androstènedione présente une faible liaison à la SBG.

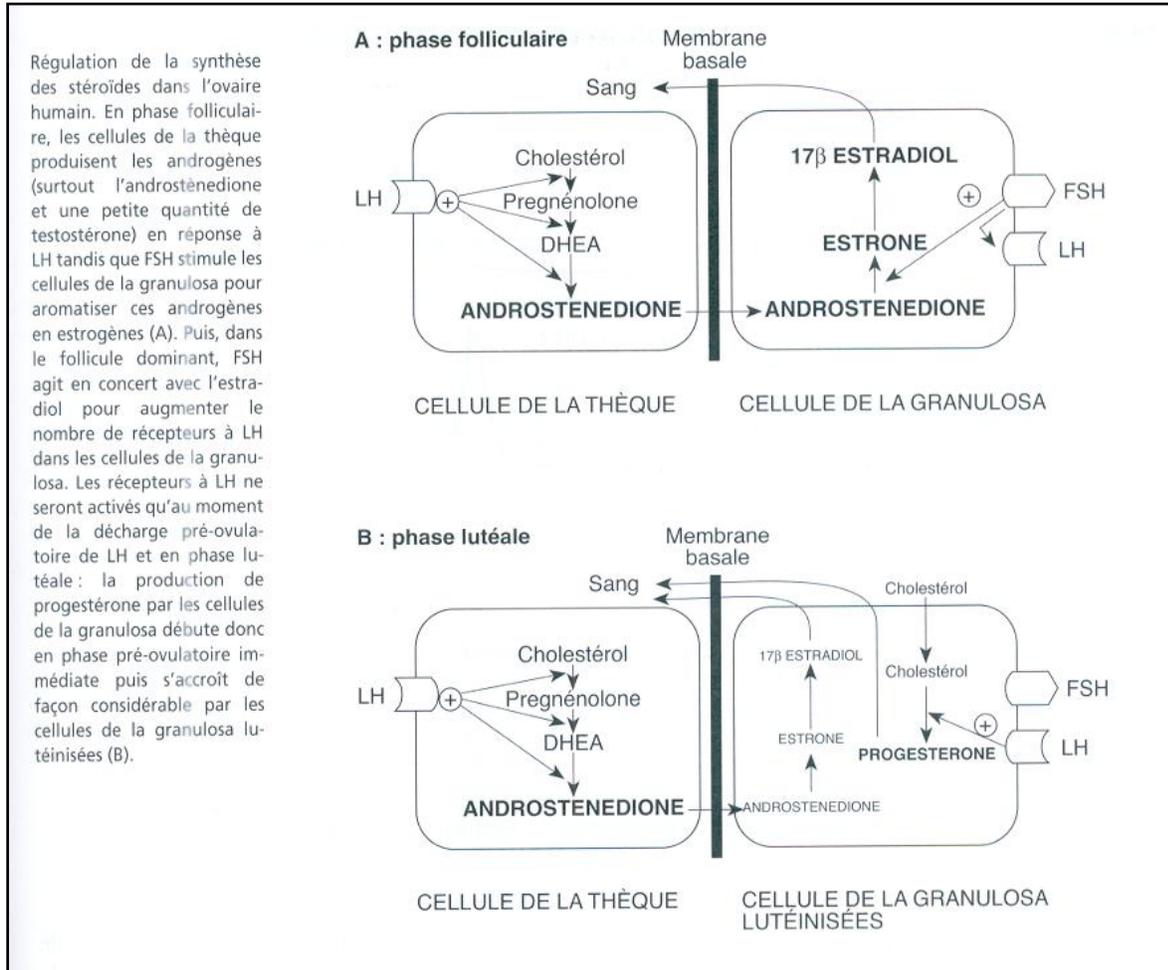
#### **1 – 2 – 1 -2 - Peptides ovariens**

En dehors des stéroïdes ovariens, l'ovaire produit des peptides qui sont impliqués dans le contrôle des fonctions de reproduction. L'inhibine est un hétérodimère formé d'une chaîne  $\alpha$  et d'une chaîne  $\beta$ A (inhibine A) ou  $\beta$ B (inhibine B), liées par des ponts disulfures.

Le rôle physiologique essentiel de l'inhibine est de diminuer la sécrétion de FSH. Mais la régulation de la FSH au cours du cycle menstruel est cependant davantage liée à l'estradiol qu'à l'inhibine.

#### **1 – 2 – 2 - Biogenèse des hormones ovariennes stéroïdiennes**

Le type de stéroïde sécrété varie en fonction du *type de cellules*, Ainsi, les cellules de la thèque et du stroma sécrètent des androgènes, les cellules de la granulosa produisent surtout des estrogènes et le corps jaune (cellules de la granulosa lutéinisées) produit principalement de la progestérone



### 1 – 3 - Cycle ovarien

La durée moyenne du cycle ovarien est de 28 jours (25 à 30 jours). La longueur du cycle est définie par la période allant du premier jour des menstruations (premier jour du cycle) jusqu'à la survenue des prochaines menstruations.

#### 1 – 3 – 1 - Contrôle hypothalamo-hypophysaire

Le fonctionnement cyclique de l'ovaire dépend du système hypothalamo-hypophysaire. La sécrétion hypophysaire de FSH et de LH est stimulée par la GnRH, hormone hypothalamique. Le caractère pulsatile de la sécrétion de GnRH (une décharge toutes les 90 minutes avec une demi-

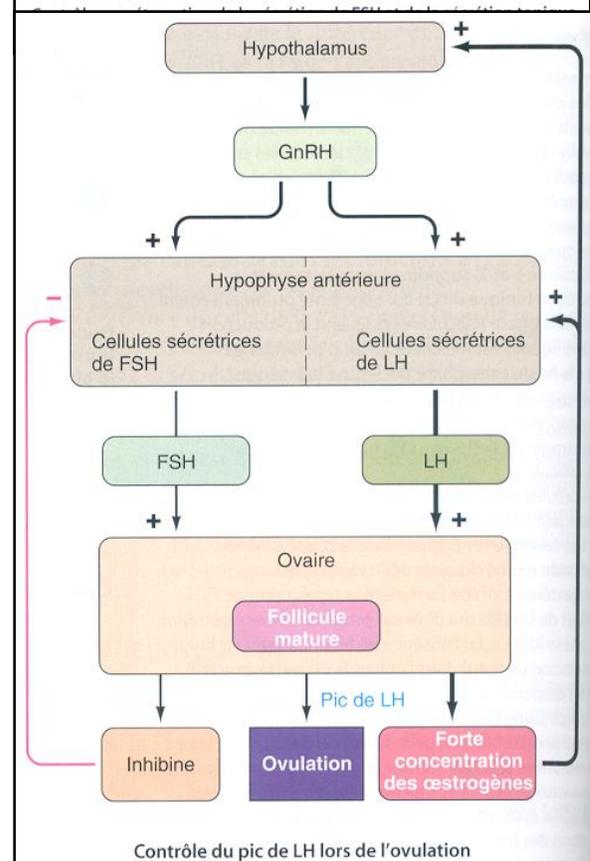
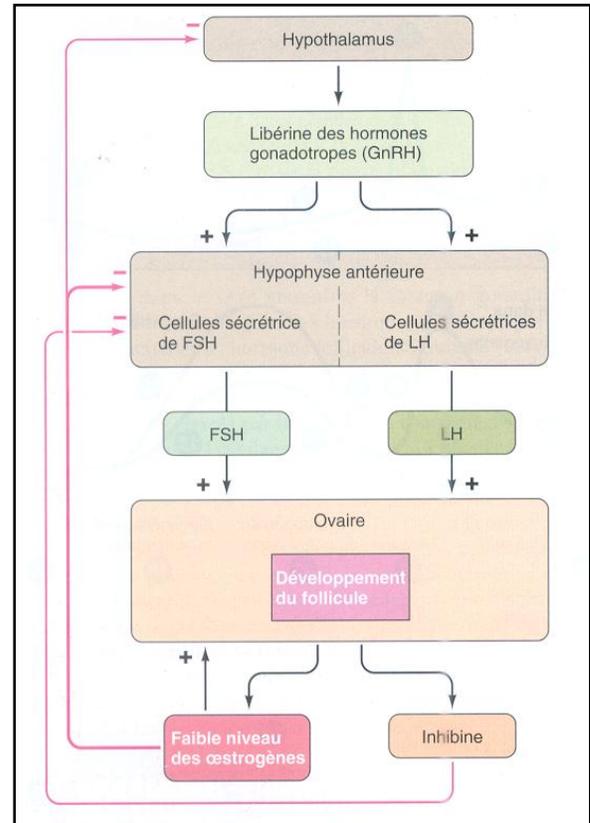
vie de 2 à 5 minutes) est indispensable à la sécrétion de FSH et de LH. En conséquence, la sécrétion de LH, et à un moindre degré celle de FSH, est aussi pulsatile.

La FSH assure la croissance d'un follicule sélectionnable en follicule pré-ovulatoire et la LH, l'expulsion de l'ovocyte mûr. Elles sont de plus indispensables à l'existence d'une stéroïdogénèse ovarienne cyclique. La FSH stimule la sécrétion d'estrogènes par la granulosa et la LH stimule la synthèse d'androgènes par les cellules de la thèque et de la progestérone par la granulosa lutéinisée (donc FSH et LH sont nécessaires à la synthèse d'estrogènes).

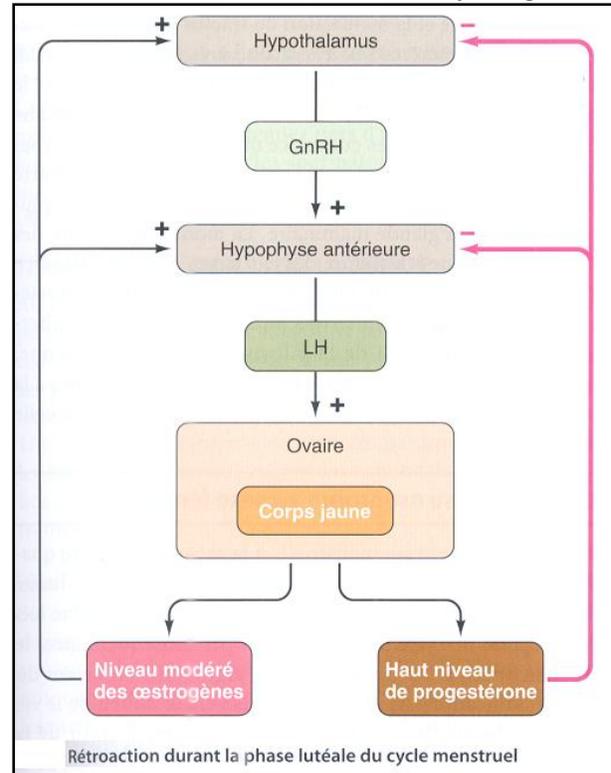
Les hormones ovariennes assurent en outre le fonctionnement cyclique de l'axe gonadotrope grâce à différents rétrocontrôles (négatifs et positifs) qui s'exercent au niveau hypothalamique et hypophysaire.

**1 – 3 – 2 - Mise en jeu des sécrétions et régulation: le cycle ovarien**

Contrairement à toutes les autres glandes endocrines, l'ovaire fonctionne de façon cyclique, les sécrétions endocrines et exocrines étant réparties de façon optimale dans le temps pour que l'ovule soit expulsé au moment où il est fécondable et que soit assurée, dès ce moment, la structure de l'endomètre la plus favorable à la nidation de l'œuf fécondé. Cette régulation fine est le résultat des échanges hormonaux qui s'établissent entre antéhypophyse et ovaire.



Sous l'action de la FSH et de la LH, un follicule se développe et élabore des quantités croissantes d'estradiol, qui agissent par rétroaction négative. Ce rétrocontrôle finit par être débordé par le développement du follicule et 4 jours avant l'ovulation, la concentration plasmatique d'estradiol devient supérieure à 200 pg/mL. Le franchissement de ce seuil module de façon très profonde la réactivité antéhypophysaire, qui répond désormais à la GnRH par une production massive de FSH et encore plus de LH. Tout se passe comme si la concentration plasmatique d'estradiol élevée exerçait un rétrocontrôle de nature positive: c'est le pic pré-ovulatoire gonadotrope (24 à 48



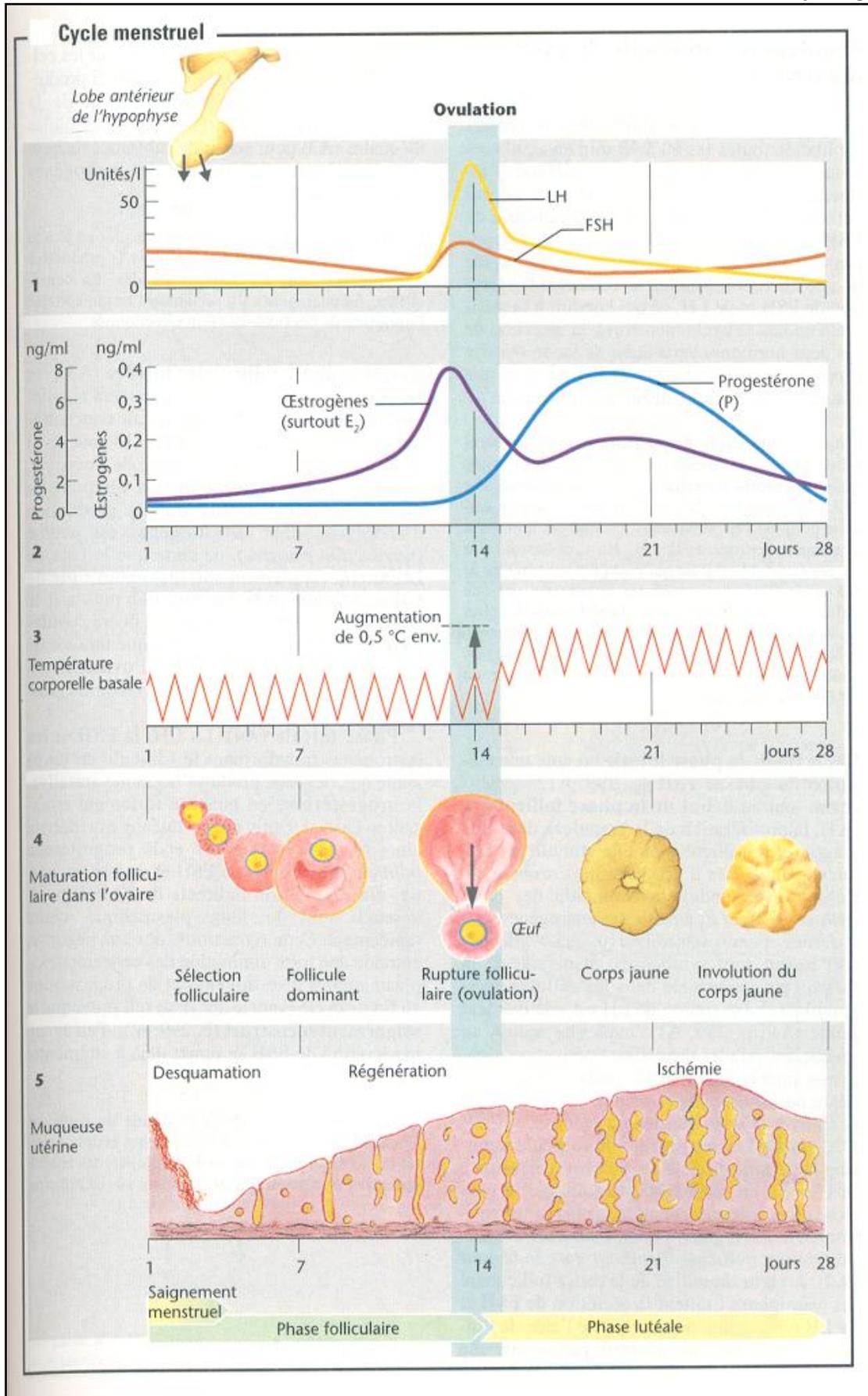
heures avant le début du pic de LH, la concentration d'estradiol double en 60 heures; c'est cette élévation précoce de l'estradiol qui est responsable du pic pré-ovulatoire de LH). Le pic pré-ovulatoire de LH a une durée globale de 48 heures. *L'ovulation* (phénomène cataclysmique aboutissant à la libération de l'ovule) survient de façon très schématique 35 à 44 heures après le début de la montée initiale de LH. Dans la trentaine d'heures précédant cette ovulation, l'ovule aura parachevé sa maturation qui restait bloquée à mi-course depuis la vie fœtale, opérant une division aboutissant à l'émission du premier globule polaire.

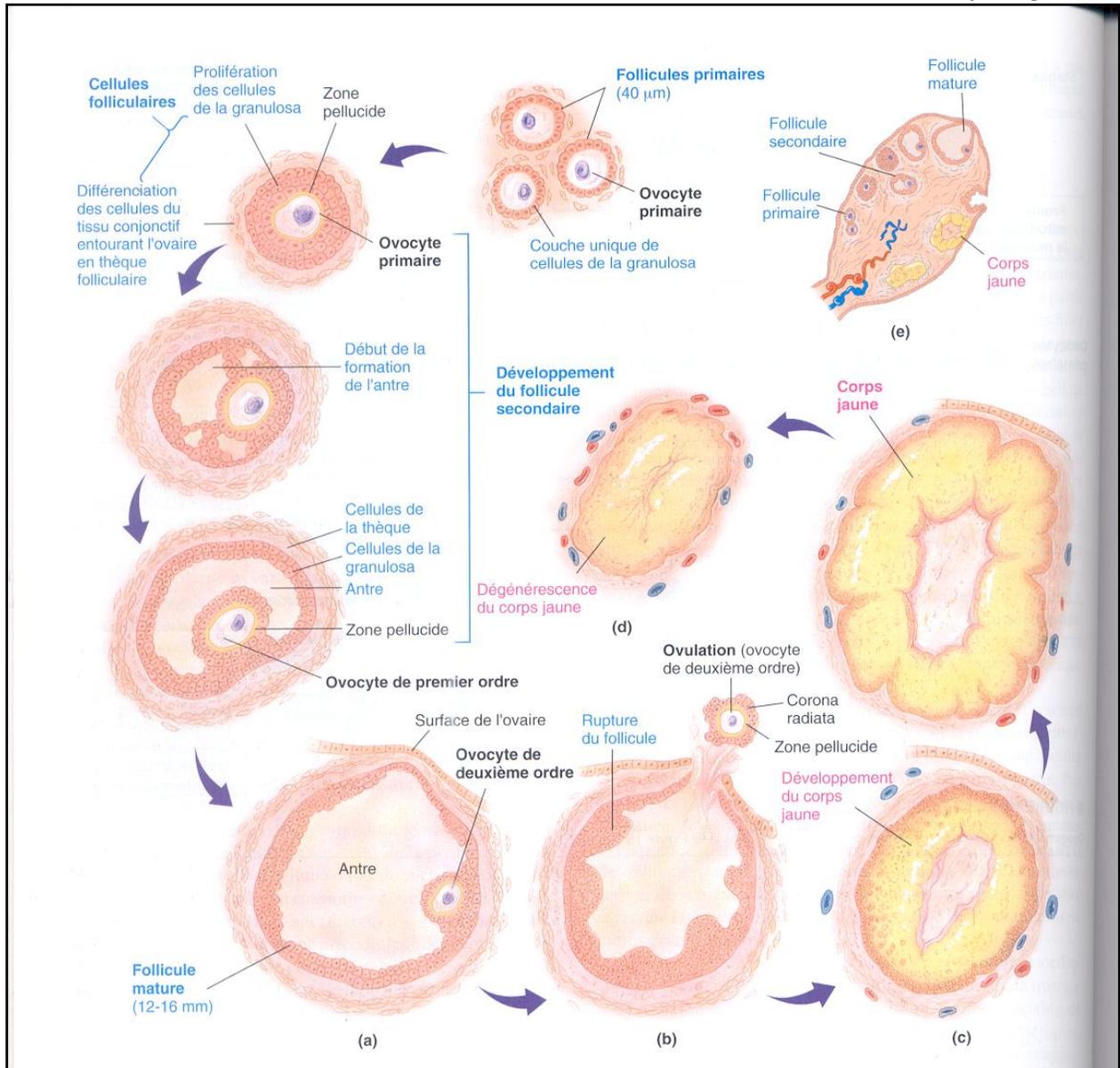
Ensuite, la masse cellulaire du follicule éclaté est lutéinisée, c'est-à-dire convertie en corps jaune, toujours sécréteur d'estradiol mais surtout de progestérone. Cette sécrétion de progestérone atteint son maximum autour de 8 jours après le pic ovulatoire.

Puissante freinatrice gonadotrope, la progestérone, en association avec une sécrétion désormais modérée d'estradiol, inhibe la sécrétion hypophysaire de FSH et de LH dont les concentrations plasmatiques diminuent, et retrouvent sensiblement leurs valeurs de première moitié de cycle. Si l'ovule n'est pas fécondé, survient la lutéolyse, c'est-à-dire l'involution et la cicatrisation du corps jaune vers le deuxième jour du cycle. Les concentrations plasmatiques d'estradiol et de progestérone s'effondrent alors. La muqueuse utérine dépourvue de son soutien hormonal



desquame, laissant à nu chorion et vaisseaux d'où l'hémorragie cataméniale qui marque le début d'un nouveau cycle.

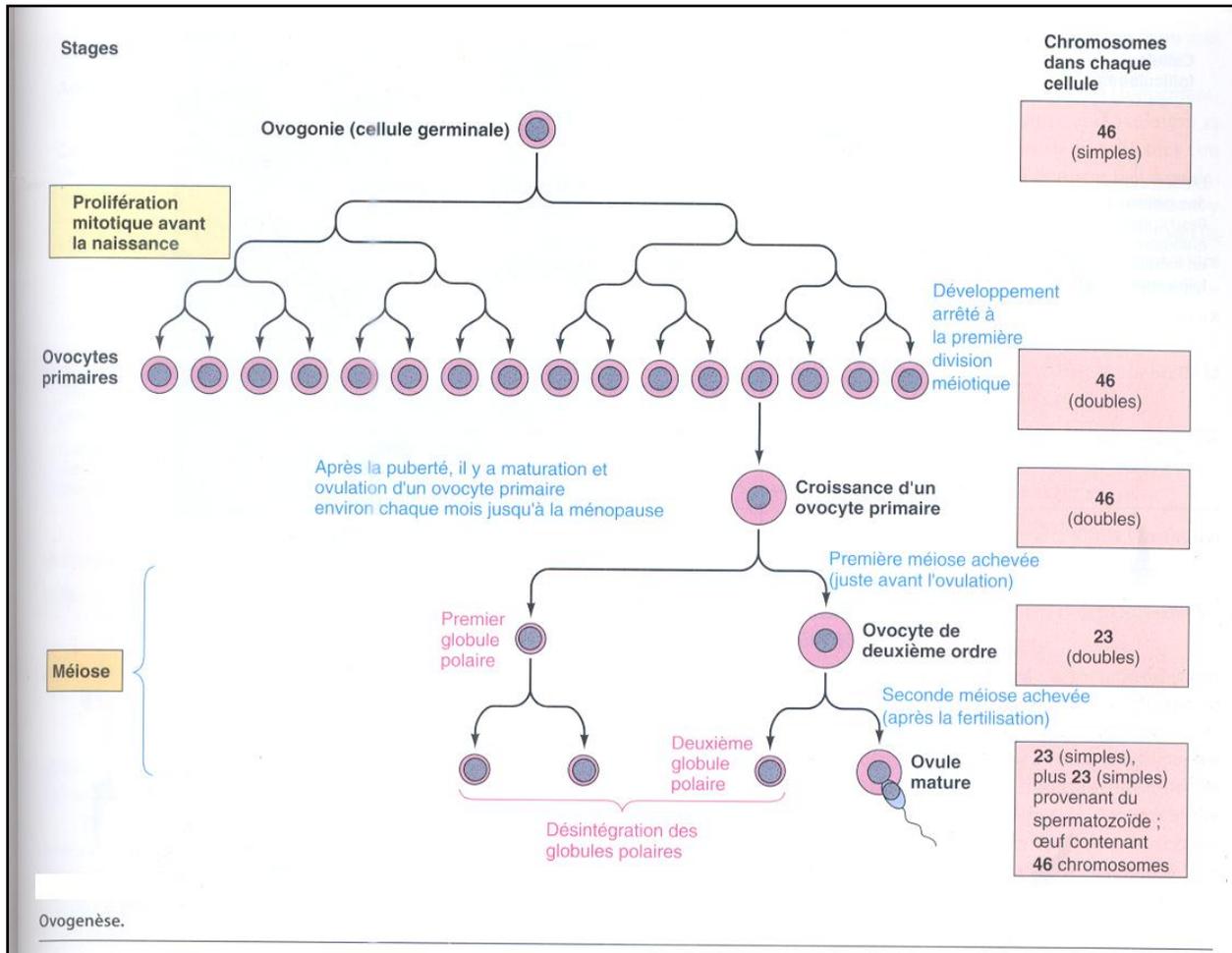




Les *menstruations* marquant le premier jour du cycle surviennent environ 3 jours après la chute de la concentration plasmatique de progestérone au-dessous de 1 ng/ ml (en phase lutéale, les concentrations plasmatiques de progestérone sont comprises entre 10 et 20 ng/mL).

La contraception utilise le principe du rétrocontrôle négatif hypothalamo-hypophysaire. Les œstrogènes et la progestérone exogènes inhibent GnRH donc FSH et LH, d'où absence d'ovulation. Les follicules ovariens ne sont pas stimulés et ne sécrètent alors pas d'œstrogènes ni de progestérone. La majeure partie des œstrogènes et de la progestérone est donc apportée par

voie exogène (contenue dans la pilule contraceptive) : il y a ainsi à la fois blocage de l'ovulation et supplémentation en hormones sexuelles de façon à ne pas créer de carence estroprogestative.



## 2 - ACTION DES HORMONES SEXUELLES

### 2 – 1 - Au niveau cellulaire

Estrogènes et progestérone partagent le mécanisme d'action intracellulaire de tous les stéroïdes.

### 2 – 2 - Rôle de l'estradiol

#### 2 – 2 – 1 - Effets sur le tractus génital

L'estradiol exerce une action proliférative et trophique sur les muqueuses du tractus génital. Elle provoque tout d'abord la reconstitution de l'endomètre en début de cycle, mettant fin à l'hémorragie cataméniale, puis sa croissance (la hauteur de l'endomètre passe de 0,5 à 5 mm). La muqueuse s'épaissit, avec de nombreuses mitoses. Les glandes, encore peu tortueuses et à lumière étroite, plongent dans un chorion encore peu œdémateux. Cette première moitié du cycle

menstruel, dominée par la sécrétion et l'action des estrogènes, porte le nom de *phase proliférative*.

L'estradiol augmente les contractions spontanées du myomètre et sa sensibilité à l'ocytocine. Au niveau du col, elle stimule la sécrétion des glandes cervicales (la sécrétion de mucus est multipliée par 30), donnant naissance, au moment de l'ovulation, à une glaire claire et filante, pouvant cristalliser «en feuilles de fougère ». La prolifération des cellules de l'épithélium vaginal est aussi favorisée par l'estradiol.

Au niveau des glandes mammaires, l'estradiol favorise le développement du tissu glandulaire par multiplication des canaux galactophores (croissance des seins à la puberté chez la petite fille et maintien de la structure mammaire et prolifération cyclique chez la femme en activité génitale).

### **2 – 2 – 2 - Autre action**

L'estradiol accélère la croissance osseuse et la maturation squelettique, engendrant la poussée de croissance pubertaire suivie de l'arrêt définitif du développement statural. Elle modifie la répartition du tissu adipeux, selon le type gynoïde. Elle permet l'apparition puis le maintien de l'ensemble des caractères sexuels non liés à la fonction de reproduction (caractères sexuels secondaires) : développement des glandes mammaires, pilosité pubienne et axillaire, implantation des cheveux, morphologie gynoïde...

L'estradiol intervient aussi dans les métabolismes. Citons son effet stimulant sur le métabolisme osseux. Au niveau du métabolisme lipidique, l'estradiol diminue le cholestérol total et augmente le rapport cholestérol HDL/LDL. Elle stimule la synthèse de nombreuses protéines hépatiques (CBG, SBG, protéines de la coagulation.. ).

Elle module l'activité psychique et la féminisation du comportement.

### **2 – 3 - Rôle de la progestérone**

La progestérone n'a aucune action sur une muqueuse au repos, c'est-à-dire sur une muqueuse qui n'a pas été préalablement imprégnée par l'estradiol. De ce fait, la progestérone a une double action: anti-estrogénique d'une part et, d'autre part, une action spécifique.

Au niveau de l'endomètre, la progestérone poursuit l'action initiée par l'estradiol. *C'est la progestérone qui donne à la muqueuse sa structure optimale pour la nidation* (transformations sécrétoires) : hyperplasie de l'endomètre, développement en spirale des tubes glandulaires et des vaisseaux, dilatation des capillaires, apparition dans les cellules d'enclaves riches en glycogène.

Cet aspect histologique est connu sous le nom de « dentelle utérine ». Le myomètre subit aussi une hypertrophie globale et sa vascularisation s'accroît mais la progestérone, hormone sédatrice, inhibe les contractions utérines et diminue les sécrétions cervicales. Au niveau des glandes cervicales, la progestérone abolit les effets des estrogènes sur la glaire cervicale qui devient épaisse et peu favorable aux spermatozoïdes. L'épithélium vaginal, après sa préalable imprégnation par les estrogènes, fait l'objet d'une accélération du processus de desquamation. Au niveau de la glande mammaire, la progestérone exerce une action hyperplasante sur les acinus. En résumé, les estrogènes préparent l'organisme à la fécondation et la progestérone prépare l'organisme à la nidation et à la gestation.

En dehors du tractus génital, la progestérone est responsable du *décalage thermique* observé en seconde moitié de cycle. La température corporelle, inférieure à 37°C en première moitié de cycle, la dépasse au moment de l'ovulation et se maintient en plateau au-dessus de 37°C jusqu'au début du cycle suivant. Ces minimes variations thermiques ont un intérêt clinique majeur: elles permettent de connaître l'existence et la date d'une ovulation au cours des cycles.

## **2 – 4 - Rôle des androgènes ovariens**

Le rôle des androgènes ovariens se confond avec celui des androgènes surrénaliens (pilosité axillaire, acné..).

## **3 - PUBERTE ET MENOPAUSE**

La fonction ovarienne endocrine et exocrine s'établit depuis la puberté jusqu'à la ménopause.

### **3 – 1 - Puberté**

La puberté débute vers onze ans, avec l'activation des neurones à GnRH hypo- thalamiques. La sécrétion de GnRH va stimuler les cellules gonadotropes antéhypophysaires, libérant la FSH et la LH dont la fréquence et l'amplitude de sécrétion vont augmenter, stimulant la fonction ovarienne. La production d'estrogènes va stimuler le développement des caractères sexuels secondaires et modifier la répartition des graisses (répartition gynoïde, c'est-à-dire prédominant au niveau de la partie inférieure du corps). La production d'androgènes (d'origine surrénalienne d'abord puis surrénalienne et ovarienne) va provoquer la poussée de croissance pubertaire. Les estrogènes seront responsables de la soudure des cartilages de conjugaison et donc de l'arrêt de la croissance. Quelques années avant la puberté, survient l'adrénarchie qui correspond à l'augmentation de la sécrétion d'androgènes par les surrénales. Elle survient approximativement entre l'âge de 6 à 8

ans, c'est-à-dire bien avant la maturation des cellules gonadotropes antéhypophysaires. Cette augmentation de la sécrétion des androgènes surrénaliens induit la poussée de croissance initiale et l'apparition de la pilosité axillaire et pubienne. Néanmoins, les mécanismes qui contrôlent la survenue de l'adrénarche et celle de la ménarche (maturation de la fonction ovarienne) sont indépendants.

### **3 – 2 - Ménopause**

La ménopause est définie par l'arrêt définitif des menstruations chez la femme, par épuisement de l'ovaire en follicules primordiaux. L'âge moyen au moment de la ménopause est de 51 ans.

Bien que la ménopause soit liée au vieillissement, il ne faut pas penser que les ovaires vieillissent brutalement et soudainement au moment de la ménopause. Au contraire, les ovaires commencent à vieillir dès le début de la vie. En fait, cela commence même avant la naissance car la réduction du nombre de follicules primordiaux commence au cours de la vie intra-utérine. L'épuisement ovarien est progressif selon une courbe qui présente deux pics de dégénérescence plus brutale: au cinquième mois de la vie intra-utérine (7 millions de follicules primordiaux) et à la puberté (400000 follicules primordiaux), puis la décroissance se poursuit jusqu'à la disparition complète des follicules provoquant la ménopause.

La ménopause se caractérise donc par l'arrêt définitif des fonctions ovariennes endocrines et exocrines. L'épuisement de l'ovaire en follicules primordiaux va conduire à un arrêt du développement folliculaire et donc à un arrêt des sécrétions d'estradiol et d'inhibine d'où une perte du rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse entraînant une augmentation de sécrétion de FSH et de LH. Il existe après la ménopause une certaines quantités de stéroïdes sexuels circulants. La sécrétion cyclique de progestérone disparaît, l'anovulation entraînant l'arrêt de la formation du corps jaune. En revanche, estrogènes et androgènes continuent à être sécrétés: la corticosurrénale, peu touchée par les phénomènes involutifs de la ménopause, continue à sécréter en quantités physiologiques des estrogènes et des androgènes; les cellules du stroma ovarien continuent également à sécréter des androgènes. En post ménopause, l'estrogène circulant prédominant est l'estrone provenant de la conversion périphérique (tissu adipeux, muscles) des androgènes surrénaliens, en particulier de l'androstènedione.

*Les signes cliniques qui accompagnent la ménopause sont principalement liés au défaut de production d'estradiol:* peu de tissus ou d'organes n'auront pas tôt ou tard à souffrir des conséquences de la carence hormonale de la ménopause. Ce fait s'explique notamment par le

caractère quasi ubiquitaire des récepteurs aux estrogènes de l'organisme féminin. Citons surtout l'ostéoporose post ménopausique et l'augmentation du risque cardio-vasculaire.

Cet épuisement du capital folliculaire se produit inexorablement quels que soient le nombre de grossesses et la prise éventuelle d'une contraction hormonale.

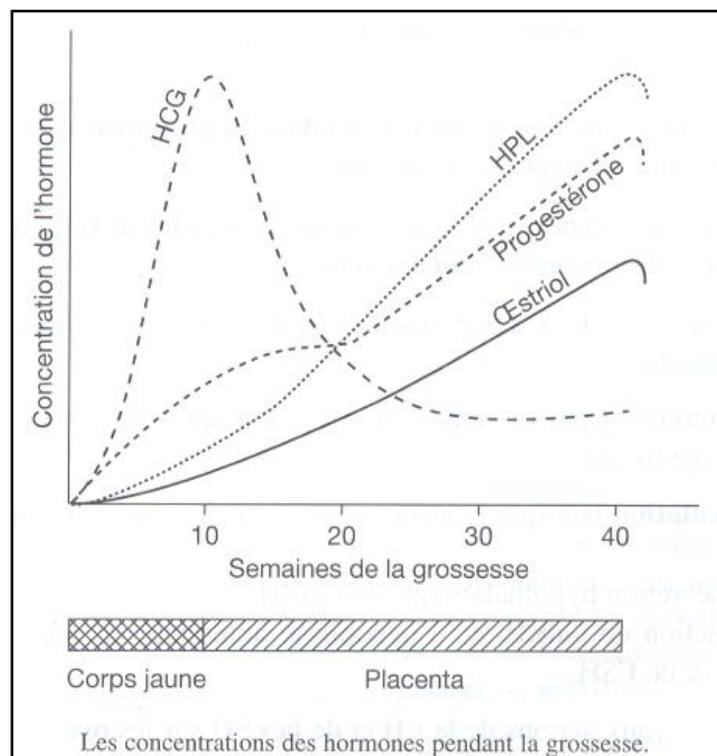
Une année après l'arrêt définitif des menstruations, la concentration plasmatique de FSH est 10 à 15 fois plus élevée que la concentration observée en début de phase folliculaire chez les femmes jeunes tandis que la concentration de LH est environ trois fois plus élevée. Cette hypersécrétion de gonadotrophines va persister toute la vie.

#### 4 - GROSSESSE

Lors de chaque cycle ovarien, il y a émission du gamète femelle. Si ce gamète est fécondé par un spermatozoïde, il y a fusion des noyaux du spermatozoïde et de l'ovule (qui aura achevé sa deuxième méiose) formant le *zygote*. Cette fécondation a lieu dans la trompe. Puis le zygote va migrer vers l'endomètre et s'implanter 7 jours après l'ovulation. L'endomètre modifié au contact du trophoblaste devient la membrane déciduale. Puis le placenta vaise développer à partir du trophoblaste et de la membrane déciduale. Le placenta est l'organe spécialisé dans les échanges entre le fœtus et l'organisme maternel. C'est aussi une glande endocrine qui produit deux types d'hormones. Ainsi, le milieu endocrine de la gestation dépend principalement du placenta et non pas de la fonction ovarienne.

##### 4 - 1 - Hormones protéiques du placenta

La gonadotrophine chorionique humaine (HCG) est l'hormone de la grossesse. Elle est produite exclusivement par le placenta. Sa sécrétion augmente rapidement pendant les premières semaines de la grossesse, puis la concentration va diminuer progressivement jusqu'au 120<sup>ème</sup> jour



de gestation, et ensuite se maintenir jusqu'à l'accouchement.

Le rôle physiologique de l'HCG est de maintenir le corps jaune *via* une action LH-like (l'HCG se lie au récepteur de LH et mime son action).

Le placenta produit une autre hormone: l'hormone lactogène placentaire (HLP). Les concentrations d'HLP augmentent progressivement dans le sang maternel, parallèlement à la croissance du placenta. Peu d'HLP atteint la circulation fœtale. Son rôle est à la fois lactogène et somatotrope, mais sa capacité à stimuler la croissance est 100 fois plus faible que celle de la GH. Cette augmentation précoce (- 7 jours après la fécondation) de la concentration d'HCG dans les urines maternelles est utilisée en pratique clinique pour le diagnostic précoce de grossesse.

#### **4 – 2 - Hormones stéroïdes du placenta**

Le placenta synthétise et sécrète des estrogènes et de la progestérone, mais pas d'autres hormones stéroïdiennes. A l'inverse, peu des stéroïdes maternels atteignent le compartiment fœtal. Ainsi par exemple, peu de cortisol maternel traverse le placenta parce que le cortisol est transformé dans le trophoblaste en cortisone (inactive) par l'action de la 11 $\beta$ hydroxystéroïde déshydrogénase. Les autres stéroïdes maternels (DHEA, androstènedione, testostérone) ne passent pas non plus la barrière hémato-placentaire parce qu'ils sont transformés en estrogènes dans le trophoblaste sous l'action de différentes enzymes. Ces mécanismes empêchent la virilisation des fœtus féminins.

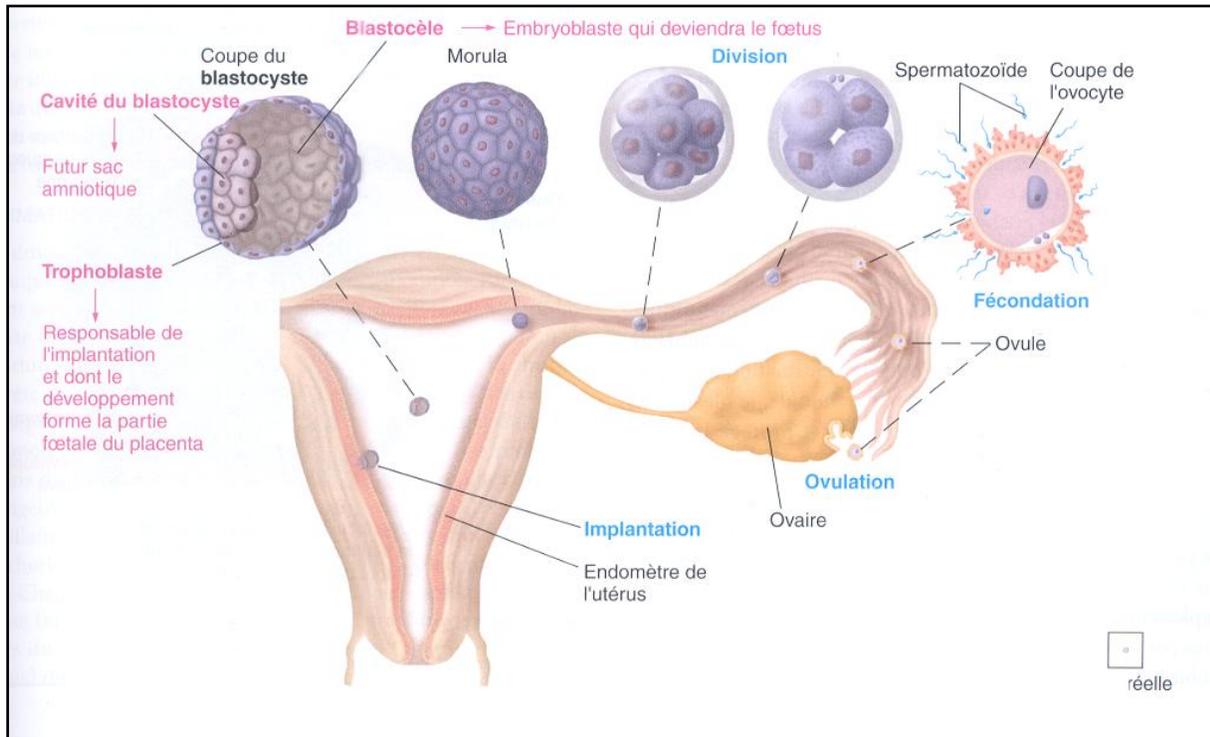
##### **4 – 2 – 1 - Devenir des stéroïdes placentaires**

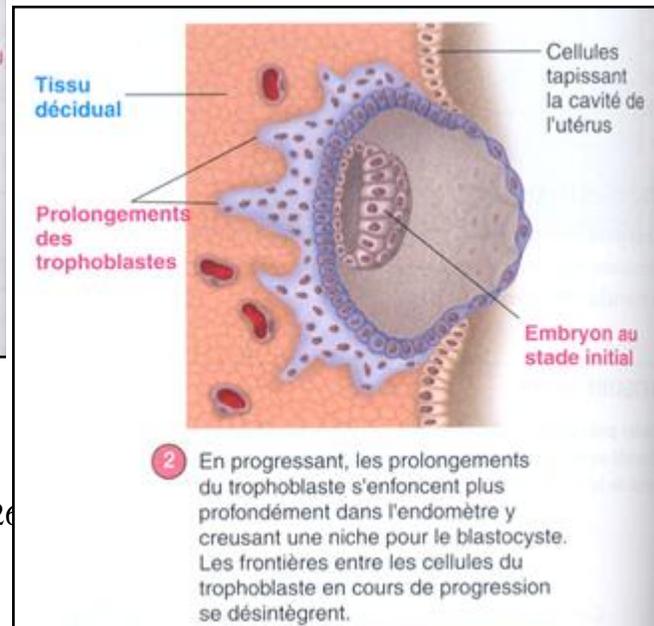
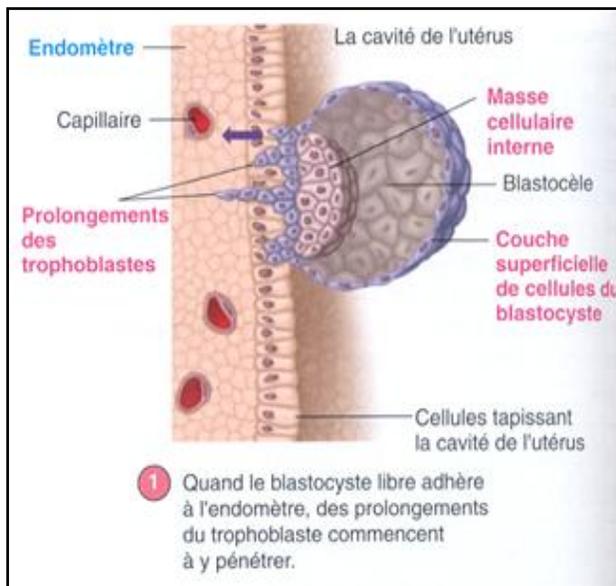
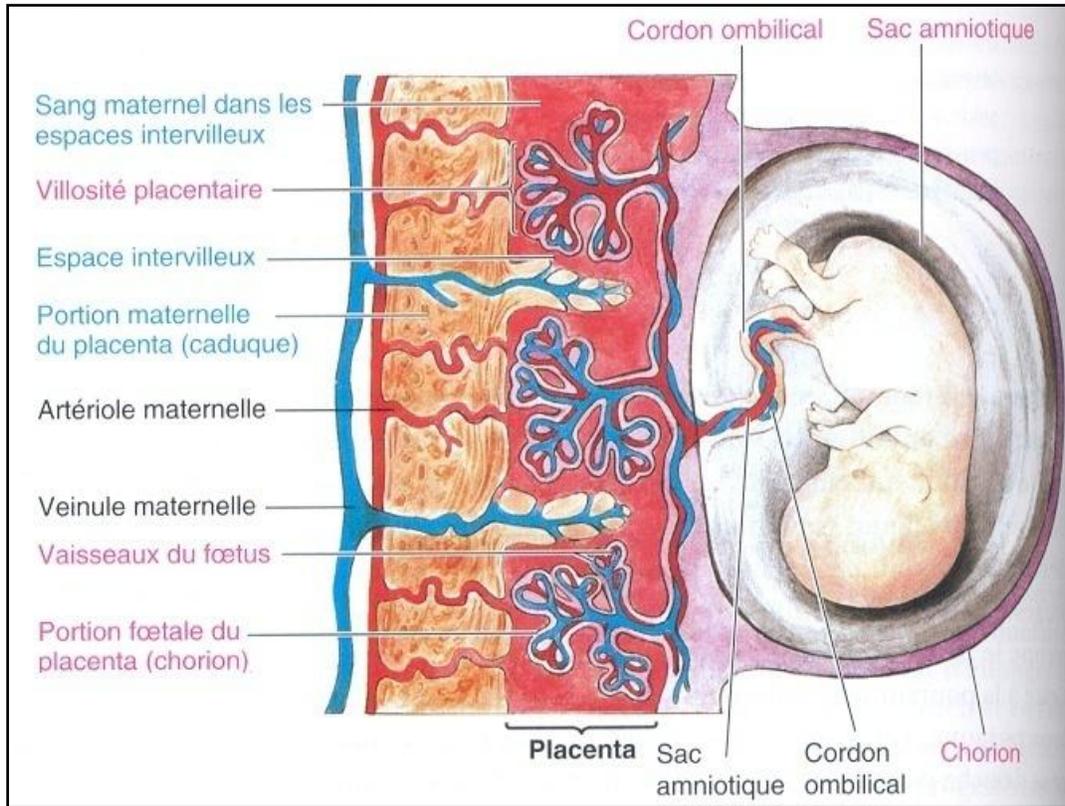
Les estrogènes et la progestérone placentaires sont en: majorité sécrétés dans le compartiment maternel. Cette distribution est liée à l'anatomie de la placentation. En effet, le syncytiotrophoblaste baigne directement dans le sang maternel au niveau des espaces intervillositaires mais est séparé du sang fœtal par plusieurs couches de tissus. En conséquence, le transfert net de stéroïdes depuis le placenta vers le sang maternel est à peu près 10 fois celui du placenta vers le sang fœtal. Les mêmes considérations anatomiques expliquent le faible transfert de stéroïdes depuis le sang maternel à travers le placenta vers le sang fœtal.

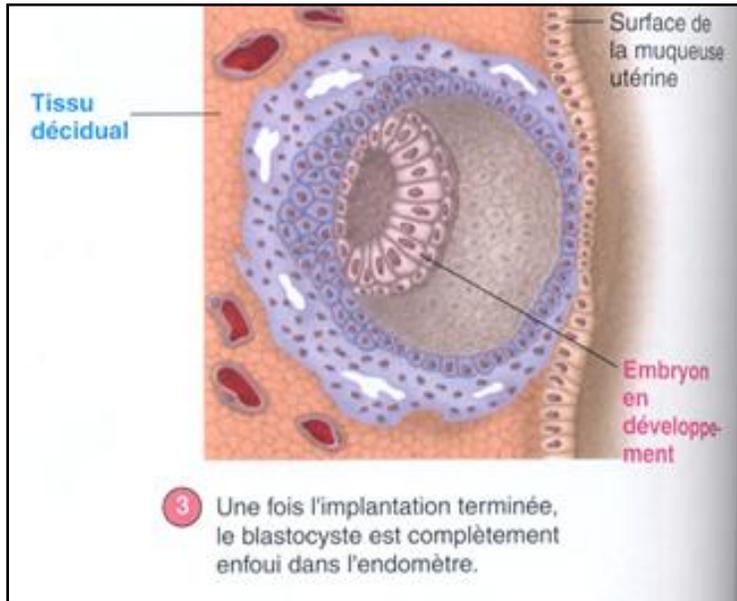
##### **4 – 2 – 2 - Parturition**

Au moment de l'accouchement, vont se produire des contractions du myomètre qui vont peu à peu augmenter en fréquence et en intensité jusqu'à l'expulsion du fœtus. Le signal qui déclenche ces contractions est mal connu mais certains éléments suggèrent qu'il pourrait s'agir, entre autres, d'une augmentation de la production d'ACTH et de cortisol par le fœtus. Les contractions se

produisent sous l'action d'une diminution du rapport progestérone/estrogènes et d'une augmentation du nombre de récepteurs à l'ocytocine.





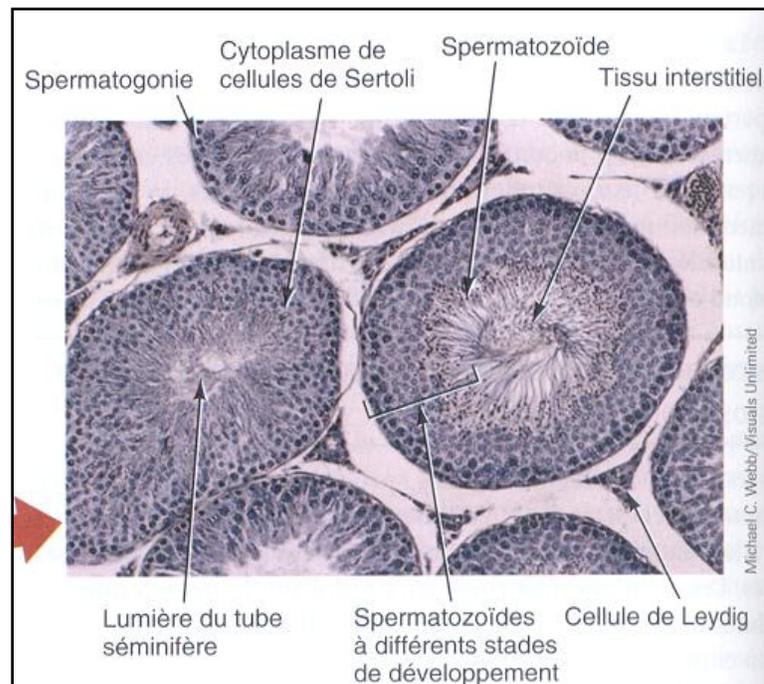


## B - TESTICULES

### 1 - Rappels histologiques

Le testicule comprend *deux grandes unités fonctionnelles*: un réseau de tubules (les tubes séminifères) assurant la production et le transport du sperme et un système de cellules interstitielles entourant .tes tubes séminifères contenant des cellules spécifiques: les cellules de Leydig responsables de la production des hormones androgéniques. Les tubes séminifères sont bordés d'une membrane basale.

Immédiatement sur la membrane basale se trouvent les cellules de Sertoli, dont le cytoplasme s'étend jusqu'à la lumière des tubes séminifères. Les cellules germinales (spermatogonies) se différencient en spermatocytes et en spermatides au cours de leur progression depuis la membrane basale de la cellule de Sertoli vers la lumière du tube séminifère.



### 2 - Physiologie de la fonction testiculaire

#### 2 – 1 - Fonction exocrine

La fonction exocrine correspond à la formation des *spermatozoïdes*, c'est-à-dire des gamètes mâles. Au moment de la puberté, il existe approximativement  $6 \times 10^8$  spermatogonies par testicule. Chaque jour (depuis la puberté jusqu'à un âge très avancé) sont produits 100 à 200 millions de spermatozoïdes par un processus de maturation qui dure 65 à 70 jours. L'acheminement du sperme depuis l'épididyme jusqu'aux canaux éjaculateurs nécessite 12 à 21 jours supplémentaires.

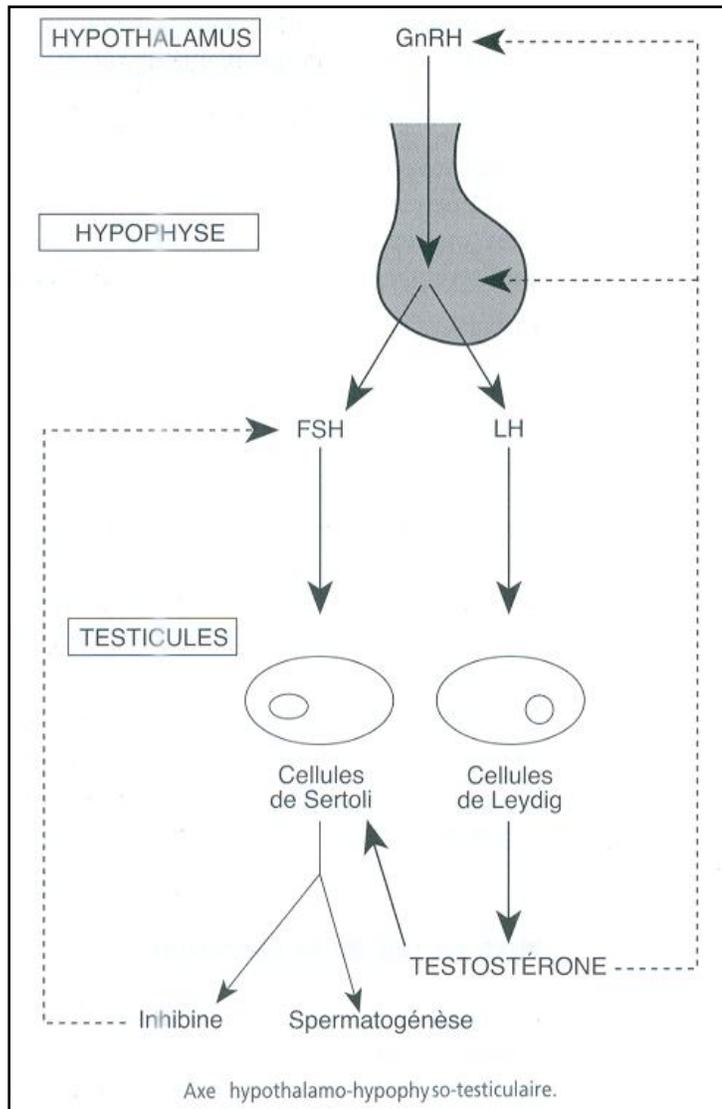
#### *Contrôle hormonal de la spermatogenèse*

La spermatogenèse dépend étroitement de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire (GnRH, FSH, LH, testostérone). À partir de la puberté, l'élévation franche de la sécrétion des

gonadotrophines implique des modifications majeures: la FSH stimule les cellules de Sertoli augmentant leur activité mitotique, (d'où augmentation du nombre des cellules de Sertoli à la puberté) et stimulant leur maturation.

La *testostérone* est aussi indispensable à la spermatogénèse. Les cellules de Sertoli possèdent (en plus des récepteurs à FSH) des récepteurs à la testostérone. La testostérone est synthétisée par les cellules de Leydig, sous l'influence de la LH. La testostérone diffuse à travers la membrane basale vers les cellules de Sertoli. *Cette concentration locale élevée (cent fois supérieure à la concentration plasmatique) est essentielle à une spermatogénèse normale.*

Les cellules de Sertoli fournissent le milieu nécessaire à la maturation des cellules germinales. FSH agit sur les



cellules de Sertoli en augmentant la captation de glucose et sa conversion en lactate. Sous l'effet de la FSH et de la testostérone, les cellules de Sertoli sécrètent une protéine de 90 kDa : *l'androgen binding glycoprotein (ABP)* analogue à la SBG circulante. Cette ABP module le passage des hormones sexuelles (testostérone, dihydrotestostérone et estradiol) vers les cellules germinales. Les cellules de Sertoli sécrètent aussi l'inhibine, une glycoprotéine qui inhibe la sécrétion de FSH par l'hypophyse et de l'activine qui la stimule.

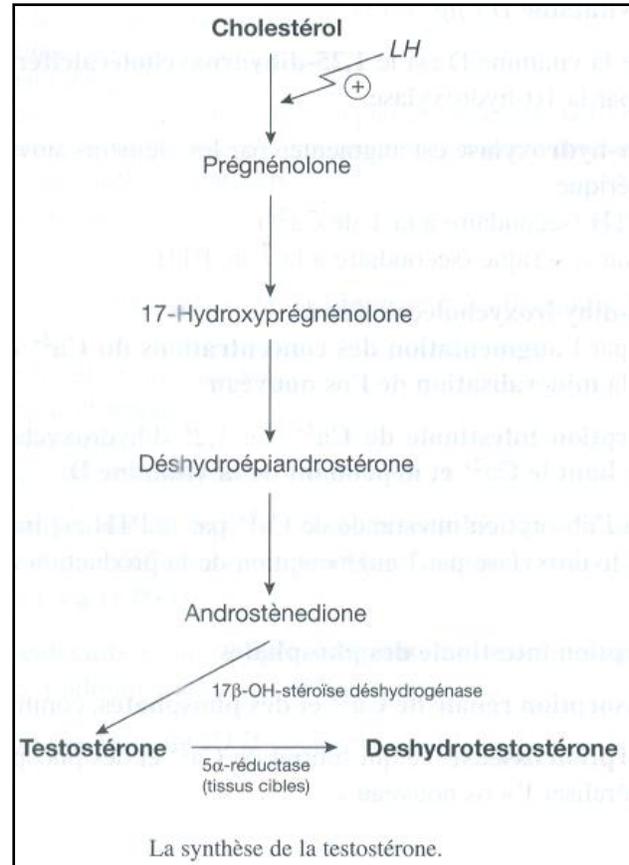
## 2 – 2 - Fonction endocrine des cellules de leydig

### 2 – 2 – 1 - Sécrétion et métabolisme des androgènes

La testostérone, hormone stéroïdienne, est la principale hormone androgénique. Sa voie de synthèse dans la cellule de Leydig se fait à partir du cholestérol, sous l'action stimulante de LH.

La sécrétion de testostérone s'opère selon un rythme circadien, la concentration plasmatique de testostérone étant de 25 % plus élevée à 8 heures qu'à 20 heures. Dans le sang, 44 % de la testostérone est liée à la SBG (*sex binding globulin*) (ainsi nommée car elle lie indifféremment la testostérone ou l'estradiol) d'origine hépatique et 54 % est liée à l'albumine. Il existe une faible part de la testostérone plasmatique qui circule sous forme non liée (2 % de la testostérone), libre et échangeable, représentant le signal hormonal opérationnel.

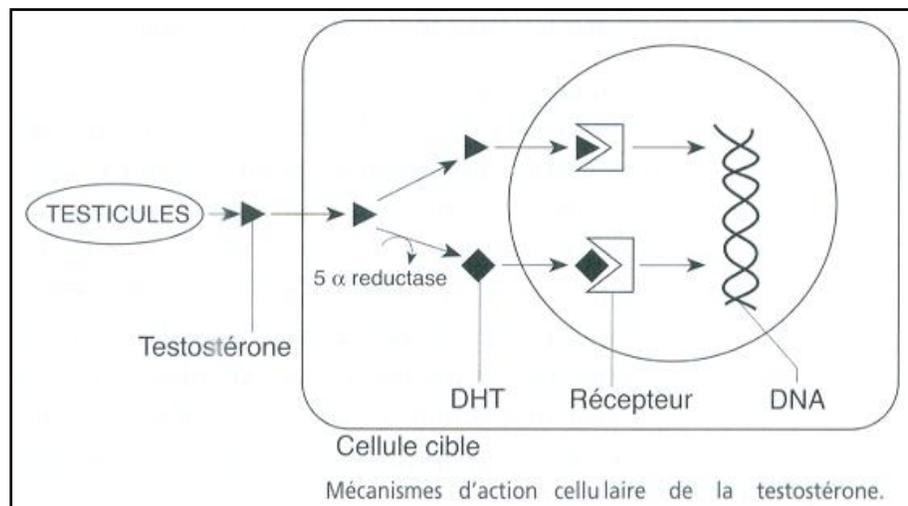
La testostérone subit un catabolisme hépatique puis est majoritairement excrétée dans les urines sous forme de 17 céstéroïdes qui sont communs avec les métabolites d'origine surrénalienne.



## 2 – 2 – 2 - Action des androgènes

### - Mode d'action de la testostérone

Le mode d'action de la testostérone est complexe; soit la testostérone se lie directement à son récepteur nucléaire dans les cellules-cibles, soit elle se lie à ce même récepteur après



conversion intracellulaire en dihydrotestostérone (DHT) sous l'action d'une enzyme intracytoplasmique: la 5 $\alpha$  réductase. Si testostérone et DHT se lient au même récepteur, l'affinité du récepteur est supérieure pour la DHT que pour la testostérone. Puis le comportement de la testostérone ou de la DHT est du même type que celui des autres stéroïdes.

### - *Action des androgènes*

#### - Action virilisante

L'administration de testostérone en période prépubertaire précipite l'évolution vers la puberté;

-développement de la verge, du scrotum qui se pigmente et se plisse, enfin de la prostate, ;

-apparition des pilosités pubienne, axillaire et faciale;

-augmentation des sécrétions sébacées au niveau de la peau, génératrices d'acné et de séborrhée du cuir chevelu;

-stimulation nette de la croissance, suivie de son arrêt définitif par soudure des cartilages de conjugaison;

-développement des masses musculaires, modification de la voix et virilisation du comportement.

#### - Action endocrinienne sur la fonction exocrine

La testostérone intervient dans la maturation de spermatozoïdes. Elle contribue à augmenter la concentration de fructose dans le liquide séminal, fournissant ainsi aux spermatozoïdes leur principale source d'énergie et leur conférant donc une meilleure mobilité et une meilleure survie.

#### - Action métabolique

La testostérone est une hormone *anabolisante* qui positive le bilan azoté. La synthèse protéique est globalement accrue, mais prédomine au niveau des muscles et de la trame osseuse. La poussée de croissance pubertaire et le développement musculaire qui l'accompagne sont liés à la mise en route de la sécrétion.

#### - DHT ou testostérone ?

C'est la testostérone qui contrôle la régulation de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires (rétrocontrôle). Les autres tissus testostérone-dépendants sont les canaux Wolffiens durant la vie fœtale (la testostérone est responsable de la différenciation des canaux de Wolff), la verge, le scrotum, le larynx et la masse musculaire à la période pubertaire. En revanche, la DHT est nécessaire à la différenciation des organes génitaux externes chez le fœtus (tubercule génital et

bourellets labio-scrotaux). C'est aussi la DHT qui agit sur les tissus impliqués dans le développement pubertaire des caractères sexuels secondaires (prostate et appareil pilo-sébacé).

La spermatogenèse serait surtout sous la dépendance de la testostérone, mais certains éléments suggèrent qu'elle pourrait aussi dépendre de la DHT.

Enfin, il faut signaler que dans certains tissus, la testostérone est aromatisée en estradiol qui peut avoir des effets propres (l'action minéralisante de la testostérone sur l'os se ferait après conversion locale en estradiol).

### **3 - MISE EN JEU DE LA SECRETION**

La double fonction testiculaire (endocrine et exocrine) est commandée par l'hypothalamus avec un relais au niveau de l'hypophyse antérieure. L'hypothalamus sécrète GnRH de façon pulsatile. Cette sécrétion pulsatile de GnRH dans le sang porte hypothalamo-hypophysaire conduit à la sécrétion hypophysaire de FSH et LH. Contrairement à ce qui est observé chez la femme, il n'existe pas de cycle de sécrétion de FSH et de LH et leurs concentrations plasmatiques moyennes restent constantes d'un jour à l'autre.

LH stimule la production de testostérone par la cellule de Leydig. En retour, la testostérone exerce sur l'axe hypothalamo-hypophysaire une rétroaction négative, tant au niveau hypophysaire sur la LH qu'au niveau hypothalamique sur la GnRH. Cette action est possible, d'une part directement, mais aussi après conversion en estradiol (au niveau de l'hypophyse ou du cerveau). La rétroaction négative sur la sécrétion de FSH est exercée par la testostérone et par l'inhibine, peptide sécrété par les cellules de Sertoli.

## **4 - ÉVOLUTION DE LA FONCTION TESTICULAIRE AU COURS DE LA VIE**

### **4 – 1 - Différenciation sexuelle masculine**

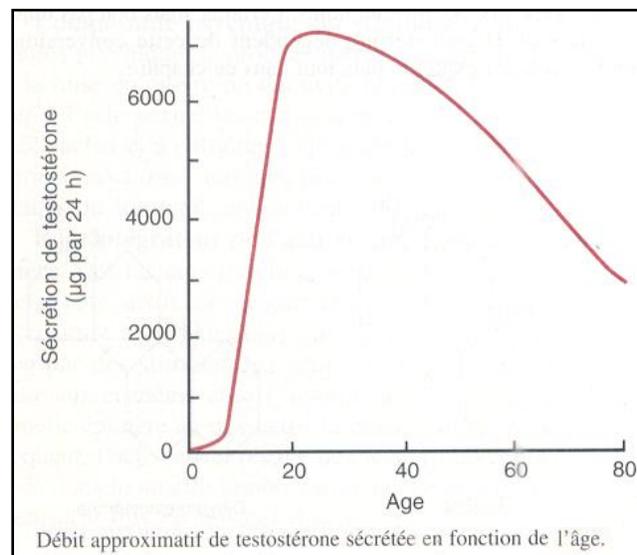
Entre le 3<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> mois de la vie fœtale, la concentration sanguine de testostérone s'élève pour s'effondrer ensuite: cette période correspond à l'étape de différenciation sexuelle masculine. En l'absence de testostérone, il n'y aura pas de masculinisation de l'appareil reproducteur. Après la naissance, la sécrétion de testostérone s'effondre jusqu'à la puberté.

Pendant la vie fœtale, la production de testostérone ne dépend pas des gonadotrophines hypophysaires mais plutôt de l'hormone placentaire HCG qui a une action semblable à celle de la LH.

#### 4 – 2 - Puberté

La puberté débute avec l'activation des neurones à GnRH hypothalamiques. La GnRH va stimuler les cellules gonadotropes antéhypophysaires, libérant la FSH et la LH qui vont stimuler la fonction testiculaire. La production de testostérone va stimuler le développement de l'appareil urogénital, des caractères sexuels secondaires, modifier la répartition des graisses (répartition androïde c'est-à-dire prédominant au niveau de la partie supérieure du corps) et favoriser le développement de la masse musculaire. La spermatogenèse survient très tôt au cours du développement pubertaire (elle peut même apparaître alors que le volume des testicules a encore peu augmenté).

La concentration plasmatique de testostérone atteint sa concentration d'adulte vers 17 ans. Par la suite, la concentration plasmatique de testostérone reste stable et elle commence à diminuer lentement vers la 7<sup>ème</sup> décennie. Mais il n'y a pas à proprement parler d'épuisement de la fonction testiculaire chez l'homme (andropause).



#### 4 – 3 - Physiopathologie

La castration survenue avant la puberté ou un dysfonctionnement primitif hypothalamo-hypophysaire (syndrome de Kalmann et de Morsier ou dysplasie olfacto-génitale) se traduit par un *aspect eunuchoïde* : grande taille, répartition gynoïde des graisses (prédominant au niveau des membres inférieurs), absence de pilosité faciale, musculature peu développée (surtout au niveau des épaules et des avant-bras). Dans le cas d'un dysfonctionnement primitif hypothalamo-hypophysaire il existe aussi une atrophie testiculaire.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

- Physiologie humaine. Sherwood. Traduit de l'Anglais par Pr Alain Lockhart. Edition de boeck. 2006
- Abrégés Cours + exos. Physiologie . J-L.Ader, F.Carré, A.T.Dinh-Xuan, M.Duclos, N.Kubis, J.Mercier, F.Mion, C.Préfaut,S.Roman. Editions Masson. 2003
- Atlas de poche de Physiologie. S.Sirbernagl, A.Despopoulos.Edition Médecine-Sciences.Flammarion. 2001 et 2008
- Précis de Physiologie médicale. Guyton. Traduit de l'Anglais par Pr Alain Lockhart. Edition PICCIN

## QUESTIONS D'AUTOEVALUATION

### Questions à choix simple:

**1/ Quelle est parmi ces hormones celle qui est sécrétée par la post-hypophyse ?**

- A – Hormone de croissance
- B – Ocytocine
- C – ACTH
- D – FSH
- E – Prolactine

**2/ Quelle est parmi ces hormones celle qui agit par activation d'une tyrosine kinase ?**

- A – ACTH
- B – Glucagon
- C – ADH
- D – progesterone
- E – Insuline

**3/ Quel est parmi les produits suivants, celui qui n'est pas dérivé de la proopiomélanocortine (POMC) ?**

- A – ACTH
- B- FSH
- C –  $\beta$ -lipotrophine
- D –  $\alpha$ -lipotrophine
- E –  $\beta$ -endorphine

**4/ Quel est parmi ces éléments celui qui stimule la sécrétion de l'hormone de croissance par le lobe antérieur de l'hypophyse ?**

- A – la somatostatine
- B – l'hormone de croissance
- C – les somatomédines
- D – le sommeil
- E – l'obésité

**5/La prolactine :**

- A – est sécrétée par les cellules lactotropes de la posthypophyse
- B – freine sa propre sécrétion
- C – sa sécrétion est stimulée par la dopamine
- D – sa sécrétion est freinée par les oestrogènes
- E – est responsable de l'éjection du lait , au niveau de la glande mammaire

**6/ Toutes les propriétés suivants du glucagons sont exactes, sauf une, laquelle ?**

- A – action hyperglycémiant
- B – action lipolytique
- C – stimulation de la synthèse protéique
- D – stimulation de la néoglucogénèse hépatique
- E – sécrétion par les cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans

**7/ Dans quel tissu l'insuline facilite la pénétration du glucose ?**

- A – tubule rénal
- B – muqueuse intestinale
- C – cerveau
- D – tissu musculaire
- E – globule rouge

**8/ Le site essentiel de la formation du 1,25 dihydrocholécalférol à partir de son précurseur est :**

- A – l'os
- B – le foie
- C – la peau
- D – le rein
- E – le sang

**9/ L'hormone parathyroïdienne (PTH) :**

- A – est un hormone stéroïdienne
- B – est hypercholestérolémiant
- C – est hypercalcémiant et hypophosphorémiant
- D – agit uniquement sur l'os
- E – n'a aucune action sur le rein

**10/ L'administration d'aldostérone à doses physiologiques entraîne quel effet sur les 3 paramètres suivants : pression artérielle, poids corporel et potassium plasmatique ?**

	<i>Pression artérielle</i>	<i>Poids corporel</i>	<i>Potassium plasmatique</i>
A -	augmentée	diminué	augmenté
B -	augmentée	diminué	diminué
C -	augmentée	augmenté	diminué
D -	diminuée	diminué	augmenté
E -	diminuée	diminué	diminué

**11/ La vitamine D :**

- A – est un hormone stéroïdienne
- B – est hypercholestérolémiant
- C – est hypercalcémiant et hypophosphorémiant
- D – agit uniquement sur l'os
- E – n'a aucune action sur l'absorption digestive du calcium

**12/ La calcitonine :**

- A – est un hormone stéroïdienne
- B – est hypercholestérolémiant
- C – est hypercalcémiant et hypophosphorémiant
- D – agit uniquement sur l'os
- E – agit au niveau de l'os et des reins

**13/ Les hormones hyperglycémiantes sont :**

- A – L'insuline et le Glucagon
- B – uniquement les catécholamines
- C – les catécholamines, le cortisol, la GH
- D – les catécholamines, le cortisol, la GH, le glucagon
- E – les catécholamines, le cortisol, la GH, le glucagon et la testostérone

**14/ Dans le sexe masculin, à la puberté, la sécrétion de testostérone est à l'origine de toutes les manifestations suivantes, sauf une. Laquelle?**

- A - Modifications de la voix.
- B - Augmentation de volume des organes génitaux externes.
- C - Croissance de la pilosité.
- D - Augmentation de la sécrétion sébacée.
- E – Augmentation du catabolisme protidique.

**15/Tous les caractères sexuels secondaires féminins sont liés à la sécrétion des estrogènes par l'ovaire, sauf un. Lequel ?**

- A. Répartition des graisses corporelles.
- B. Morphologie générale.
- C. Timbre de la voix.
- D. Croissance des poils pubiens et axillaires.
- E. Rareté de la pilosité corporelle.

***Questions à choix multiple***

**16/ La GH :**

- A – est une hormone stéroïdienne sécrétée par l'hypophyse antérieure
- B – sa sécrétion est maximale le matin, juste avant le réveil
- C – sa sécrétion est sous un double contrôle hypothalamique : somatostatine et GnRH
- D – sa sécrétion est stimulée en cas d'hypoglycémie
- E – au niveau du foie, la GH stimule la synthèse et la sécrétion d'IGF-1

**17/L'ACTH :**

- A – inhibe la sécrétion du cortisol

- B – la sécrétion d'ACTH est sous le contrôle du CRH, d'origine post hypophysaire
- C – est synthétisée dans l'hypophyse antérieure sous forme d'un précurseur : la POMC
- D – il existe des récepteurs à l'ACTH au niveau de la zone fasciculée de la corticosurrénale
- E – sa sécrétion peut être inhibée par le cortisol (rétrocontrôle positif)

**18/ L'hormone antidiurétique :**

- A – est une hormone stéroïdienne
- B – est d'origine rénale
- C – sa sécrétion est stimulée quand l'osmolarité plasmatique diminue
- D – sa sécrétion est stimulée en cas d'hypovolémie
- E – d'importants apports hydriques peuvent freiner sa sécrétion

**19/ L'ocytocine entraîne les effets suivants :**

- A – la contraction du myomètre
- B – la lactogénèse
- C – l'éjection du lait
- D – la contraction des cellules myoépithéliales des glandes mammaires
- E – hypertrophie des glandes mammaires

**20/ La sécrétion de la prolactine :**

- A – est produite au niveau de la posthypophyse
- B - est diminuée suite à l'administration d'un antagoniste dopaminergique qui bloque l'action de la dopamine
- C – augmente en réponse au stress
- D- est stimulée par la TRH
- E- est augmentée au cours de l'alitement

**21/ La sécrétion d'insuline est stimulée par :**

- A - Le glucagon.
- B - Le GIP.
- C – La somatostatine.
- D - L'hypoglycémie.
- E - L'hypokaliémie.

**22/ Le glucagon stimule :**

- A - La sécrétion d'insuline.
- B - La glycogénolyse hépatique.
- C - La néoglucogenèse hépatique.
- D - La lipogénèse dans le tissu adipeux.
- E - La sécrétion du polypeptide pancréatique.

**23/ Un patient diabétique non traité est amené aux urgences. On s'attend à trouver chez lui une :**

- A – Glucosurie.

- B – Alcalose métabolique.
- C – Hyperglycémie.
- D – Hypokaliémie.
- E – Hypoventilation.

**24/ Le cortisol augmente :**

- A – la lipogénèse hépatique
- B – la gluconéogénèse hépatique
- C - le catabolisme protéique dans le muscle
- D – la production d’interleukine 2
- E – la libération d’histamine et de sérotonine par les mastocytes

**25/ La synthèse des hormones de la surrénale se fait essentiellement au niveau de :**

- A – La zone glomérulée pour les glucocorticoïdes.
- B – La zone fasciculée pour les minéralocorticoïdes.
- C – La zone réticulée pour les androgènes.
- D – La zone médullaire pour les catécholamines.
- E – La zone corticale pour l’aldostérone.

**26/ La sécrétion d’aldostérone est stimulée par :**

- A – L’hyperkaliémie.
- B – L’hypernatrémie.
- C – Le système rénine-angiotensine-aldostérone.
- D – Le cortisol.
- E – L’hypervolémie.

**27/ Métabolisme calcique:**

- A - Quarante-vingt-dix-neuf pour cent de la masse calcique totale est séquestrée dans les muscles squelettiques.
- B - Dans le sang, tout le calcium circule lié à des protéines porteuses.
- C - Le calcium ionisé représente le calcium libre, non lié à une protéine porteuse.
- D - Le calcium ionisé représente la forme biologiquement active du calcium.
- E - C'est la concentration du calcium lié à des protéines porteuses qui est soumise à régulation.

**28/ Les hormones suivantes augmentent la calcémie :**

- A – Calcitonine.
- B – Cortisol.
- C – PTH.
- D – Vitamine D.
- E – Glucagon.

**29/ L’excès de l’hormone parathyroïdienne PTH peut déterminer l’apparition des signes suivants :**

- A – Hyperphosphatémie.

- B – Hypercalcémie.
- C – Déminéralisation osseuse.
- D – Augmentation de la calciurie.
- E – Baisse de la phosphaturie.

**30/ La carence en vitamine D est à l'origine de :**

- A – Rachitisme chez l'enfant.
- B – Troubles de la croissance osseuse.
- C – Ostéomalacie chez l'adulte.
- D – Hyperphosphatémie.
- E – Augmentation de l'absorption intestinale de calcium.

**31/ la testostérone :**

- A - Est indispensable à la maturation des spermatozoïdes.
- B - A une action anabolisante.
- C - Exerce un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.
- D - Est synthétisée par les cellules de Sertoli.
- E - Est convertie en dihydrotestostérone sous l'action d'une 5 $\alpha$ -réductase.

**32/ Dans le sexe masculin, à la puberté, la sécrétion de testostérone est à l'origine de :**

- A – La modification de la voix.
- B – L'augmentation du volume des organes génitaux externes.
- C – Le développement de la pilosité.
- D – L'augmentation de la masse grasse.
- E – La texture fine de la peau.

**33/ Les oestrogènes sont sécrétés par :**

- A – L'hypophyse.
- B – L'ovaire.
- C – La corticosurrénale.
- D – Le placenta.
- E – L'hypothalamus.

**34/ La progestérone :**

- A – Augmente la fréquence des contractions utérines.
- B – A un rétro contrôle négatif sur la sécrétion de FSH et LH.
- C – A une activité ostéoblastique accrue.
- D – Est responsable de la répartition féminine de la graisse.
- E – Est responsable du développement des seins.

R : B - E

**QROC :**

**35/ Quelles sont les principales caractéristiques des hormones stéroïdes**

**36/ Comparer les relations entre l'hypothalamus et l'hypophyse antérieure d'une part et entre l'hypothalamus et l'hypophyse postérieure d'autre part.**

**37/ Décrire en s'aidant d'un schéma le contrôle de la sécrétion de l'hormone somatotrope GH**

**38/ Décrire les étapes de synthèse des hormones thyroïdiennes.**

**39/- Représenter sur un schéma l'évolution de la concentration plasmatique d'insuline en fonction du temps suite à une augmentation rapide de la glycémie.**

**- Interpréter ce schéma**

**40/ Décrire brièvement le rôle de la progestérone**

***Réponse aux QCM :***

**1/ B**

**2/ E**

**3/ B**

**4/ D**

**5/ B**

**6/ C**

**7/ D**

**8/ D**

**9/ C**

**10/ C**

**11/ A**

**12/ E**

**13/ D**

**14/ E**

**15/ D**

**16/ D- E**

**17/ C – D**

**18/ D – E**

**19/ A – C – D**

**20/ C – D**

**21/ A – B**

**22/ A – B – C**

**23/ A – C**

**24/ B – C**

**25/ C – D – E**

**26/ A – C**



- 27/ C – D
- 28/ C – D
- 29/ B - C – D
- 30/ A – B – C
- 31/ A – B – E
- 32/ A – B – C
- 33 – B – C – D
- 34 – B - E

## EXPLORATION BIOCHIMIQUE DU SYSTEME ENDOCRINE

### Objectifs :

1. Prévenir la variabilité pré-analytique de la prolactinémie
2. Décrire les causes d'hyperprolactinémie
3. Reconnaître les variations physiologiques de la GH et de l'IGF1
4. Interpréter les tests de l'exploration de l'axe somatotrope
5. Décrire et interpréter les tests d'exploration des hormones surrénaliennes
6. Décrire et interpréter les tests d'exploration des gonades chez les deux sexes
7. Reconnaître les tests d'exploration de l'unité foeto-placentaire
8. Analyser l'intérêt et les limites du dosage de la TSH et des hormones thyroïdiennes
9. Interpréter un bilan thyroïdien
10. Connaître les particularités du dosage de la PTH
11. Connaître les difficultés d'interprétation du dosage de la vitamine D
12. Décrire les principales indications du dosage de l'insuline et du peptide C
13. Connaître l'intérêt du dosage de l'érythropoïétine

### Plan :

- Exploration Biochimique de l'axe hypothalamohypophysaire
- Exploration Biochimique des surrénales (fonction glucocorticoïde, minéralocorticoïde, androgènes surrénaliens, médullosurrénale,
- Exploration Biochimique des gonades
- Exploration Biochimique de l'unité foetoplacentaire
- Exploration Biochimique des glandes thyroïdes
- Exploration Biochimique de la PTH et de la vitamine D
- Exploration Biochimique du pancréas endocrine

## Exploration Biochimique de l'axe hypothalamohypophysaire

### 1 Exploration de l'axe lactotrope

#### 1.1 Formes circulantes de la prolactine (PRL) et demi-vie

Formes circulantes :

- 23 KDa : PRL Monomérique
- 26 KDa : PRL Glycosylée
- 55 KDa : BigPRL : dimère et trimère de PRL Glycosylée
- >150 KDa : Big-big PRL ou Macro-PRL : PRL + IgG

La demi-vie de la forme monomérique est de l'ordre de 30 minutes, alors que celle de la big-big PRL est plus élevée.

#### 1.2 Exploration statique

Préparation du patient :

Compte tenu de sa variabilité circadienne (élévation au cours du sommeil) et cyclique (augmentation au cours de la phase lutéale chez la femme), le prélèvement doit être réalisé le 3<sup>ème</sup> jour du cycle entre 8h et 10h du matin à jeun en dehors du stress, et à distance d'un effort physique intense, d'un rapport sexuel, d'une palpation des seins. En cas de doute des prélèvements à 15-20 min d'intervalle peuvent être conseillés (pulsatilité).

Étape analytique

Le dosage de la PRL se fait par des méthodes immunologiques de type sandwich pouvant dans certains cas reconnaître la big-big PRL.

Interprétation

Valeurs normales < 25ng/mL

Une élévation physiologique est notée au cours de la grossesse et la lactation.

Certains médicaments peuvent être responsables d'hyperprolactinémie iatrogène liée à la levée du tonus inhibiteur de la dopamine sur la prolactine.

#### 1.3 Exploration dynamique

1.3.1 Test de stimulation par la TRH.

Injection de 200µg en intra-veineux de TRH (thyroid releasing hormone)

Dosage de PRL (-15, 0, 15, 30, 60, 90min) et TSH (0, 30, 120min)

Ce test permet l'élévation du taux de prolactine parallèlement à celui de la TSH.

Réponse normale : [PRL] multipliée par 2, [TSH] multipliée par 2.5

Intérêt : explorer le caractère stimuable d'une hyperprolactinémie (en faveur d'une étiologie non tumorale). Ce test est actuellement peu utilisé.

## **2 Exploration de l'axe somatotrope**

L'exploration biochimique de l'axe somatotrope se base sur des tests de base (statiques) et dynamiques.

### **2.1 Exploration statique:**

Le dosage de l'hormone de croissance (GH : growth hormone) se fait par des méthode immunologique sandwich.

Valeurs normales : 0,5 – 17µg/L

Le dosage sur un prélèvement isolé de la GH s'avère dans la plupart des cas non informatif du fait de la faible concentration de la GH, de sa sécrétion pulsatile, et sa faible demi-vie (<30min).

D'où le recours aux tests dynamiques ou au dosage de l'IGF1. En effet, le taux de l'IGF1 semble être constant dans le sang mais d'interprétation délicate (selon la tranche d'âge, le statu pubertaire et le régime alimentaire).

### **2.2 Exploration dynamique**

#### **2.2.1 Tests de stimulation**

La GH peut être stimulée par : hypoglycémie insulinique, GH-RH, arginine, glucagon)

Réponse normale > 20 mUI/L

Indication dans les déficits en GH (il faut 2 tests négatifs pour confirmer le diagnostic).

#### **2.2.2 Test de freinage par hyperglycémie provoquée par voie orale :**

Protocole (voir exploration du pancréas endocrine)

Réponse normale < 3mUI/L

Indication en cas de suspicion d'hypersecretion de GH

## **Exploration Biochimique des surrénales**

### **Exploration Biochimique de la fonction glucocorticoïde**

#### **1. Exploration statique**

##### **1.1. Cortisol plasmatique**

Le cortisol dosé au laboratoire est le cortisol circulant total formé de : 70 à 80 % : lié à la transcortine, 10 à 20 % : lié à l'albumine, 5 à 10 % : libre : métaboliquement actif.

Préparation du patient : l'heure du prélèvement doit être bien connue (variation nyctémérale). Les traitements corticoïdes doivent être arrêtés à temps (selon leur demi-vie). S'éloigner des périodes de consommation abusive d'alcool.

Eviter le stress.

Le dosage utilise des immunodosages par compétition.

Interprétation : la cortisolémie suit un rythme nyctéméral :

- à 8h : 55% de la sécrétion journalière : 60 – 200 ng/mL
- à 16h : 35% de la sécrétion journalière : 20 – 120 ng/mL
- à 24h : 15% de la sécrétion journalière : < 50 ng/mL

La caractéristique de l'hypercortisolisme est plus une abolition de ce rythme qu'une élévation absolue de la cortisolémie.

La cortisolémie est élevée sans signification pathologique chez la femme enceinte et au cours d'un traitement estrogène. Le cycle nyctéméral est rompu au cours de l'alcoolisme chronique.

Une cortisolémie à 8h < 50ng/mL est en faveur d'un déficit corticotrope. Le déficit devient improbable si cortisolémie 8h est > 130ng/mL.

##### **1.2. Cortisol libre urinaire**

C'est la fraction libre du cortisol filtrée par les glomérules, qui représente moins de 1% de la cortisolémie totale.

Préparation du patient et conservation des urines :

Eviter la consommation des dérivés de la réglisse

Évalué sur une collecte des urines de 24h avec mesure en parallèle de la créatininurie.

Conservation des urines au froid pH optimal neutre ou au mieux acide

Dosage après extraction par des immunodosage en compétition.

Interprétation : cortisol libre urinaire = 40 – 150 µg/24h

Utilité dans la recherche d'un l'hypercortisolisme.

Pas de place dans l'insuffisance surrénalienne

### 1.3. Cortisol salivaire

C'est le reflet du cortisol libre plasmatique (non lié aux protéines) qui diffuse librement dans la salive indépendamment du débit salivaire.

Préparation du patient :

En fin de nuit, loin de stress (sommeil), à distance du repas et d'un brossage des dents. Pas de tabac, et de dérivés de la réglisse.

Interprétation : cortisol salivaire de 23h < 0.35 ng/mL

En pathologie, le cortisol salivaire est un marqueur plus sensible de dysfonctionnement surrénalien que le cortisol plasmatique.

Utilité dans la recherche d'un l'hypercortisolisme.

### 1.4. ACTH

La courte demi-vie de l'ACTH et son instabilité comptent parmi les difficultés majeures.

Le dosage utilise des immunodosage sandwich.

L'ACTH d'un sujet normal varie en règle générale entre 20 et 60 pg/mL.

Indication :

- classer un hypercorticisme dépendant ou indépendant de l'ACTH
- aider au diagnostic de l'insuffisance surrénalienne primitive : 2 chiffres dépassant la limite supérieure des valeurs usuelles

## 2. Exploration dynamique

### 2.1. test de stimulation

#### 2.1.1. Test à l'ACTH : test au synacthène® :

le synacthène® est une ACTH de synthèse ayant la même activité biologique que l'ACTH. Une ampoule (à 0.25mg soit 250µg) est injectée en intra-musculaire à 8h.

Dosage du cortisol : 0 et 60min

Une réponse normale se traduit par une cortisolémie > 200ng/mL à 60min

Indication : recherche d'insuffisance surrénalienne primitive

### **2.1.2. Test d'hypoglycémie insulinique**

Permet d'explorer l'axe corticotrope en intégralité.

Il consiste à induire une hypoglycémie suit à une injection intra-veineuse d'insuline (0.1U/kg). La glycémie inférieure à 2.2mmol/L (à 0, 15, 30, 45, 60, 90, ou 120min) et suffisante pour valider le test et compléter par la détermination du cortisol, et ACTH au temps -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90, et 120min

Une réponse normale est définie par une cortisolémie > 200ng/mL

Indication : diagnostic de l'insuffisance surrénalienne d'origine hypophysaire

### **2.2. Test de freinage à la dexaméthasone**

la dexaméthasone est un stéroïde de synthèse non reconnu par les dosages de cortisol. Il freine par rétrocontrôle la libération de l'ACTH par l'hypophyse d'où : diminution de la cortisolémie par mise au repos de la glande surrénale.

Le principe des différents tests de freinage à la dexaméthasone (DXM) est fondé sur le rétrocontrôle négatif, exercé physiologiquement par le cortisol sur l'axe corticotrope au niveau hypothalamo-hypophysaire. Ces tests de freinage sont une aide précieuse pour le diagnostic positif d'hypercortisolisme :

#### **2.2.1. le freinage minute :**

1 mg de dexaméthasone à minuit et prélèvement de la cortisolémie à 8 h le matin

Le test de freinage minute a l'avantage de la simplicité et peut être réaliser en première intention en ambulatoire. Il manque cependant de spécificité et peut donner un faux positif chez les patients présentant une augmentation de la CBG (cortisol binding globulin), ou traités par inducteurs enzymatiques.

Une réponse < 18 ng/mL est dit normale

#### **2.2.2. le freinage faible :**

2 mg de DXM par jour pendant 48 heures, avec :

Dosage à 8H du cortisol et ACTH à J1 et J3

Recueil de la cortisolurie sur 24 h à J0 et J2.

Le test de freinage faible est plus lourd à réaliser mais a l'avantage de pouvoir mesurer le cortisol libre. Il aurait ainsi une plus grande spécificité, ce qui contribue à le considérer comme un test de confirmation.

Une réponse de : cortisolémie à J3 < 18 ng/mL et/ou cortisol libre urinaire < 10µg/24h sont considérées normales

### **2.2.3. le freinage fort :**

8 mg de DXM par jour pendant 48 heures, avec :

Dosage à 8H du cortisol et ACTH à J1 et J3

Recueil de la cortisolurie sur 24 h à J0 et J2.

Une diminution de 50% des valeurs de base du cortisol et de l'ACTH est en faveur d'une origine centrale (élimination d'une origine paranéoplasique)

## Exploration de la fonction minéralocorticoïde

### 1. Préparation du patient et prélèvement

le système rénine angiotensine aldostérone est sujet à de nombreuses variations physiologiques et pathologiques avec des variations intra- et inter individuelles.

Les recommandations actuelles pour la réalisation du prélèvement dans des conditions optimales sont :

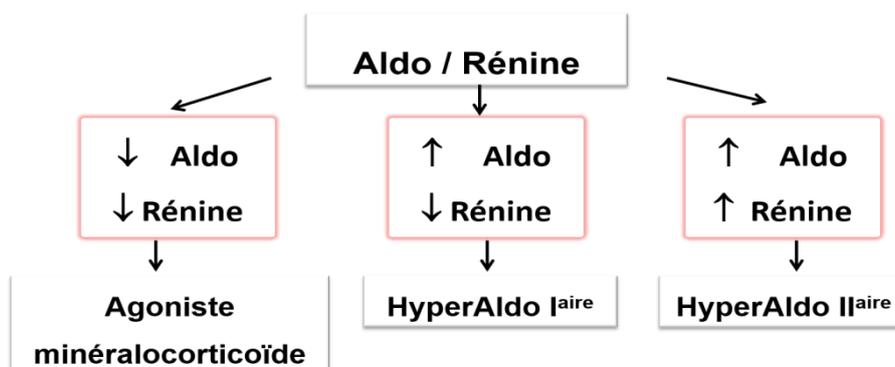
- obtenir une normo-kaliémie :  $> 4$  mmol/L
- en régime normo-sodé : NaU  $> 100$  mmol/L (6g/j de NaCl)
- réaliser les prélèvements dans une posture et à un temps standardisés (le matin en ambulatoire et en position assise)
- phase folliculaire chez la femme
- arrêter certains anti-hypertenseurs :  $\beta$ -bloquants, IEC, diurétiques,...

Acheminement et conservation de l'échantillon : Dans le plasma la rénine se trouve sous deux formes : la rénine active et son précurseur inactif : prorénine. La concentration de ce précurseur inactif est très supérieure à la concentration de la rénine active et son activation in vitro peut se faire par : le froid, l'acidification, la protéolyse et la recongélation. Il faut donc acheminer les prélèvements à température ambiante le plus vite que possible au laboratoire.

### 2. Rapport aldostérone/rénine

Actuellement le calcul de ce rapport est le meilleur test de dépistage de l'hyperaldostéronisme primaire.

#### Hypertension artérielle



**Figure 4** : Apport du dosage de l'aldostérone et de la rénine dans l'exploration de l'hypertension artérielle

## Exploration des androgènes surrénaliens

### 1. Exploration statique

Préparation du patient :

Prélèvement entre 8h et 10h du matin, au début de la phase folliculaire chez la femme.

A distance de tout traitement ayant une action sur la stéroïdogénèse : oestroprogestatif, corticoïdes, SDHEA et inducteurs enzymatiques (dans le cas du dosage du SDHEA)

Les dosages des androgènes et de leurs précurseurs sont réalisés par des immunodosages en compétition.

#### 1.1. 17-hydroxyprogestérone

Précurseur des androgènes (et des hormones stéroïdes). Son taux reflète la stéroïdogénèse.

Sa principale indication est le dépistage, diagnostic et la surveillance d'une hyperplasie des surrénales par déficit en 21-hydroxylase.

#### 1.2. Androstènedione

C'est un androgène d'origine mixte. Il augmente dans certains blocs enzymatiques surrénaliens, certaines tumeurs surrénaliennes, hypercorticisme d'origine centrale, ...  
Sa concentration est basse dans l'insuffisance surrénalienne.

#### 1.3. Déhydroépiandrostérone et son dérivé sulfaté

DHEA et DHEAS sont reflet de la production surrénalienne en androgènes.

Il augmente dans certains blocs enzymatiques surrénaliens, certaines tumeurs surrénaliennes, hypercorticisme,...

Sa concentration est basse dans l'insuffisance surrénalienne et l'hypoplasie surrénalienne.

Il peut aider dans la recherche de certains cancers surrénaliens, et dans le diagnostic étiologique des retards pubertaires.

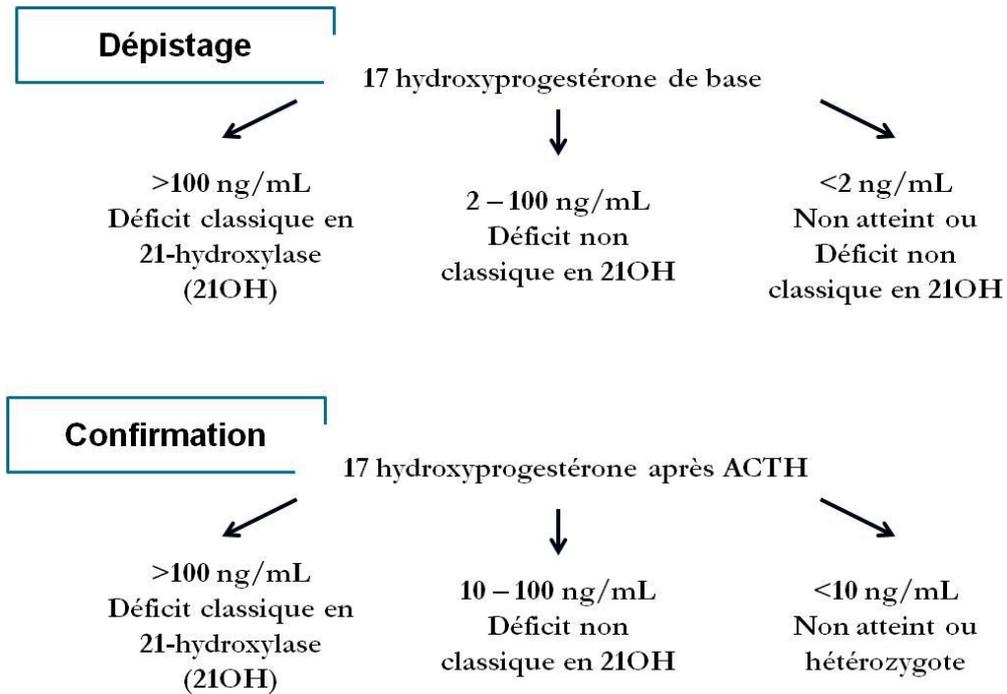
## 2. Exploration dynamique

### 2.2.4. Test à l'ACTH : test au synacthène® :

le synacthène® est une ACTH de synthèse ayant la même activité biologique que l'ACTH. Une ampoule (à 0.25mg soit 250µg) est injectée en intra-musculaire à 8h.

Dosage de la 17-hydroxyprogestérone : 0 et 60min

Une réponse normale se traduit par une 17-hydroxyprogestérone <10ng/mL à 60min



**Figure :** Dépistage du déficit en 21-hydroxylase (ES 2010)

## Exploration de la médullosurrénale

L'exploration biologique des maladies neuroendocrines se fait par la détermination des taux de catécholamines ou de leurs catabolites dans le sang ou les urines.

### 1. Rappel métabolique :

La médullo-surrénale secrète sous l'effet du système nerveux autonome (en réponse à un état émotionnel, la douleur, l'hypoxie, hypotension ou l'exposition au froid) les catécholamines (AD et NAD) à partir de la tyrosine. Ces dernières sont des hormones qui vont agir sur le système cardio-vasculaire et sur le métabolisme glucidique. Elles aident l'organisme à affronter les situations d'urgence.

La NAD, l'AD et la dopamine vont être catabolisées par l'intermédiaire de deux principales enzymes : La catéchol-O-méthyltransférase (**COMT**) et la monoamine oxydase (**MAO**).

Le catabolisme de l'AD et de la NAD diffère selon leur origine :

#### ↳ **Catabolisme de l'AD et NAD d'origine neuronale :**

Deux voies sont possibles :

- Voie intra-neuronale : par recapture. Elle peut aboutir au dihydroxyphénylglycol par la MAO. Elle représente la principale source de l'acide vanilylmandélique (VMA).
- Voie extra neuronale : sous l'action de la COMT et la MAO des tissus périphériques

#### ↳ **Catabolisme de l'AD et NAD d'origine médullo-surrénalienne :**

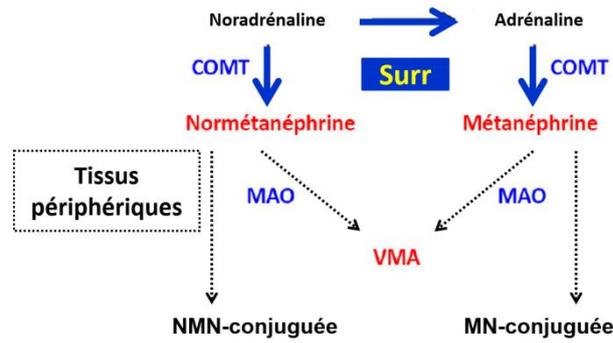
A la différence des cellules neuronales, les cellules chromaffines de la médullo-surrénale contiennent la COMT.

La médullo-surrénale constitue la principale source de métanéphrines circulantes : 93% pour la MN (métanéphrine) et 24 à 40% pour la NMN (normétanéphrine).

Ces dérivés méthoxylés vont avoir par la suite deux destinées : soit une transformation en VMA, soit une sulfatation pour être excrétés dans les urines.

Les catécholamines et leurs autres catabolites sont aussi sulfatés.

L'acide vanillyl-mandélique (VMA) témoigne de la sécrétion des catécholamines dans leur ensemble. L'acide homovanillique (HVA) provient de la dopamine.



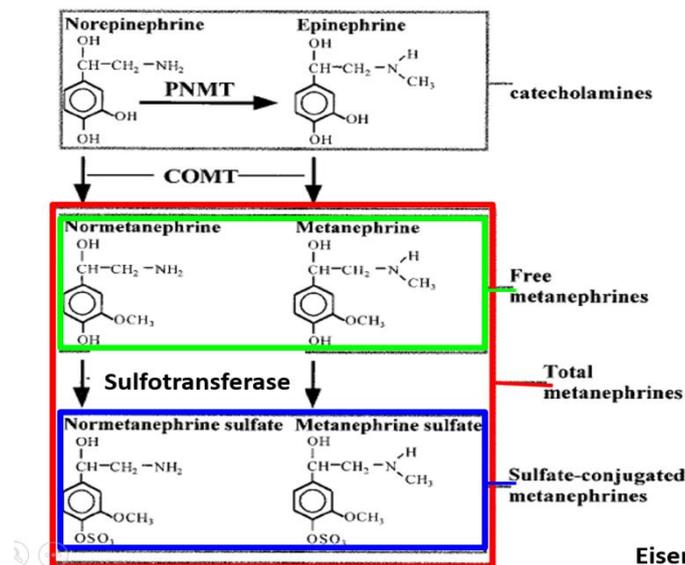
MAO : Monoamine oxydase, COMT : catéchol-O-méthyl transférase, VMA : acide vanilmandélique

**Figure :** Voies de dégradation des catécholamines d'origine surrénaliennes

## 2. Préparation du patient :

- A jeun, éviter le café, tabac
- en dehors du stress
- éviter : inhibiteurs du système nerveux sympathique, sympathomimétiques, les inhibiteurs de la recapture des catécholamines et de la sérotonine, inhibiteurs de la MAO, levodopa, methyldopa, amphétamine, benzodiazépines, clonidine, opiacés, inhibiteurs calciques dihydropyridine.
- Une position couchée de 30min

## 3. Formes dosées



**Figure :** Différentes formes des métanéphrines circulantes

## 4. Interprétation

Une élévation de plus de 3 fois la limite supérieure des valeurs normales est en faveur d'un hyperfonctionnement anormal.

## Exploration biochimique des gonades

L'exploration biochimique se base sur le dosage des gonadotrophines, des hormones sexuelles et des peptides gonadiques. Elle peut être statique ou dynamique.

### 1. Exploration statique des Ovaires

Du fait de la variation hormonale cyclique chez la femme, les prélèvements doivent être faits entre le 3<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour du cycle, le matin entre 8h et 10h (l'évaluation de la réserve ovarienne se fait au 3<sup>ème</sup> jour)

Le bilan demandé en première intention devant une infertilité comporte : FSH, LH, Estradiol, PRL.

#### 1.1. Dosage de l'estradiol plasmatique :

L'estradiol est le marqueur de la maturation folliculaire. Sa concentration est indépendante de l'activité aromatisation avant le 5<sup>ème</sup> jour du cycle. Elle augmente au cours de la phase folliculaire témoignant de la croissance du follicule.

Son taux en début du cycle (3-5<sup>ème</sup> jour) renseigne sur la réserve ovarienne.

Dosage fait par des immunodosages en compétition.

#### 1.2. Dosage de la progestérone plasmatique :

La progestérone renseigne sur la qualité de l'ovulation. Lorsque son dosage est indiqué, il est réalisé pendant la phase lutéale (21-23<sup>ème</sup> jour).

Dosage fait par des immunodosages en compétition.

#### 1.3. Dosage de l'inhibine B :

Le taux plasmatique d'inhibine B témoigne de la présence d'une cohorte folliculaire fonctionnelle.

Son taux en début du cycle (2-4<sup>ème</sup> jour) renseigne sur la réserve ovarienne.

Chez les filles l'inhibine B est rarement détectable à la naissance et pendant l'enfance.

Au cours du vieillissement ovarien, son taux circulant tend à diminuer en parallèle à la diminution du capital folliculaire disponible pour le recrutement. Après la ménopause, elle devient indétectable.

Dosage fait par des méthodes immunologiques de type sandwichs.

#### **1.4. Dosage de l'AMH :**

Son taux renseigne sur la réserve ovarienne.

Sa sécrétion au cours du cycle menstruel est biphasique avec un pic vers le 7<sup>ème</sup> jour et un nadir contemporain du pic de LH. Cependant son taux est réputé stable d'un cycle à un autre chez une femme donnée.

Elle ne devient détectable chez les filles qu'avec l'installation des cycles.

Elle est indétectable chez la femme ménopausée.

Dosage fait par des méthodes immunologiques de type sandwichs.

#### **1.5. Dosage de la testostérone et autres androgènes :**

Les androgènes chez la femme peuvent avoir différentes origines : ovaires, surrénales, tissus périphériques

Le dosage des androgènes est indiqué dans les états d'hyperandrogénie chez la femme (hirsutisme).

Du fait de sa forte affinité à la SHBG, le taux circulant de la testostérone totale réalisé en routine, peut être peu informatif. La détermination du taux circulant de la SHBG ou de la testostérone libre plasmatique est parfois indiqué (laboratoires spécialisés).

#### **1.6. Dosage des gonadotrophines :**

Le contrôle de la phase folliculaire précoce est sous le contrôle de la FSH. Son taux au début de la phase folliculaire renseigne sur la réserve ovarienne.

Le rapport LH/FSH est  $< 1$  au début du cycle.

Des taux élevés de FSH et LH témoigne d'une insuffisance ovarienne primitive.

Dosage fait par des immunodosages sandwich.

## **2. Exploration statique des Testicules**

### **2.1. La testostérone et les autres androgènes chez l'homme**

Les androgènes chez l'homme peuvent avoir différentes origines : testicules, surrénales, tissus périphériques

Le dosage de la testostérone est le plus fréquemment demandé chez l'homme pour l'exploration de la fonction gonadotrope. Deux taux inférieurs à 3ng/mL témoigne d'un hypogonadisme.

C'est la testostérone totale qui est déterminée en routine. En cas de variation de la SHBG (stréroïd hormone binding globulin), la détermination de la testostérone biodisponible ou de la testostérone libre s'avèrent plus informatives.

Dosage fait par des immunodosages en compétition.

### **2.2. Dosage de l'inhibine B :**

Chez l'homme adulte, l'inhibine B est la seule forme détectable. Ses taux sont négativement corrélés à ceux de la FSH. Il est un marqueur de la spermatogénèse.

Avec l'âge, il y a baisse progressive de sa concentration.

### **2.3. Dosage de l'AMH :**

L'AMH virilise le tractus génital interne en induisant la régression des canaux de Müller chez le fœtus de sexe masculin.

Des taux élevés de l'AMH sont alors observés dès le 2<sup>ème</sup> mois de la vie intra-utérine. Cette élévation est maintenue jusqu'à la période prépubertaire. C'est chez l'adulte seulement que les concentrations s'effondrent.

Une valeur indétectable en période prépubertaire chez le un petit garçon plaide en faveur de l'absence de testicules (anorchidie).

### **2.4. Dosage de l'estradiol et de la DHT**

L'estradiol et la DHT sont considérés comme des métabolites de la testostérone.

Le rapport estradiol/testostérone est le reflet de l'activité aromatasase.

Le rapport testostérone/DHT (voisin de 10) est le reflet de l'activité de la 5-alpha-réductase.

### **2.5. Dosage des gonadotrophines :**

Le dosage des gonadotrophines aide dans l'exploration des dysfonctionnements de l'axe gonadotrope.

Les gonadotrophines s'élèvent au cours des hypogonadismes primitifs d'origine testiculaire. Elles diminuent au cours de l'hypogonadisme secondaire d'origine centrale.

**Tableau 3** : Valeurs Usuelles du bilan hormonal (à titre indicatif)

	Valeurs Usuelles		Unités
	Femme	Homme	
<b>FSH</b>	2 – 10	1.5 – 12.4	mUI/mL
<b>LH</b>	2 – 12	1.7 – 8.6	mUI/mL
<b>Estradiol</b>	20 - 250	10 - 60	pg/mL
<b>Prolactine</b>	< 25	< 15	ng/mL
<b>Testostérone</b>	0.10 – 0.60	3.0 – 9.0	ng/mL
<b>Dihydrotestostérone</b>	0.01 – 0.12	0.05 – 0.30	ng/mL
<b><math>\Delta</math>4-androstènedione</b>	0.75 – 3.90	0.33 – 3.30	ng/mL
<b>DHEA</b>	1.5 - 10	2.0 – 12.0	ng/mL
<b>SDHEA</b>	0.40 – 2.20	0.60 – 2.96	$\mu$ g/mL
<b>17-hydroxyprogestérone</b>	0.50 – 0.80	0.50 – 2.10	ng/mL

### 3. Exploration dynamique

#### 3.1. Test à la LHRH ou GnRH

Après injection de la GnRH (100 $\mu$ g), on dose les gonadotrophines à -15, 0, 15, 30, 60, 90, 120 minutes.

Une réponse normale se traduit par une élévation de la

- LH (X3-5) dès la 15<sup>ème</sup> minute
- FSH (X1,5-3) dès la 30<sup>ème</sup> minute

Ce test est indiqué dans l'exploration des pathologies de la puberté. Il permet aussi d'évaluer la profondeur d'un déficit gonadotrope.

#### 3.2. Test à la HCG

Après une dose de la HCG, on dose selon les cas : testostérone, dihydrotestostérone, ou précurseurs.

Le taux de la testostéronémie devrait s'élever. En cas de déficit enzymatique le rapport entre précurseur/testostérone sera élevé.

## Exploration biochimique de l'unité foetoplacentaire

### 1. Diagnostic positif de grossesse

La grossesse est caractérisée par des manifestations physiologiques chez la femme qui peuvent conduire au diagnostic de grossesse. Ce diagnostic est conforté par des données biologiques : dosage de la HCG.

#### 1.1. HCG plasmatique

Délai d'apparition dès J8 après fécondation. Sa concentration double régulièrement tous les 1.5 à 2 jours au début de la grossesse et atteint un maximum à la 7<sup>ème</sup>-10<sup>ème</sup> semaine. Elle décroît ensuite.

Lors de grossesses multiples les concentrations sont plus élevée.

Détermination par des immunodosages de type sandwich.

Intérêt : diagnostic positif de grossesse (HCG > 10 UI/L), suivi de grossesse, suivi de tumeur trophoblastiques.

Les concentrations de la HCG gardent un intérêt limité dans l'appréciation du terme de la grossesse devant l'échographie.

**Tableau** : concentration de la HCG au cours d'une grossesse normale

Age de la grossesse	Concentrations sériques d'hCG (mUI/ml)
10 <sup>e</sup> jour	10
1,5 à 2 semaines	40 à 200
2 à 3 semaines	100 à 1 000
3 à 4 semaines	500 à 10 000
4 à 6 semaines	6 000 à 200 000
6 à 9 semaines	100 000 à 300 000
2 <sup>e</sup> trimestre	3 000 à 50 000
3 <sup>e</sup> trimestre	1 000 à 50 000

*(d'après Beaudonnet A, Patricot MC. hCG. Cahier de formation hématologie-immunologie, Bioforma 1995).*

*NB: valeurs données à titre indicatif; des variations importantes peuvent être observées*

#### 1.2. HCG urinaire

Délai d'apparition dans les urines J10 après fécondation.

Détermination par des bandelettes dont le seuil inférieur de détection est de 25UI/L.

Risque de faux négatif si urines diluées.

## 2. Dépistage de la trisomie 21

La formation d'un organisme humain demande plusieurs étapes. La fécondation au cours de laquelle deux gamètes fusionnent, forment un zygote. Ce zygote subit des divisions cellulaires et finira par arriver au stade de nouveau-né avec ses caractéristiques, en passant par plusieurs autres stades de maturation. Les caractéristiques de ce nouveau-né sont inscrites dans ses gènes. La moindre anomalie peut être responsable de situations cliniques plus ou moins gérables. La plus fréquente anomalie chromosomique est la trisomie 21. Les explorations biologiques peuvent aider dans son dépistage.

### La fraction libre de la b-hCG

La hCG est une glycoprotéine sécrétée par le syncytiotrophoblaste. Lors de trisomie 21, le taux de sa sous-unité  $\beta$ -hCG libre est nettement élevé. Sa structure montre une hyperglycosylation par retard de maturation placentaire. Il y a alors un défaut de dégradation de cette glycoprotéine.

### La PAPP-A

La PAPP-A (Pregnancy associated Plasma Protein A) est une macromolécule synthétisée par le cytotrophoblaste. C'est une protéase qui joue un rôle important dans l'implantation en contrôlant les processus d'invasion. Son taux sérique maternel augmente au cours de la grossesse. Lors de trisomie 21, les taux de PAPP-A sont abaissés. Toutefois, la différence avec une grossesse normale diminue au fur et à mesure que l'âge de la grossesse avance.

### L'AFP (alpha foeto-proteine)

L'AFP est synthétisée par les cellules endodermiques de la vésicule vitelline à partir de la 3<sup>ème</sup> semaine de gestation. Après la 8<sup>ème</sup> semaine, la production d'AFP est essentiellement assurée par le foie et elle constitue une des principales protéines circulantes chez le fœtus. Dans le sérum maternel, l'AFP augmente de la 14<sup>ème</sup> à la 30<sup>ème</sup> SA, puis décroît jusqu'à la fin de la grossesse. Un taux élevé au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, signe une immaturité foeto-placentaire.

### L'estriol

L'estriol est un stéroïde d'origine fœtoplacentaire, provenant de la DHEA des surrénales fœtales. Son taux augmente régulièrement de la 14<sup>ème</sup> SA jusqu'au terme. Des taux bas sont retrouvés en cas de trisomie 21 au second trimestre.

## Exploration Biochimique des glandes thyroïdes

L'exploration des dysfonctionnements thyroïdiens se base avant tout sur les examens biochimiques : dosage de la TSH, des hormones thyroïdiennes, des anticorps antithyroïdiens et de l'iode.

### 1. Exploration statique

#### 1.1. Hormones thyroïdiennes

##### 1.1.1. Dosage des hormones totales (délaissé)

Se fait par méthode immunologique compétitive après libération de la fraction liée des hormones thyroïdiennes. Ce dosage a été délaissé au profit du dosage des hormones libres, du fait des variations de la concentration des protéines porteuses et de leur affinité aux hormones thyroïdiennes

##### 1.1.1. Dosage des hormones libres : T4L = FT4 et T3L = FT3

Il faut avant tout extraire les hormones libres des hormones liées sans perturber cet équilibre. L'extraction est couramment immunologique au niveau de l'automate suivi par un dosage par compétition.

Bien que les méthodes de dosage des hormones libres ont fait d'énormes progrès techniques, il faut être averti de certains problèmes analytiques non encore résolus, liés principalement :

- aux modifications de la concentration des protéines porteuses
- à des interférences médicamenteuses : l'héparine par exemple

#### Interprétation :

FT4 = 10 – 22 pmol/L

FT3 = 4 – 7 pmol/L

Chez l'enfant les taux des hormones thyroïdiennes sont plus élevés que ceux de l'adulte.

En cas de grossesse, T4L : ↑ 1er trimestre et ↓ 20% aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres.

#### 1.2. TSH : thyroïdostimuline

Pic 1ère partie de la nuit (dosage tout au long de la journée)

Détermination par immunodosage sandwich de 3<sup>ème</sup> génération (la plus faible concentration déterminée est de l'ordre de 0,01 à 0,02mUI/L)

**Interprétation :**

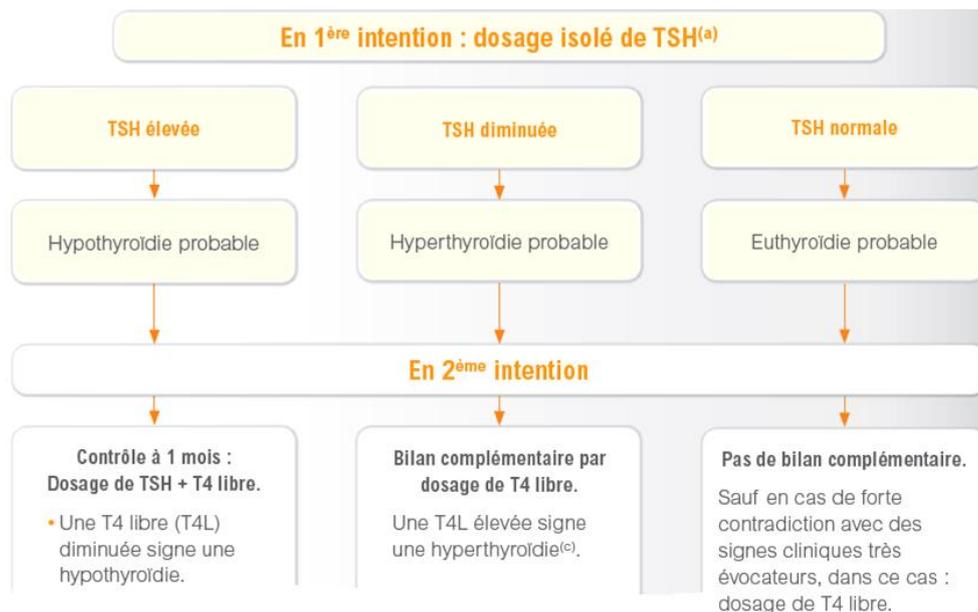
Valeur normale : TSH = 0.4 – 4.0 mUI/L

Pic néonatal à 12 heures de vie : dépistage préconisé à j3 de vie

Diminution de la TSH au 1er trimestre de grossesse avec augmentation au 2ème et 3ème trimestre

Les variations iatrogènes : diminution par les glucocorticoïdes et augmentation par la dopamine.

**Indication :** test de première intention devant une suspicion d’hypothyroïdie



**Figure :** Stratégie d’exploration d’une hypothyroïdie

**Tableau :** Seuils de variation intra-individuelle du bilan thyroïdien

T4L	6 pmol/L
T3L	1.5 pmol/L
TSH	0.75 mUI/L

Pour un test diagnostique chez un individu donné, on se reporte aux valeurs normales. S’il s’agit d’une surveillance d’un patient déjà connu, il faut analyser l’amplitude de différence entre les valeurs obtenues pour ce même sujet.

**1.3. Dosages des anticorps anti-thyroïdiens**

Il s’agit des anti-corps anti-:

- Thyroperoxydase
- Thyroglobuline
- Récepteur de la TSH

Les méthodes de dosage sont immunologiques compétitives et non compétitives.

L'interprétation et le suivi des malades sont alors délicats si le dosage n'est pas fait au niveau du même laboratoire avec la même méthode.

#### **1.4. Dosage de la thyroglobuline**

Le dosage de la thyroglobuline n'a pas de place dans le diagnostic des dysthyroïdies, il est par plutôt indiqué dans la surveillance (post-chirurgicale de cancer thyroïdien).

#### **1.5. Dosage de l'iodurie de 24h**

Méthodes : électrode spécifique, chromatographie, colorimétrie

Indication : recherche d'une surcharge en iode, avant traitement à l'iode radioactif.

### **2. Exploration dynamique : Test à la TRH**

Injection de 200µg en intra-veineux de TRH (thyroid releasing hormone)

Dosage de TSH (0, 30, 120min)

Ce test permet l'élévation du taux de prolactine parallèlement à celui de la TSH.

Réponse normale : [TSH] multipliée par 2.5

Ce test n'est indiqué actuellement que dans certains cas de tumeur hypophysaire sécrétant la TSH.

## Exploration biochimique de la PTH et de la vitamine D

En pratique courante, l'exploration du métabolisme phosphocalcique est basée sur les dosages plasmatiques et urinaires du calcium et du phosphate. Le dosage plasmatique de la PTH, lorsqu'il est disponible, apporte une aide diagnostique essentielle. Le dosage de la 25-OH D<sub>3</sub> ou de la 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> reste réservé à des situations particulières.

### 1. PTH

Les techniques de dosage de la PTH sont des immunodosages sandwich. Les 2<sup>èmes</sup> générations reconnaissent en plus de la PTH 1-84 des formes tronquées inactives de la PTH. Ces formes tronquées sont retrouvées en grandes quantités chez les hémodialysés.

De nouvelles techniques de dosage dites de 3<sup>ème</sup> génération sont maintenant disponibles sur le marché, mais non encore adoptées pas tous les laboratoires.

Toutes ces techniques ne reconnaissent pas la PTHrp (PTH related peptide)

#### **Prélèvement et acheminement :**

Le prélèvement est effectué sur tube EDTA (éthylène diamine tétra-acétique). Un transport sur lit de glace est adopté pour éviter la protéolyse de cette hormone.

#### **Interprétation :**

Les valeurs normales de la PTH : 10 – 60 pg/mL

Ces valeurs sont données à titre indicatif. Elles dépendent de la trousse de dosage et de la population concernée (déficit en vitamine D non exclu)

### 2. Vitamine D

Le dosage de la 25-OH-vitamine D est le reflet du stock de cette vitamine dans l'organisme. Le taux de la 1,25-OH-vitamine D serait dépendant de l'activité de l'1- $\alpha$ -hydroxylase. Elles sont toutes les deux dosées par des immunodosages par compétition.

#### **Prélèvement**

Il faut éviter les tubes EDTA qui donnent des résultats plus bas par certaines techniques.

#### **Interprétation :**

Valeur normales : 25-OH-vitamine D > 20ng/mL

Intoxication à la vitamine D : > 150ng/mL

La distribution des valeurs normales est influencée par des facteurs génétiques, et géographiques. Les indications du dosage de la 25-OH-vitamine D se trouve alors restreintes.

Les indications du dosage de la 1,25-OH-vitamine D se trouve encore plus limitées (en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> intension)

## Exploration Biochimique du pancréas endocrine

### 1. Insuline

#### Préparation du patient et prélèvement

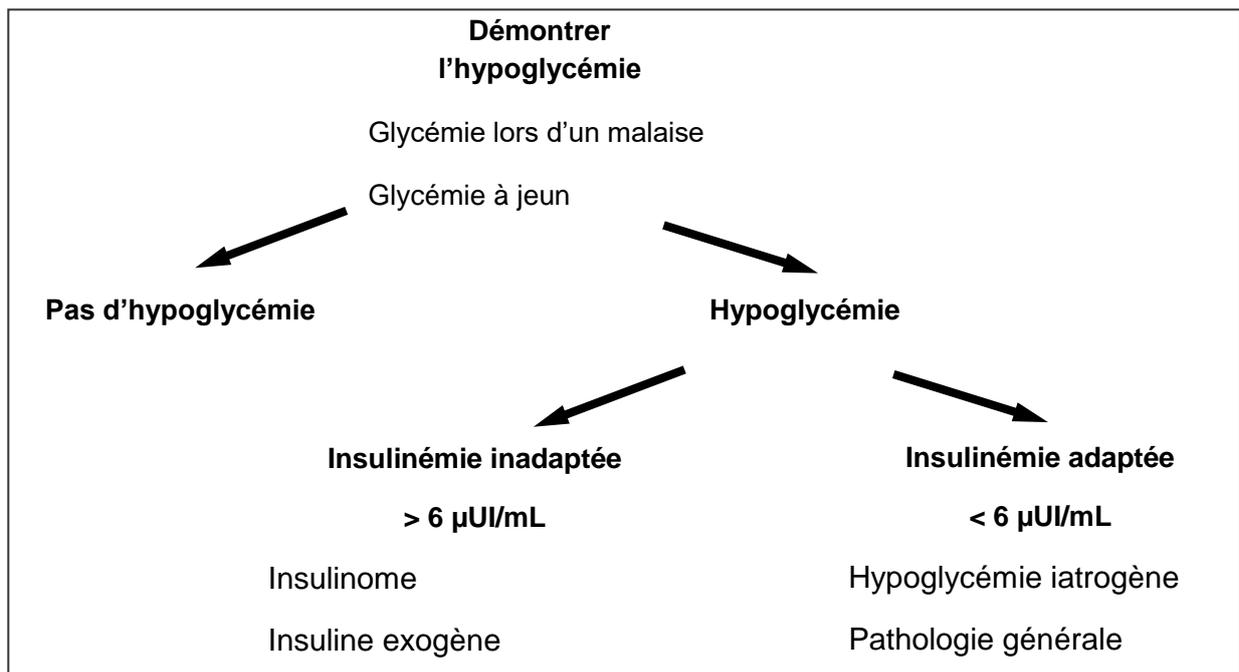
L'insuline est soumise à des rythmes circadiens complexes, variables selon le régime alimentaire.

Les prélèvements hémolysés sont contre indiqués.

#### Interprétation

Il est impératif de pratiquer un dosage concomitant de la glycémie afin de pouvoir interpréter les résultats. Elle est indiquée dans l'enquête étiologique d'une hypoglycémie, dans l'estimation de l'insulinorésistance,...

La plupart des analogues thérapeutiques de l'insuline sont reconnus par les méthodes de dosages de routine.



**Figure :** stratégie diagnostique devant une hypoglycémie

### 2. Peptide C

Co-sécrété avec l'insuline, le peptide C est un bon reflet de l'insulinosécrétion. Une hypoglycémie associée à une hyperinsulinémie et une valeur basse de peptide C plaident en faveur de l'origine exogène de l'insuline.

## Exploration de la fonction endocrine du rein

L'érythropoïétine est l'hormone rénale la plus étudiée.

### **L'érythropoïétine :**

L'érythropoïétine (EPO) est le facteur de croissance hématopoïétique principal de la lignée érythrocytaire. Son rôle majeur est de stimuler la synthèse des globules rouges. Sa synthèse rénale est régulée par la concentration en oxygène et doit permettre à l'organisme de s'adapter à différentes situations physiologiques.

Détermination par immunodosage sandwich.

La concentration sérique en EPO peut être déterminée dans différentes situations cliniques :

- La première indication à son dosage est d'évaluer les capacités de production d'EPO chez les sujets atteints d'insuffisance rénale chronique, ou de déterminer si la production d'EPO est adaptée à la sévérité d'une anémie
- La deuxième indication majeure à son dosage est le diagnostic différentiel des polyglobulies
- Autre : détection du dopage

Le suivi de l'efficacité du traitement par l'érythropoïétine recombinante ne doit pas faire appel au dosage de l'EPO mais à la détermination de la concentration en Hb (après 2 à 4 semaines).

## SEMIOLOGIE DE LA THYROÏDE

### **Objectifs éducationnels :**

- 1- Décrire les étapes de l'examen de la loge thyroïdienne
- 2- Décrire les signes cliniques et para cliniques du goitre simple et du goitre nodulaire
- 3- Décrire les signes cliniques et para cliniques de l'hyperthyroïdie
- 4- Enumérer les principales étiologies de l'hyperthyroïdie
- 5- Décrire les signes cliniques et para cliniques de l'hypothyroïdie
- 6- Enumérer les principales étiologies de l'hypothyroïdie

## SEMILOGIE DE LA THYROÏDE

### I- RAPPEL ANATOMIQUE :

Le corps thyroïde est situé à la face antérieure de la région cervicale. Il est formé de deux lobes latéraux réunis par un isthme et s'applique sur les faces antérieures et latérales de la trachée au dessous des cartilages du larynx.

Cette glande est constituée de vésicules thyroïdiennes ou follicules dont le centre est rempli de colloïde. Celle-ci est constituée par la thyroglobuline, (Tg : glycoprotéine iodée).

### II- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

La thyroïde secrète deux hormones : la thyroxine ou tétra iodo thyronine (T4) et la tri-iodothyronine (T3).

La T 3 et la T 4 sont donc des tyrosines iodées ou iodotyrosines.

L'iode est apporté par les aliments; les besoins sont de 150 à 200 µg/24H.

Ces 2 hormones passent dans la circulation (75 % sous forme de thyroxine) ; un peu sous forme libre : FT3 et FT4 et beaucoup sous forme liée à des protéines vectrices (TBG = Thyroxin Binding Globulin, TBPA = Thyroxin Binding Préalbumin, Albumine) : T3 et T4.

La  $\frac{1}{2}$  vie de la T 3 est beaucoup plus brève que celle de la T 4. Biologiquement, la T3 est beaucoup plus active que la T4, mais sa concentration plasmatique est beaucoup plus faible.

#### II-1. *Actions physiologiques* :

- Les hormones thyroïdiennes accélèrent la croissance et la maturation osseuse et favorisent à fortes doses la soudure des cartilages de conjugaison.
- Elles élèvent la température centrale et le métabolisme de base, la consommation d'O<sub>2</sub> et la production énergétique.
- Les actions viscérales sont très nombreuses, les plus importantes s'exercent sur le cœur (tachycardie), le tube digestif (accélération du transit intestinal), le muscle, le système nerveux...

Un certain nombre de ces actions semblent s'exercer par l'intermédiaire du système nerveux sympathique en favorisant l'action des catécholamines.

- Les actions sur les métabolismes sont essentiellement :

- une hyperglycémie (action surtout par glycogénolyse hépatique) .
- un catabolisme accéléré des graisses.
- Un effet protidique semblant anabolique à faibles doses et catabolique à doses plus fortes, en particulier sur le muscle et l'os.
- Un effet diurétique

### III-2. Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes :

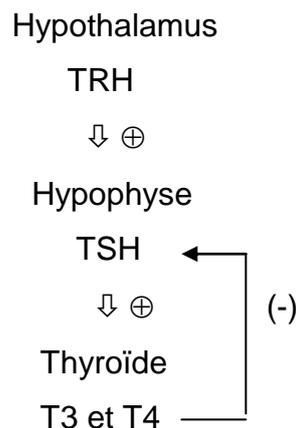


Fig 1 : Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes

### III- EXAMEN DE LA THYROÏDE :

#### III-1. L'examen clinique :

##### III-1.1. L'interrogatoire :

##### III-1.1.1. Les antécédents personnels et familiaux :

- Origine géographique (goitres endémiques de certaines régions), notion de maladies thyroïdiennes dans la famille.

- Traitements suivis (amiodarone), notion d'injection de produit de contraste iodé

##### III-1.1.2. L'histoire de la maladie :

Notion de facteur déclenchant (choc émotif), allure évolutive de la maladie.

##### III-1.2. L'examen physique :

Il comporte l'examen locorégional et l'examen général

##### III-1.2.1. L'examen locorégional :

##### III-1.2.1.1. L'inspection :

→ Technique :

Le malade doit être confortablement assis, au repos et à la déglutition cou en extension

→ Renseignements fournis :

Visualiser la tuméfaction cervicale chez les patients maigres et /ou en cas de volume important.

On peut mesurer la circonférence du cou .

- Les modifications cutanées : pigmentation, vasodilatation, présence de cicatrices au niveau de la base du cou et/ou faces latérales.
- Les modifications vasculaires : éréthisme des vaisseaux du cou

### III-1.2.1.2. La palpation :

C'est le temps essentiel :

→ Technique :

L'examineur se place derrière le sujet à examiner

Les doigts des 2 mains sont appliqués sur la région sous-hyoïdienne, en palpant de haut en bas et latéralement et en demandant au sujet de déglutir : Ces mouvements provoquent une ascension puis une descente de l'axe trachéo-digestif qui mobilisent la thyroïde (ce qui affirme la nature thyroïdienne de la tuméfaction palpée).

→ Résultats :

- Une thyroïde normale est difficilement palpable. Cependant, chez une personne longiligne maigre, on sent passer sous les doigts les deux lobes fermes de la thyroïde.
- En cas d'anomalies, la palpation permet de :
  - \* Noter la topographie d'une hypertrophie :
    - diffuse (2 lobes et isthme) : goitre
    - localisée à un lobe ou une partie d'un lobe : nodule thyroïdien
  - \* Apprécier le caractère homogène ou hétérogène de l'hypertrophie
  - \* Préciser 3 points :
    - La consistance : ferme, dure, molle, rénitente, élastique
    - La sensibilité (la thyroïde normale n'est pas sensible)
    - La mobilité par rapport à la peau et aux muscles
  - \* Noter la présence de signes vasculaires (frémissement ou thrill palpatoire).

L'examen régional comporte :

- \* la recherche d'adénopathies cervicales en palpant :
  - Les chaînes cervicales antérieures et latérales : jugulo-carotidiennes
  - Les creux sus-claviculaires

- Les chaînes spinales.

\* l'appréciation des limites inférieures de la thyroïde :

La limite inf. d'un goitre peut être parfois difficilement palpable dans le cas de goitre plongeant (à prolongement médiastinal = goitre endothoracique).

### III-1.2.1.3. L'auscultation du goitre :

Recherche d'un souffle (équivalent auscultatoire du frémissement), témoignant de l'hyper vascularisation

**III-1.2.1.4.** La recherche de signes de compression cervicale : respiratoire (dyspnée d'effort ou surtout de décubitus) ou digestive (dysphagie) ou récurrentielle (dysphonie). Ces signes sont peu fréquents.

### III-1.2.2. L'examen général :

Il recherche surtout des signes d'hypo ou d'hyperthyroïdie

## **III-2. Examens complémentaires :**

### **IV-2.1. Les examens appréciant le retentissement périphérique :**

#### III-2.1.1. La cholestérolémie :

Les modifications sont inconstantes et non spécifiques

#### III-2.1.2. la numération formule sanguine (NFS) :

### **III-2.2. Examens spécialisés :**

#### III-2.2.1. Dosages hormonaux :

**III-2.2.1.1. Dosage des formes libres de la T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> = FT<sub>3</sub> et FT<sub>4</sub>.** Le diagnostic des dysthyroïdies est basé sur le dosage de ces formes libres. Ce dosage se fait par méthode radio-immunologique ou par méthode immunoradiométrique.

#### **III -2.2.1.2. Dosage de la TSH ultra-sensible (TSH $\mu$ s)**

- de grande spécificité et sensibilité

Les valeurs normales de la TSH  $\mu$ s = 0,15 -3,5  $\mu$ UI/ml

#### **III -2.2.1.3. Test à la TRH sur TSH : TRH = 200 $\mu$ g en IVD**

Dosage TSH aux temps 0', 30', 60', 90' et 120'

Normalement la TSH s'élève rapidement avec un pic à la 30<sup>ème</sup> minute.

$\Delta$  TSH ( $T_{30'} - T_0$ ) : 2 – 20  $\mu$ UI/ml

Dosage de la calcitonine : cancer médullaire de la thyroïde

### III -2.2.1.4 Dosage de la thyroglobuline :

En cas de suspicion d'une thyroïdite sub-aiguë de De Quervain ou aussi lors de la surveillance d'un cancer papillaire opéré.

### III -2.2.1.5 Dosage des anticorps antithyroïdiens

Anti thyroglobuline : anti-TG

Anti thyroperoxydase : anti-TPO

Anticorps anti récepteur de la TSH

### III-2.2.2. Exploration isotopique de la thyroïde :

#### \* Isotopes utilisés :

Iode 131 : 1/2 vie de 8 jours

Technétium 99 : 1/2 vie de 6 heures

Les isotopes de l'iode sont captés par la glande et exploités par les différentes étapes de l'hormonogénèse thyroïdienne.

Le technétium est capté par la thyroïde mais non organisé.

Une fois, la dose absorbée per os ou IV, la radioactivité du corps thyroïde est étudiée → étude de la scintigraphie thyroïdienne.

#### \* Renseignements fournis :

- Fonctionnels : c'est l'étude de la fixation de l'isotope (Iode 131) par la thyroïde. Normalement, on observe les % de fixations suivants :

• à la 2<sup>ème</sup> heure après l'administration : 20 %

• à la 6<sup>ème</sup> heure après l'administration : 30 %

- à la 24<sup>ème</sup> heure après l'administration: 40 %

Le % d'iode fixé par la thyroïde est d'autant plus élevé que la sécrétion thyroïdienne est plus intense.

- Morphologiques : la répartition du radio-isotope au niveau du tissu thyroïdien donne l'image radioactive de la thyroïde ou cartographie thyroïdienne

L'image radioactive normale de la thyroïde est homogène et a la forme d'un papillon.

Pour les cartographies, le technétium 99 est de plus en plus utilisé (1/2 vie brève et moins d'irradiation pour l'organisme).

\* Contre indications de l'administration d'Iode 131 :

- Grossesse et allaitement, allergie à l'iode

\* Examen impossible en cas de surcharge iodée

**IV-2.2.3 - Echographie cervicale:**

- Elle précise l'échogénéicité du goitre ou du nodule, la structure solide, liquide ou mixte, la présence de ganglions cervicaux, le nombre et les dimensions des nodules, la présence de Calcifications, la vascularisation au doppler, enfin elle aide à la cytoponction ;

**IV-2.2.4 Radiographie du thorax et du cou :**

Rechercher un prolongement endo-thoracique, des calcifications, une déviation trachéale ou des métastases pulmonaires ;

**IV- PATHOLOGIE THYROÏDIENNE :**

**IV-1. *Les goitres et nodules euthyroïdiens :***

Le goitre désigne une augmentation diffuse du volume du corps thyroïde. Le nodule est l'augmentation localisée du volume de la thyroïde.

L'euthyroïdie désigne l'absence de signe clinique ou biologique d'hyper ou d'hypofonctionnement thyroïdien.

**IV-1.1. Les goitres simples :**

\* Clinique :

- Les goitres simples s'observent surtout chez des sujets jeunes.

- L'augmentation du volume de la glande est diffuse, homogène. Il n'y a pas d'adénopathie cervicale, pas de signes vasculaires, pas de signes de compression, pas de douleur spontanée ou provoquée par la palpation.

\* Examens complémentaires :

- Les examens courants sont normaux.
- La FT4 et la TSH  $\mu$ s sont normales
- Scintigraphie thyroïdienne :
  - La fixation de l'Iode 131 est normale
  - La cartographie objective la taille augmentée de la glande avec

une fixation homogène.

**IV-1.2 –Goitre endémique sans hypothyroïdie**

**IV-1. 3 –Goitre médicamenteux :** Lithium, cordarone

**IV-1.4. Les goitres nodulaires :**

\* Clinique :

Le goitre peut être uni ou multi nodulaire.

A la palpation, on perçoit un ou plusieurs nodules, de taille variable, fermes ou même durs, parfois rénitents (kyste), habituellement indolores et hétérogène.

\* Examens complémentaires

→ FT4 et TSH normales.

→ L'échographie cervicale met en évidence les nodules et l'hypertrophie de la glande, apprécie leur échostructure hypo ou hyperéchogène.

→ A la scintigraphie thyroïdienne, la fixation est hétérogène comportant une alternance des zones isofixantes et hypofixantes de goitre multi nodulaire hétérogène.

**IV-1.3. Le nodule unique :**

\* Clinique :

L'inspection et la palpation permettent de préciser le siège du nodule, son volume, sa consistance, sa sensibilité, ses limites et de rechercher des adénopathies cervicales.

\* Examens complémentaires :

→ La radio du cou permet de rechercher des calcifications se projetant sur l'aire thyroïdienne ou une compression trachéale ou oesophagienne.

→ L'échographie permet de confirmer la présence du nodule, son caractère unique, son échostructure liquidienne (kyste) ou solide, ses limites, la présence de calcifications ou d'adénopathies associées.

Le nodule unique peut relever :

→ d'un kyste : dans ce cas, la ponction du kyste ramène du liquide et affaisse le nodule (lésion bénigne).

→ d'une masse solide : tumeur bénigne (adénome) ou maligne (cancer).

Le nodule thyroïdien solide unique justifie les explorations complémentaires. Les dosages hormonaux confirment l'euthyroïdie, et avec les explorations isotopiques ils éliminent un adénome toxique et permettent de séparer les éventualités suivantes :

- Le nodule peut être hyperfixant : nodule chaud non extinctif.
- le nodule fixe l'isotope de façon normale : nodule isofixant :
- le nodule ne fixe pas l'isotope : nodule hypofixant ou froid. Dans 20 % des cas, il s'agit d'un cancer de la thyroïde.

#### **IV-2. Les hyperthyroïdies :**

##### **Définition :**

- La thyrotoxicose regroupe toutes les manifestations pathologiques liées à l'excès en hormones thyroïdiennes.

##### **IV-2.1. Le syndrome de thyrotoxicose :**

##### **IV-2.1.1. Signes cliniques :**

##### **\* Signes cardio-vasculaires :**

→ Sensation de palpitations, avec souvent dyspnée d'effort

→ Tachycardie :

↗ de la fréquence cardiaque pratiquement constante, habituellement sinusale, ne cède pas au repos, s'exagère à l'effort et lors des émotions.

→ Eréthisme cardio-vasculaire généralisé : Pouls et choc de pointe amples, bruits du cœur vibrants, avec parfois dédoublement de B2 et souffle systolique anorganique.

→ Pression artérielle systolique et différentielle souvent élevée

→ Débit cardiaque élevé

##### **\* Signes neuropsychiques et musculaires :**

→ Irritabilité, anxiété, instabilité, agitation, nervosité

→ Tremblement fin, menu, rapide, non intentionnel, des extrémités (mains, paupières et langue)

- Réflexes ostéo-tendineux vifs
- Amyotrophie proximale  $\pm$  marquée avec diminution de la force musculaire responsable du signe du tabouret : accroupi, le sujet ne peut se relever sans prendre appui par les mains.

\* Signes digestifs : diarrhée ou simple accélération du transit intestinal

\* Signes généraux :

- Asthénie
- Amaigrissement presque constant,  $> 10$  kg en quelques mois, contrastant avec un appétit conservé ou même exagéré (polyphagie)
- Thermophobie
- Hypersudation permanente caractéristique au niveau des mains qui sont chaudes et moites
- Prurit
- Polydipsie avec polyurie fréquente

\* Troubles génitaux :

- Homme :  $\searrow$  de la puissance sexuelle avec parfois infertilité et gynécomastie.
- Femme : troubles des cycles menstruels (aménorrhée)

\* Rétraction palpébrale supérieure :

Elle donne un élargissement de la fente palpébrale.

Elle est responsable d'un éclat du regard et d'une asynergie oculo-palpébrale objectivable par la manœuvre de De Graafe : lorsque le regard est dirigé vers le bas, la paupière ne suit plus, ou suit avec retard, le mouvement du globe oculaire.

#### **IV-2.1.2. Signes para cliniques :**

- \* La cholestérolémie est abaissée, il peut exister une microcytose et une leucopénie à la NFS.
- \* Dosages hormonaux :
  - FT3  $\nearrow$  FT4  $\nearrow$  ; TSH  $\mu$ s  $\searrow$
  - Test au TRH bloqué (pas d' $\nearrow$  de la TSH) :  $\Delta$  TSH  $< 2 \mu$ U/ml.
- \* L'aspect cartographique varie selon l'étiologie de l'hyperthyroïdie.

#### **IV-2.2. Les étiologies :**

##### **IV-2.2.1. La maladie de Basedow :**

Outre les signes cliniques de thyrotoxicose, elle comporte un goitre, des signes oculaires et parfois cutanés.

\* Le goitre

Il est de volume variable, diffus, homogène, élastique, mobile, acquis, de caractère vasculaire non compressif et sans adénopathies cervicales.

\* Ophthalmopathie ou exophtalmie basedowienne :

- C'est une protrusion des globes oculaires acquise (demander les photos antérieures), visible et mesurable à l'exophtalmomètre de Hertel (N = 16 – 20 mm) bilatérale, et souvent asymétrique.

- Elle peut s'accompagner de larmoiement, photophobie, sensation de sable dans les yeux.

- Elle peut s'associer à une rétraction palpébrale supérieure.

Toutes ces modifications confèrent au regard un aspect fixe brillant, tragique, très caractéristique de l'affection.

- On distingue :

- L'exophtalmie bénigne : indolore, réductible et comporte un œdème, pigmentation des paupières et hyperhémie conjonctivale.
- L'exophtalmie maligne : protrusion importante, douloureuse, irréductible associée à :
  - Un œdème conjonctival (chémosis).
  - Une paralysie oculo-palpébrale et diplopie.
  - Une baisse de l'acuité visuelle.
  - Des infections et ulcérations cornéennes dues à l'inocclusion palpébrale et mettant en jeu le pronostic visuel.

\* Le myxœdème pré tibial :

C'est une dermopathie infiltrative de la face antérieure des 2 jambes en peau d'orange avec hypertrichose localisée

\* L'étude à l'Iode 131 montre :

→ L'élévation de la fixation du radio-isotope

→ Une image scintigraphique homogène respectant la forme générale d'une glande thyroïde normale mais hypertrophiée

\* Les anti récepteurs de la TSH sont positifs.

#### **IV-2.2.2. L'adénome toxique :**

\* Définition :

C'est une tumeur bénigne du corps thyroïde autonome (échappe à la régulation normale). Il est hyperactif, fixe l'iode radioactif et produit des hormones thyroïdiennes en excès.

\* Cliniquement :

- Il existe des signes de thyrotoxicose
- Il existe un nodule thyroïdien unique, de taille variable, indolore, sans signes de compression, ni ganglion.
- Pas de signes oculaires en dehors d'une rétraction palpébrale supérieure possible.

\* Biologiquement :

→ FT3 ↑ , FT4 ↑ , TSH ↓

\* L'étude à l'iode 131 montre :

- une fixation anormalement élevée
- une image scintigraphique caractéristique: zone hyperfixante superposée au nodule palpé, alors que le reste du tissu thyroïdien est scintigraphiquement «muet» ou éteint. En effet, le nodule hyperactif provoque la mise au repos du reste du parenchyme thyroïdien (par freinage de la TSH).

\* L'échographie :

Elle met en évidence le nodule palpé cliniquement et le reste du parenchyme thyroïdien.

#### **IV-2.2.3. Le goitre hétéro-multinodulaire toxique :**

\* Cliniquement :

- GMN, volumineux, hétérogène, parfois compressif, sans adénopathies
- Signes de thyrotoxicose

\* Biologiquement :

→ FT3 ↑, FT4 ↑, TSH ↓

\* L'étude à l'iode 131 :

- Fixation anormalement élevée
- Image scintigraphique : thyroïde volumineuse hétérogène avec alternance de zones peu fixantes et d'autres beaucoup plus fixantes : aspect en «damier»

#### **IV-2.2.4.. La thyroïdite sub-aigue de Dequervain :**

Le goitre est modéré, ferme, douloureux et d'apparition brutale au décours d'une infection virale des voies aériennes supérieures avec fièvre, syndrome inflammatoire biologique.

L'hyperthyroïdie est modérée et transitoire

#### **IV-2.2.5.. Surcharge iodée :**

Le goitre est de volume modéré, diffus

La Thyrotoxicose est d'intensité variable

L'iodurie de 24 H est élevée,

#### **IV-2.2.6. Thyroïdite de Hashimoto en phase d'hyperthyroïdie**

#### **IV-2.2.7.. Thyroïdite subaigüe lymphocytaire du post-partum**

#### **IV-2.2.8.. Les adénomes thyroïdiens**

### **IV-3. *Les hypothyroïdies :***

\* **Définition :** l'hypothyroïdie est définie par l'hyposécrétion des hormones thyroïdiennes

#### **IV-3.1 Les signes cliniques: .**

\* Les signes cutané-muqueux et phanériens :

→ L'infiltration cutané-muqueuse :

##### **• Au niveau de la peau :**

La peau est bouffie par la présence d'un faux œdème, ferme, élastique, ne prenant pas le godet : c'est le myxœdème qui touche la face et les extrémités.

- Au niveau de la face : il est responsable de rides épaisses, paupières gonflées rétrécissant la fente palpébrale, nez épaté, lèvres et oreilles épaisses. Le faciès est lunaire, figé, hébété.

- Au niveau des extrémités : il est responsable de mains et pieds épaissis, élargis, doigts boudinés difficiles à plier.

##### **• Au niveau des muqueuses : macroglossie, hypoacousie, raucité de la voix.**

→ Autres signes cutanés et phanériens :

- La peau est sèche, froide, d'une pâleur cireuse, écailleuse voire ichtiosique.

- Le système pileux se raréfie avec une dépilation constante, chute des cheveux devenus secs et cassants, raréfaction des poils des aisselles, du pubis, des sourcils: "signe de la queue des sourcils".

- Les ongles sont cassants et striés

- Il y a tarissement des sudations.

\* Le ralentissement psycho-moteur :

Difficulté de concentration intellectuelle, mémoire déficiente, apathie, lenteur des gestes et de la parole (la parole est monotone). L'entourage signale un désintérêt.

\* L'hypothermie :

N'est pas constante, alors que la frilosité est habituelle.

\* Signes cardio-vasculaires :

- Bradycardie sinusale : Fréquence cardiaque  $\approx$  60 batt/mn.
- $\searrow$  de l'amplitude du pouls
- Assourdissement des BDC
- Pression artérielle normale ou basse

\* Signes généraux :

- prise pondérale due à l'infiltration cutanée

\* Troubles digestifs :

- Anorexie
- Constipation
- Météorisme abdominal

\* Manifestations musculaires :

- Crampes
- Fatigue musculaire généralisée
- Impression d'enraidissement

Ces signes sont accentués par le froid

\* Troubles génitaux :

- La disparition de la libido est commune
- Troubles du cycle menstruel, galactorrhée

\* Absence de goitre dans cette forme, de thyroïdite atrophique :

**IV-3..2. Les signes para cliniques :**

\* Les dosages hormonaux :

- La  $\searrow$  de la FT4 signe le diagnostic de l'hypothyroïdie, l'augmentation de la TSH  $\mu\text{s} > 5 \mu\text{U/ml}$  confirme l'hypothyroïdie périphérique.
- Le test de TRH/TSH, si il est réalisé, montre une réponse positive de la TSH :  $\Delta \text{TSH} > 25$  (N : 2 - 20)

\* L'étude à l'iode 131 : n'est pas nécessaire au diagnostic d'hypothyroïdie.

### **V-3.2. Les étiologies des hypothyroïdies :**

#### **V-3.2.1. La thyroïdite atrophique auto-immune :**

#### **V-3.2.2. La thyroïdite chronique d'Hashimoto :**

- Atteint habituellement la femme jeune de 40 ans
- Le goitre est diffus, ferme, de consistance caoutchouteuse souvent hétérogène , indolore.
- L'hypothyroïdie apparaît après une longue période de destruction de la glande
- Scintigraphie : souvent hétérogène, basse
- Anticorps anti-thyroïdiens fortement positifs.

#### **. V-3.2.3. Goitre endémique avec hypothyroïdie :**

- Suspecté devant l'origine géographique, la présence de cas similaires dans la famille et dans la région,
- La fixation thyroïdienne est élevée,
- Iodurie basse

#### **. V-3.2.4. Les troubles de l'hormonogénèse:**

- Suspecté devant les antécédents familiaux et le début des troubles à un jeune âge
- Les épreuves isotopiques précisent l'anomalie.

#### **III-1.2.4. Les goitres avec hypothyroïdie d'origine médicamenteuse :**

- Les agents responsables : cordarone, produits de contraste radiologiques, antithyroïdiens de synthèse.
- Le goitre est modéré et ferme
- Retour à l'état antérieur à l'arrêt du traitement.

#### **III-1.2.5. La thyroïdite subaiguë de Dequervain :**

L'hypothyroïdie est généralement transitoire.

#### **III-1.2.6. La thyroïdite du Post partum en phase d'hypothyroïdie ou l'hypothyroïdie est généralement transitoire**

#### **III-1.2.7. L'insuffisance thyroïdienne d'origine centrale**

- Survient le plus souvent dans un contexte d'insuffisance antéhypophysaire avec la triade : dépilation, dépigmentation, pâleur.
- L'infiltration cutanéomuqueuse est absente ou discrète.
- Il n'y a pas de goitre



- Biologie : FT3↓      FT4↓  
TSHμs normale ou basse  
La réponse de la TSH sans TRH est bloquée :
  - Δ TSH < 2μU/ml

## SEMILOGIE DE L'HYPOPHYSE

### **Objectifs éducationnels :**

1. Définir l'insuffisance antéhypophysaire
2. Décrire les mécanismes et les conséquences physiopathologiques d'une insuffisance antéhypophysaire
3. Reconnaître les manifestations cliniques et les perturbations des examens biologiques courants orientant vers un hypopituitarisme
4. Enumérer les explorations hormonales statiques et dynamiques permettant le diagnostic d'hypopituitarisme
5. Enumérer les étiologies des insuffisances antéhypophysaires
6. Etablir le diagnostic positif d'un syndrome tumoral hypophysaire en se basant sur les données anamnestiques cliniques, paracliniques et radiologiques.
7. Rattacher un tableau d'hypersécrétion hormonale à son étiologie en se basant sur les éléments cliniques et paracliniques.
8. Enumérer les modifications morphologiques causées par l'acromégalie
9. Reconnaître les signes radiologiques d'une acromégalie
10. Décrire les complications d'une acromégalie non traitée

## SEMILOGIE DE L'HYPOPHYSE

### I- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

L'hypophyse est une glande située dans la selle turcique creusée dans l'os sphénoïdal à la base du crâne.

C'est un véritable "chef d'orchestre" du système endocrinien.

Elle dépend de l'hypothalamus, qui est reliée à l'hypophyse par la tige pituitaire.

L'hypophyse est constituée d'un lobe antérieur (anté hypophyse) et d'un lobe postérieur (post hypophyse).

L'antéhypophyse est constituée de 5 types de cellules sécrétant 6 hormones : FSH, LH, ACTH, GH, TSH, PRL.

Le lobe postérieur ou neurohypophyse, lui, est le lieu de stockage de l'ocytocine et de la vasopressine (ADH).

La sécrétion hormonale hypophysaire est sous la dépendance des neurones hypothalamiques qui traversent la tige pituitaire.

Ces neuro-hormones sont relayés dans un réseau capillaire à l'éminence médiane, ainsi les hormones arrivent à l'antéhypophyse, tandis qu'il y a un acheminement neuronal à Travers la tige de l'ocytocine et de l'ADH jusqu'à la post hypophyse ou il seront stockés avant d'être libérés de la circulation générale.

6 neuropeptides hypothalamique sont sécrétés : TRH, CRH, LHRH, GHRH.

Toutes ces neuro hormones sont simulatrices sauf la dopamine et la somatostatine qui sont inhibitrices.

A l'inverse, chacune de ces hormones est sous le contrôle négatif des hormones périphériques (Feed back négatif)

La prolactine freine sa propre sécrétion par un effet hypothalamique dopaminergique.

### II- INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSIAIRE (IAH) :

#### II-1. Définition :

C'est un déficit complet ou partiel d'une ou de plusieurs hormones hypophysaires. Elle est secondaire à une atteinte directe de l'antéhypophyse ou à une rupture de la tige ou à des lésions hypothalamiques (IAH secondaire). Elle peut être organique ou fonctionnelle.

## **II-2. Insuffisance antéhypophysaire globale :**

### **II-2.1. Clinique :**

Le début est progressif, ce diagnostic peut être méconnu pendant des mois voir des années.

#### **II-2.1.1. Insuffisance thyroïdienne :**

Asthénie, lenteur, constipation, frilosité, bradycardie

La peau est fine, sèche, dépilée surtout au niveau des aisselles

Il n'y a pas d'infiltration cutanéomuqueuse à la différence de l'hypothyroïdie périphérique.

#### **II-2.1.2. Insuffisance corticotrope :**

Asthénie, hypotension artérielle, amaigrissement, troubles digestifs (nausées, vomissements).

Il existe surtout une dépigmentation cutanée prédominante au niveau des zones normalement pigmentées : aréoles mamelonnaire et organes génitaux externes, les muqueuses sont normocolorées.

#### **II-2.1.3. Insuffisance gonadotrope :**

- Chez la femme : aménorrhée secondaire sans bouffées de chaleur, diminution du volume mammaire, atrophie vaginale, diminution de la libido
- Chez l'homme : diminution de la libido, impuissance érectile, petits testicules, mous insensibles avec raréfaction de la barbe.

#### **II-2.1.4. Insuffisance somatotrope :**

- Sans traduction clinique chez l'adulte sauf quand elle est associée à un déficit en ACTH qui peut donner des épisodes d'hypoglycémies.
- Chez l'enfant, elle se manifeste par un nanisme harmonieux

#### **II-2.1.5. Insuffisance lactotrope : Aucun signe clinique**

L'ensemble de ces déficits donne un aspect caractéristique : visage bouffi, pâle, finement ridé avec de cheveux fins et raréfiés.

L'aspect est à la fois juvénile et précocement vieilli. Dans l'insuffisance antéhypophysaire, trois signes sont importants : pâleur, dépilation et dépigmentation.

### **II-2.2. Biologie :**

#### **II-2.2.1. Retentissement périphérique du déficit hormonal :**

- Anémie modérée (8 - 10 g d'hémoglobine)
- Glycémie à jeun basse
- Hyponatrémie inconstante

### **II-2.2.2. Explorations hormonales :**

Permettent de confirmer le diagnostic d'une insuffisance antéhypophysaire.

- Déficit thyroïdienne :

↘ FT3    ↘ FT4    TSH ↘ ou normale ne répondant pas à la TRH

- Déficit corticotrope :

Cortisolémie ↘

Test au synacthène ® ordinaire/cortisol : négatif

ACTH plasmatique ↘ ne répondant pas au CRH.

- Déficit gonadotrope :

Chez l'homme : testostéronémie ↘

Chez la femme : oestradiolémie ↘

Chez les 2 sexes : FSH ↘ LH ↘, test au LHRH (Gn RH) sur FSH - LH négatif

- Déficit somatotrope :

GH ↘ non stimuable sous hypoglycémie insulinique

- Déficit lactotrope :

Prolactinémie basse

### **II-2.3. Etiologie :**

#### **II-2.3.1. Cause vasculaire** : Maladie de Sheehan :

C'est une nécrose hémorragique de l'hypophyse au cours d'un accouchement hémorragique laborieux avec une hypovolémie.

Dans le post partum, on note l'absence de montée laiteuse (déficit en PRL), pas de repousse des poils pubiens et pas de retour des couches.

Progressivement, vont apparaître tous les autres signes d'hypopituitarisme et le tableau peut mettre des années à se constituer.

#### **II-2.3.2. Tumeurs hypophysaires et hypothalamiques :**

- Adénome sécrétant ou non sécrétant entraînant une compression des autres cellules antéhypophysaire entraînant un tableau d'insuffisance antéhypophysaire plus ou moins complet avec un syndrome tumoral hypophysaire (céphalées, troubles visuels, voir hypertension intra-cranienne).

- Craniopharyngiome :

Tumeurs embryonnaires se développant dans la région sellaie et supra sellaie se caractérisent par la présence des calcifications suprasellaires.

- Autres étiologies : rares : métastase hypophysaire, lymphomes...

#### **II-2.3.3. Causes iatrogènes :**

- Chirurgie hypophysaire
- Radiothérapie hypophysaire

**II-2.3.4. Causes inflammatoires et infectieuses pouvant affecter l'axe hypothalamo-hypophysaire :**

Tuberculose, sarcoïdose, mycose, histiocytose X.

**II-2.3.5. Processus auto-immun :**

Hypophyse lymphocytaire auto-immune.

**II-2.3.6. Causes métaboliques :**

- Hémochromatose
- Dénutrition ou anorexie mentale : déficit fonctionnel

**II-2.3.7. Causes congénitales surtout chez l'enfant :**

- Malformation de la ligne médiane
- Hypoplasie de l'antéhypophysaire
- Selle turcique vide primitive

**II-2.3.8. Causes traumatiques rares :** entraînant une rupture de la tige pituitaire

**II-2.3.9. Cause idiopathique :**

**II-2.4. Formes cliniques :**

**II-2.4.1. Pan-hypopituitarisme :**

L'insuffisance antéhypophysaire associée à une insuffisance post-hypophysaire définissent un hypopituitarisme global.

**II-2.4.2. Insuffisance antéhypophysaire dissociée :**

L'aspect le plus fréquemment touche l'axe somatotrope notamment (déficit en GH) chez l'enfant.

**II-2.4.3. IAH chez l'enfant :**

Dominée par deux manifestations : le nanisme secondaire au déficit en GH (retard staturo-pondéral avec malaises hypoglycémique et cassure de la courbe staturale) et l'impubérisme (déficit gonadotrope).

**II-2.5. Traitement :**

**II-2.5.1. Traitement étiologique :**

**II-2.5.2. Traitement substitutif à vie :**

- Hydrocortisone en 1<sup>er</sup> lieu : 20-30 mg/j
- Puis thyroïdienne par la L. Thyroxine

- Pour le déficit gonadotrope : Homme : testostérone retard  
Femme : oestroprogestatif

### III- ADENOME HYPOPHYSAIRE

#### III.1. ADENOME HYPOPHYSAIRE NON SECRETANT :

##### III.1.1. Clinique : Forme type : Macro adénome hypophysaire non sécrétant

Il représente 20 % des adénomes hypophysaires.

Les signes d'appel sont tardifs : Insuffisance anté hypophysaire (IAH) et/ou syndrome tumoral hypophysaire.

Les dosages hormonaux éliminent une hypersécrétion hormonale.

##### III.1.1.1. Syndrome tumoral hypophysaire :

a) Céphalées : bitemporales, frontales, banales, en rapport avec une augmentation de la pression intrasellaire et de la distension des structures méningées

b) Atteintes visuelles

Surtout l'atteinte du champ visuel (CV) mais on doit évaluer également l'acuité visuelle et le fond d'œil (FO)

Elle est conséquence de l'expansion suprasellaire de l'adénome hypophysaire

\* Syndrome chiasmatique : Atteinte du C.V

La modification la plus caractéristique est l'hémianopsie bitemporale provoquée par la compression du chiasma optique. Parfois une quadrianopsie temporale uni ou bilatérale, une hémianopsie latérale homonyme ou un scotome central.

\* Compression d'un nerf optique ou d'une bandelette optique :

Diminution de l'acuité visuelle

Atrophie optique

Décoloration papillaire

Et enfin cécité

c) Atteintes des nerfs crâniens :

Par envahissement des sinus caverneux. Le plus fréquemment, on trouve une atteinte des nerfs oculomoteurs : III, IV, VI. Retrouvée dans 20 % macro adénomes

Paralysie oculomotrice, strabisme, ptosis...

d) Retentissement hypothalamique :

Exceptionnel, hypertension intracrânienne par compression du 3<sup>ème</sup> ventricule

Signes hypothalamiques : trouble de la soif, thermique, appétit, sommeil, diurèse...

e) Extension vers le sinus sphénoïdal

Responsable d'une rhinorrhée du LCR

**III.1.1.2. Syndrome endocrinien :**

- IAH le plus souvent partielle et dissociée (surtout gonadotrope ++)
- Hyperprolactinémie par compression de la tige pituitaire

**III.1.2. Exporation paraclinique :**

Voir chapitre Insuffisance antéhypophysaire

**III.1.3. Imagerie par IRM hypothalamohypophysaire :**

- localise l'adénome
- Précise la taille
- Les expansions extra-sellaires : supra, latéro et infra-sellaire.

**III.2. ADENOME HYPOPHYSIAIRE SECRETANT : ACROMEGALIE :**

**III-2.1. *Introduction* :**

C'est une maladie caractérisée par un syndrome dysmorphique acquis liée à une hypersécrétion de GH chronique non freinable, due presque toujours à un adénome hypophysaire.

C'est une pathologie rare (40 à 70/million d'individus)

Elle touche l'adulte d'âge moyen, sexe ratio = 1

**III-2.2. *Syndrome d'hypersécrétion de GH* :**

**III-2.2.1. Aspect clinique et radiologique :**

**III-2.2.1.1. Syndrome dysmorphique acrofacial :**

**\* Massif crânio-facial :**

- Visage allongé lourd, menton saillant en avant, arcades sourcilières et zygomatiques saillantes, maxillaire inférieure hypertrophié, perte de l'articulé dentaire, écartement dentaire.
- Base du nez large, lèvres épaissies et charnues
- Macroglossie, oreilles larges
- Peau épaisse creusée de ride profonde (**Aspect Besial et vieilli**)
- Radiographie du crâne : épaissement de la voûte, condensation des parois sellaires, hypertrophie des clinoides antérieures et postérieures avec saillie du tubercule de la

selle (**Bec acromégalique**) et sailli de la protubérance occipitale (**Chignon acromégalique**). Sinus frontaux hypertrophiés, sinus maxillaires hypertrophiés, maxillaires inférieurs hypertrophiés avec ouverture de l'angle mandibulaire, écartement dentaire.

\* Extrémités :

- Arthralgies
- Paresthésies : syndrome du canal carpien et du canal tarsien
- Mains : épaisses larges, doigts boudinés (signe de retrait de bague)
- Pieds : larges infiltrés, changement de pointures
- Radiographie : hypertrophie du sésamoïde du pouce, ostéophytose, épaissement de la corticale et des interlignes articulaires, hypertrophie des houppes des phalanges, épaisseur du coussinet plantaire > 22 mm.

\* Rachis :

- Le rachis est déformé avec une cyphose dorsale et une hyperlordose lombaire compensatrice, projection du sternum en avant, abdomen saillant (aspect en Polichinelle).
- Radiographie du rachis : corps vertébraux larges, ostéophytoses, ostéoporose et déformation du rachis.

\* La peau :

- La peau est épaissie, grasse, rugueuse, infiltrée avec sueurs abondantes d'odeur fétide
- La pilosité ambo-sexuelle est abondante
- Les varices des membres inférieurs sont fréquentes

\* Viscères hypertrophiés :

- Hypertrophie des organes génitaux externes, du foie, du cartilage, du larynx (raucité de la voix), du colon (polypes colique), du rein (hyperfiltration glomérulaire) et de la thyroïde (goitre).

**III-2.2.1.2. Signes généraux :**

\* Asthénie physique

\* Troubles génitaux : impuissance sexuelle, diminution du libido et trouble des règles chez la femme

\* Troubles psychiques : dépression

\* Somnolence diurne avec apnée de sommeil

### **III-2.2.2 Biologie :**

#### **III-2.2.2.1. Examen d'orientation :**

- Diabète (10 - 20 % des cas) ou intolérance aux glucose
- Augmentation des triglycérides.
- Hyperphosphorémie, hypercalciurie (50 % des cas), avec calcémie souvent normale

#### **III-2.2.2.2. Confirmation du diagnostic :**

- GH de base : augmentée (> 10 ng/ml)
- GH/HGPO : Absence de freinage par HGPO (la GH ne s'abaisse pas au dessous de 1 ng/ml).
- IGF -1 : augmenté

### **III-2.3. *Syndrome tumoral hypophysaire* :**

#### **III-2.3.1. Clinique :**

##### **III-2.3.1.1. Céphalées :** retro-orbitaires et frontales

##### **III-2.3.1.2. Troubles visuels :**

- Altération du champ visuel : quadrianopsie temporale supérieure uni ou bilatérale puis hémianopsie bi-temporale.
- La diminution de l'acuité visuelle et l'atrophie optique se voient à un stade tardif.

##### **III-2.3.1.3. Hypertension intra-crânienne (HTIC) :**

##### **III-2.3.1.4. Signes de compression hypothalamique :**

Trouble thermiques, soif, troubles du comportement alimentaire...

##### **III-2.3.1.5. Signes d'insuffisance antéhypophysaire avec galactorrhée :**

#### **III-2.3.2. Biologie :**

**III-2.3.2.1. Confirmation hormonale du déficit anté-hypophysaire (voir cours IAH) :**

##### **III-2.3.2.2. Hyper prolactinémie de déconnexion hypothalamo-hypophysaire :**

#### **III-2.3.3. Radiologie :**

##### **III-2.3.3.1. Radiographie de la selle turcique (ST) :**

Selle turcique agrandie à double fond

##### **III-2.3.3.2. IRM hypothalohypophysaire :**

L'IRM précise la taille de l'adénome (micro ou macro-adénome) et les rapports avec les organes de voisinage.

### **III-2. 4. *Evolution* :**

### **III-2.4.1. Evolution spontanée :**

#### **III-2.4.1.1. Complications liées à l'expansion tumorale :**

Ce sont des complications neurophtalmiques et endocriniennes :

- Troubles visuels, céphalées
- Insuffisance anté-hypophysaire
- Apoplexie pituitaire

#### **III-2.4.1.2. Complications liées à l'excès de GH :**

##### **\* Complication cardio-vasculaires :**

- Cardiomégalie avec insuffisance cardiaque par cardiomyopathie
- HTA volémie dépendante à rénine basse

##### **\* Diabète sucré**

##### **\* Complications ostéoarticulaires :**

- Rhumatisme acromégalique d'ERDHEIM
- Arthropathies acromégaliques

##### **\* Complications neuro-musculaires :**

- Myopathie acromégalique
- Syndrome de canal carpien et canal tarsien

##### **\* Lithiase rénale due à l'hypercalcémie :**

\* Mortalité : augmente due aux complications cardio-vasculaire et cancéreuse : mammaire, colique...

### **III-2.4.2. Evolution en cas de guérison :**

Désinfiltration, diminution de l'hypersudation, disparition du syndrome du canal carpien, céphalées, asthénie. La tension artérielle se stabilise (guérison dans 15 % des cas)

Les déformations osseuses persistent, la cardiomyopathie et l'insuffisance cardiaque s'améliorent.

## **IV- TRAITEMENT :**

### ***Chirurgie hypophysaire par voie transphénoïdales ou transfrontales :***

- \* Radiothérapie complémentaire souvent indiquée
- \* Traitement médical par analogues à la somatostatines : somatuline LP® ...

# DIABETE SUCRE

## **Objectifs éducationnels :**

- 1- Définir un diabète sucré et un trouble de la tolérance glucidique
- 2- Enumérer les différents types de diabète
- 3- Distinguer un diabète de type 1 et un diabète de type 2
- 4- Citer les signes cardinaux du diabète sucré
- 5- Enumérer les complications micro vasculaires et macro vasculaires spécifiques du diabète

# DIABETE SUCRE

## I- INTRODUCTION :

### I-1. Définition :

Le diabète sucré (DS) est un trouble du métabolisme glucidique caractérisé par une hyperglycémie chronique. Celle-ci fait suite à une anomalie de sécrétion et/ou d'action de l'insuline. Elle peut être responsable de complications métaboliques à court terme et de complications dégénératives à long terme.

### I-2. Epidémiologie :

Maladie métabolique universellement répandue. C'est le diabète type 2 qui pose un problème de santé publique car sa prévalence augmente parallèlement au vieillissement, à l'urbanisation, à la sédentarité et à l'obésité.

Cette maladie du pléthore touche non seulement les pays industrialisés (1 % à 10 %), mais également les pays sous développés.

En Tunisie : 4,5 % en 1985, 10 % en 1996.

## II- CRITERES DU DIAGNOSTIC (Tableau n°1)

Les examens recommandés pour le diagnostic du diabète sucré sont :

- En premier lieu ; le dosage de la glycémie à jeun : G0 (8 heures de jeun).

Le dosage doit être répété deux jours différents

- L'HGPO (Hyperglycémie provoquée par voie orale) en utilisant 75 g de glucose (250 ml sérum glucosé 30%) avec dosage de la G0 et 2 heures (G 2 h) après ingestion du glucose.

Chez l'enfant on donne 1,75 g/kg de glucose (sans dépasser 75 g).

Le diagnostic de diabète sucré est porté dans une des 3 situations suivantes :

- Glycémie plasmatique à jeun (G0)  $\geq 1,26$  (7,1 mmol/l)
- Glycémie 2 heures : G 2 h (HGPO)  $\geq 2$  g/l (11,1 mmol/l)
- Présence de symptômes cliniques et glycémie plasmatique  $\geq 2$  g/l prélevée à un moment quelconque de la journée.

Le terme de trouble de la régulation glycémique correspond à :

- L'intolérance aux hydrates de carbone :

G0 < 1,26 g/l (7,8 mol/l)

- Glycémie G 2 h (HGPO)  $\geq$  à 1,40 g/l (7,8 mol/l) et  $<$  à 2 g/l (11,1 mmol/l)
- L'hyperglycémie modérée à jeun :  $G_0 \geq 1\text{g/l}$  (5.6 mol/l) et  $< 1,26\text{ g/l}$  (7 mmol/l) et G 2 h (HGPO)  $< 1,40\text{ g/l}$  (7,8 mmol/l)

**Tableau n°1 : Nouveaux critères diagnostiques proposés des troubles de la glycorégulation**

	Glycémie à jeun	Glycémie au cours de la journée	Glycémie 2 h (HGPO)
Sujet normal	$G_0 < 1\text{g/l}$ (5.6 mmol/l)		$G\ 2\ h < 1,4\text{ g/l}$ (7,8 mmol/l)
Diabète sucré	$G_0 \geq 1,26\text{ g/l}$ (7 mmol/l)	$\geq 2\text{ g/l}$ (11,1 mmol/l)	$G\ 2\ h \geq 2\text{ g/l}$ (11,1 mmol/l)
Trouble tolérance glucidique • Hyperglycémie modérée à jeun • Intolérance aux hydrates de carbone	$1,10 \leq G_0 < 1,26\text{ g/l}$		$G_{2h} < 1,40\text{ g/l}$  $1,40 \leq G_{2h} < 2\text{g/l g/l}$

1 g = 5,5 mmol/l

1 mmol/l = 0,18 g

### III- CLASSIFICATION :

#### III-1. *Diabète type 1 :*

Résulte d'une destruction sélective des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans.

Il s'agit d'une maladie auto immune déclenchée chez un sujet génétiquement prédisposé par un facteur d'environnement (tableau n°2)

#### III-2. *Diabète type 2 :*

C'est une maladie très hétérogène secondaire à une insulino-résistance associée à un déficit relatif de l'insulinosécrétion (tableau n°2)

**Tableau n°2 : Particularités des diabètes type 1 et type 2**

<b>Diabète type 1</b> <b>(nécessité vitale de l'insuline)</b> <b>10 %</b>	<b>Diabète type 2</b> <b>(pas nécessité vitale insuline)</b> <b>90 %</b>
Sujet jeune (< 40 ans)	Adulte (> 40 ans)
↘ Insuline  Cétose	Insulino-résistance Carence en Insuline relative Pas cétose (sauf facteur intercurrent)
Déficit pondéral	Obésité ++
Anticorps anti îlots de langherans (ICA)  Facteurs génétiques HLA B8 / DR3 – DR4  Facteurs environnementaux Facteurs saisonniers, virus	ATCDS familiaux (30 à 40 %)  Obésité, sédentarité, stress

### III-3. *Autres types spécifiques de diabète*

#### III-3.1. Anomalies génétiques des cellules $\beta$ des îlots de Langherans

##### III-3.1.1. Diabetes MODY "Maturity onset diabetes of the young"

- Ce diabète ressemble au diabète type 2 dans son expression clinique
- Mais touche sujet jeune < 25 ans, non obèse
- Atteintes de 3 générations successives
- Transmission autosomique dominante
- Pas de marqueurs génétiques du diabète type 1
- Plusieurs sous types : 1, 2, 3, 4, 5

##### III-3.1.2. Diabète mitochondrial

C'est une forme de diabète à transmission exclusivement maternelle secondaire à un déficit de la sécrétion d'insuline. Il est associé à des manifestations neurosensorielles dominées par la surdité (100 %). La rétinite pigmentaire et l'atteinte musculaire sont plus inconstantes.

### **III-3.2. Anomalies génétiques de l'action de l'insuline :**

Syndromes d'insulino-résistance majeures :

Causes rares de diabète. Caractérisés par un hyperinsulinisme avec insulino-résistance extrême

### **III-3.3. Diabètes pancréatiques :**

- Chirurgie pancréatique : Il faut une ablation de 60 % ou plus du pancréas pour entraîner une suppression de l'insulinosécrétion
- Cancer du pancréas
- Pancréatite chronique calcifiante
- Hémochromatose

### **III-3.4. Diabète secondaire à une endocrinopathie**

- Hypercorticisme
- Acromégalie
- Phéochromocytome
- Hyperaldostéronisme primaire
- Hyperthyroïdie
- Tumeurs endocrines du pancréas

### **III-3.5. Diabètes induits par des médicaments ou des toxiques**

Chez des sujets prédisposés au diabète type 2

Corticoïdes, oestroprogestatifs, diurétiques ...

### **III-3.6. Diabètes secondaires à une infection**

Genèse de diabète chez des sujets prédisposés au diabète type 1 / rubéole congénitale, virus coxokie, cryptomégalovirus.

### **III-3.7. Diabète associé à un syndrome génétique**

Syndrome de Klinefelter, syndrome de Turner, anomalies chromosomiques, trisomie 21...

### **III-4. Diabète gestationnel**

Trouble de la tolérance glucidique de sévérité variable survenant ou diagnostiqué pour la 1<sup>ère</sup> fois pendant la grossesse quelque soit le terme et quelque soit son évolution dans le post-partum.

**IV- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :****IV-1. Signes cardinaux du diabète**

- **Polyurie** : modérée, osmotique avec nycturie
- **Polydipsie**
- **Polyphagie**
- **Amaigrissement**
- **Asthénie** : signe constant, fatigabilité musculaire
- **Troubles neurosensoriels**
  - Céphalées,
  - Vertiges
  - Troubles visuels : vision flou
  - Manifestations neurologiques : fourmillements, crampes, paresthésies ...

**IV-2. Découverte lors d'un examen systématique**

Bilan préopératoire, examen pré-nuptial, pèlerinage

Dépistage systématique : Age > 45 ans, obésité, antécédents familiaux au premier degré de diabète type 2, antécédents de macrosomie fœtale ou de diabète gestationnel, hyperlipidémie (TG > 2,5 g/l)

**IV-3. Découverte lors d'une complication**

Complications métaboliques : acidocétose inaugurale

Complications infectieuses : infections récidivantes, résistantes aux antibiotiques,...

Complications dégénératives : rétinienes, rénales

**V- COMPLICATIONS DU DIABETE :****V-1. Complications métaboliques****V-1.1. Acidocétose : urgence métabolique**

Elle est conséquence d'une carence aiguë et profonde en insuline

Elle survient préférentiellement chez le diabétique type 1 et le diabétique type 2 à l'occasion d'un facteur hyperglycémiant aiguë/ infection, intervention...

Elle est caractérisée par :

Trouble digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales...,

Troubles de la conscience,

Dyspnée de Kussmaul : polypnée ample, profonde, bruyante

Déshydratation globale

Glycémie > 3 g/l, Glycosurie +++ Acétonurie ++

Acidose ( $\text{HCO}_3^- < 16 \text{ mmol/l}$ )

### **V-1.2. Coma Hyperosmolaire : urgence métabolique**

Il est plus rare, touche surtout le diabétique type 2, âgé et alité. Il est caractérisé par :  
Une hyperglycémie supérieur à 6 g/l, une glycosurie ++++ et une acétonurie nulle.  
Une osmolarité plasmatique  $(Na^+ + K^+) \times 2 + \text{glycémie} + \text{urée} > 340 \text{ mosmol/l}$   
Deshydratation, trouble conscience, signes neurologiques avec absence de polypnée  
Pronostic mauvais

### **V-1.3. Acidose lactique : urgence métabolique**

Il s'agit d'une complication rare mais grave, se caractérise par :

- Accumulation des lactates
- Troubles conscience, polypnée, crampes, douleurs musculaires, deshydratation, collapsus cardiovasculaire
- Hyperglycémie modérée, glycosurie +, absence d'acétonurie
- Acidose métabolique :  $PH < 7,1$ ,  $HCO_3^- < 10 \text{ mmol}$
- Lactate sanguin  $> 7 \text{ mmol/l}$
- Pronostic péjoratif

### **V-1.4. Hypoglycémie : urgence métabolique**

Elle constitue une complication fréquente chez le diabétique traité.

Elle sera évoquée devant des :

#### **\* Manifestations mineures :**

Soit adrénérurgiques : sueurs profondes, palpitations, tremblement, tachycardie, pâleur

Soit de souffrance cérébrale : céphalées, flou visuel....

#### **\* Manifestations majeures :**

Convulsions, déficit moteur, confusion, agitation, coma hypoglycémique

La glycémie est  $\leq 0,5 \text{ g/l}$  ( $2,75 \text{ mmol/l}$ )

## **V-2. Complications dégénératives**

Microangiopathie diabétique

### **V-2.1. Rétinopathie diabétique**

Altérations des petits vaisseaux de la rétine  $\rightarrow$  cécité

### **V-2.2. Néphropathie diabétique**

Se voit généralement après 10 ans de diabète sucré. Différent stades :

microalbuminurie, puis protéinurie puis IRC

### **V-2.3. Neuropathie diabétique**

Mono névrite, multinévrite, polynévrite symétrique  
bilatérale des membres inférieures (la plus fréquente)



sensitive puis motrice puis trophique

Neuropathie autonome (cardiaque, digestive, urogénitale,...)

#### **V-2. Complications macroangiopathiques**

- Altérations des grosses et moyennes artères
- Facteur mortalité
- Atteintes :
  - Artères des membres inférieurs ➔ artérite des membres inférieurs
  - Artères coronaire ➔ insuffisance coronaire
  - Artères cérébrales ➔ Accident vasculaire cérébral
- HTA élément péjoratif chez le diabétique

# SEMIOLOGIE DES SURRENALES

## **Objectifs éducationnels :**

- 1- Préciser les caractères de la mélanodermie de la maladie d'Addison
- 2- Evoquer une insuffisance surrénalienne lente sur des critères cliniques
- 3- Distinguer une forme périphérique d'une forme centrale
- 4- Enumérer les principales étiologies de l'insuffisance surrénalienne
- 5- Reconnaître une insuffisance surrénalienne aiguë et préciser sa cause
- 6- Enumérer les signes cliniques et para cliniques d'un hypercorticisme
- 7- Préciser les étiologies des hypercorticismes en fonction de leur dépendance ou pas à l'ACTH et leurs principales caractéristiques cliniques et para cliniques
- 8- Suspecter un hyperaldostérionisme primaire sur les données cliniques et paracliniques
- 9- Savoir demander les dosages hormonaux nécessaires pour confirmer le diagnostic d'HAP
- 10-Etablir le diagnostic positif d'un hirsutisme et en apprécier la sévérité
- 11-Suspecter le diagnostic de phéochromocytome devant une symptomatologie clinique évocatrice

# SEMILOGIE DES SURRENALES

## I- INSUFFISANCE SURRENALIENNE (IS) :

C'est l'ensemble d'expressions cliniques et para-cliniques d'un défaut de sécrétion d'hormones corticosurrénales : glucocorticoïdes, minéralo-corticoïdes et androgènes.

### I-1. *Rappel physiologique* :

La cortico-surrénale produit trois classes d'hormones stéroïdes : les glucocorticoïdes particulièrement le cortisol, les minéralocorticoïdes représentés principalement par l'aldostérone et les androgènes (déhydroépiandostérone).

La sécrétion des glucocorticoïdes et des androgènes est sous le contrôle d'une hormone hypophysaire l'ACTH, celle des minéralocorticoïdes est principalement sous le contrôle du système rénine angiotensine et à moindre degré de l'ACTH.

### I-2. *Insuffisance surrénalienne lente ou primitive : maladie d'Addison*

Elle est due à une destruction anatomique, progressive et totale des deux glandes surrénales avec comme conséquence une carence primitive globale en hormones corticosurrénales.

#### I-2.1. Signes cliniques : sont d'installation progressive :

##### I-2.1.1 Asthénie :

Constante, physique, psychique et sexuelle. Elle est acquise, absente au réveil et s'accroît au cours de la journée et à l'effort.

##### I-2.1.2. Amaigrissement :

Constant et modéré, principalement secondaire à une anorexie. Celle-ci contraste avec une appétence pour le sel.

##### I-2.1.3. Troubles digestifs :

Anorexie, adipsie, constipation. En cas de décompensation aiguë nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.

##### I-2.1.4. Hypotension artérielle :

Inconstante, discrète, surtout hypotension orthostatique (due à l'hypovolémie par fuite sodée). Parfois responsable de vertiges et éblouissement.

##### I-2.1.5. Manifestations d'hypoglycémie :

Surtout le matin à jeun.

### **I-2.1.6. Troubles génitaux :**

Impuissance sexuelle chez l'homme.

Troubles des règles chez la femme.

### **I-2.1.7. Mélanodermie :**

Pigmentation acquise, brune sale de la peau et des muqueuses. Elle prédomine aux zones normalement pigmentées (aréoles mammaires, organes génitaux externes), aux régions exposées au soleil ( visage, mains et pieds), aux cicatrices, aux plis de flexions, aux zones de frottement (genoux, coudes), au niveau des mains : plis de flexion, et face dorsale des articulations.

Elle est caractéristique de l'IS primitive et est due à l'augmentation de l'ACTH par rétrocontrôle.

Au niveau des muqueuses, elle réalise des taches ardoisées (dépôts noirâtres) à la face interne des joues, gencives, conjonctives, muqueuses génitales...

## **I-2.2. Examens para-cliniques :**

### **I-2.2.1 Retentissement périphérique :**

- Rx Thorax : petit cœur en goutte
- ECG : microvoltage
- Ionogramme sanguin : tendance à l'hyponatrémie et l'hyperkaliémie
- Ionogramme urinaire : natriurèse élevée
- Glycémie à jeun basse et HGPO plate
- NFS : anémie modérée, leuconéutropénie avec lymphocytose et hyper éosinophilie
- Hypercalcémie inconstante

### **I-2.2.2 Explorations hormonales :**

- Urines : cortisol libre urinaire (FLU) des 24 h abaissé
- Sang : cortisolémie basse à 8 h et à 20 h avec perte du rythme nyctéméral du cortisol
- Test au synacthène ordinaire avec cortisolémie avant (F0) et une heure (F 60) après injection IM d'une ampoule de synacthène ordinaire (0,25 mg) est négatif ; pas d'augmentation de la cortisolémie (F60) qui reste < 200 µg/l
- Fonction minéralocorticoïde : aldostéronémie diminuée et rénine élevée
- Les androgènes surrenaliens : sont abaissés
- ACTH : Augmentée

### **I-2.3. Etiologies :**

#### **I-2.3.1. Rétraction corticale (80 %) :**

Insuffisance surrénalienne d'origine auto-immune. Elle touche surtout la femme jeune (< 50 ans). Il n'y a pas d'éléments en faveur de la tuberculose, avec antécédents de maladies auto-immunes. Les anticorps anti-surréaliens sont positifs (50% des cas). Pas d'atteinte de la médullosurrénale.

#### **I-2.3.2. Tuberculose (20%) :**

L'IS résulte de la dissémination hématogène d'une atteinte tuberculeuse extrasurrénalienne.

Devenue rare, elle doit être évoquée en l'absence de vaccination chez des sujets à risque (Immunodéprimé...). Antécédents de tuberculose (Rx thorax, IDR, recherche de BK). Des calcifications surrénaliennes sont retrouvées en regard de D12-L1 (50 %). La tuberculose entraîne une destruction complète des glandes surrénales (cortico et médullosurrénales).

#### **I-2.3.3. Autres :**

Métastases surrénaliennes, nécrose hémorragique, infection non tuberculeuse...

### ***I-3. Insuffisance surrénalienne : d'origine hypothalamo-hypophysaire : insuffisance corticotrope***

La carence sécrétoire ne concerne dans ce cas que la sécrétion des glucocorticoïdes et des androgènes : celle de l'aldostérone est épargnée.

#### **I-3.1. Signes cliniques :**

Mêmes signes que dans l'insuffisance surrénale primitive mais sans mélanodermie. Au contraire, il y a dépigmentation.

La symptomatologie clinique est dominée par l'asthénie, l'altération de l'état général et la fréquence des hypoglycémies (déficit GH et ACTH).

On note souvent l'association à d'autres déficits hypophysaires → tableau plus ou moins complet d'insuffisance antéhypophysaire.

#### **I-3.2. Signes biologiques :**

- ♦ Hyponatrémie de dilution, kaliémie normale.
- ♦ Cortisolémie et cortisol libre urinaire moins nettement bas, ACTH basse et la cortisolémie n'augmente pas sous hypoglycémie insulinaire.
- ♦ Test au synactène ordinaire : négatif.
- ♦ Fonction minéralocorticoïde : normale.

### **I-3.3. Etiologie :**

Les atteintes hypothalamo-hypophysaires (tumoraux, vasculaires iatrogènes...).  
La corticothérapie au long cours est de loin la cause la plus fréquente++

### **I-4. Insuffisance surrénalienne aiguë :**

C'est une urgence médicale extrême favorisée par une agression tels que : stress, infection, arrêt du traitement substitutif, accouchement. Elle est parfois révélatrice.

Elle associe un déficit en cortisol et en minéralo-corticoïdes

#### **I-4.1. Clinique :**

Le tableau est dominé par un collapsus fébrile émétisant :

**I-4.1.1. Troubles digestifs :** nausées, vomissement, diarrhée et douleurs abdominales.

**I-4.1.2. Hypotension artérielle et collapsus cardiovasculaire** avec déshydratation globale intra et extracellulaire.

**I-4.1.3. Fébricules ou subfébricules** même en l'absence d'infection.

**I-4.1.4. Troubles neurologiques :** adynamie générale ou parfois agitation, contractures et crampes pénibles.

#### **I-4.2. Biologie :**

Qu'il ne faut jamais attendre pour traiter :

\* **Sang :** Natrémie  $\searrow\searrow$  ; Kaliémie  $\nearrow\nearrow$ , Chlore  $\searrow$

Hématocrite  $\nearrow$  ; Protidémie  $\nearrow$ .

Urée  $\nearrow$  ; Créatinine  $\nearrow$  (insuffisance rénale fonctionnelle)

Hypoglycémie, oesinophilie

Cortisolémie  $\searrow\searrow$

\* **Urines :** Natriurèse  $\nearrow\nearrow$

### **I-5. Traitement :**

Il est substitutif, à vie : hydrocortisone : 20 à 40 mg/j par voie orale associé à la fluorohydrocortisone : 50 à 100 µg/j.

Dans l'insuffisance surrénalienne aiguë : l'hydrocortisone est donnée par voie parentérale (IV ou IM).

## **II- HYPERCORTICISME :**

Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques secondaires à un excès chronique de gluco-corticoïdes, et / ou des minéralocorticoïdes et / ou des androgènes.

## **II-1. Clinique :**

Installation progressive :

### **II-1.1. Obésité faciotronculaire :**

Visage arrondi, érythrosique, accumulation de graisses au niveau des creux sus-claviculaires, et de la nuque (bosse Bison, ou Buffaloneck), des épaules et la partie supérieure du tronc.

**II-1.2. Amyotrophie :** prédominante aux racines, signe de tabouret positif.

**II-1.3. Atrophie cutanée et sous cutanée :** peau fragile, mince, difficulté de cicatrisation.

**II-1.4. Erythrose du visage** et de l'ensemble du corps par polyglobulie et vasodilatation.

**II-1.5. Fragilité vasculaire :** ecchymoses au moindre traumatisme et au point de prélèvement veineux.

**II-1.6. Vergetures :** larges, pourpres au niveau des flancs, des racines des membres, des seins, des aisselles, et en péri ombilicale.

**II-1.7. Douleurs osseuses :** ostéoporose, surtout au niveau du rachis avec tassements vertébraux, fractures spontanées des côtes et des vertèbres.

### **II-1.8. Troubles gonadiques :**

- femme : aménorrhée, signes de virilisme : (acné, hirsutisme, hypertrophie clitoridien

- Homme : impuissance, dévirilisation, baisse de libido

**II-1.9. HTA :** modérée : parfois sévère, résistante aux thérapeutiques habituelles.

## **II-2. Biologie :**

### **II-2.1 Retentissement périphérique :**

- Diabète (G0 ou HGPO) ou intolérance au glucose.

- Hypokaliémie : inconstante.

- Alcalose métabolique.

- Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, lymphopénie éosinopénie, polyglobulie.

- Calciurie  $\nearrow$ , calcémie et phosphorémie : normales.

- Hyperlipidémie surtout hypertriglycéridémie.

### **II-2.2 Confirmation hormonale :**

- Cortisolémie augmentée à 8 h et 16 h (perte du cycle nycthéral).

- FLU augmenté.

- Freinage minute : 1mg de dexamétasones (DXM, Décadron) à 24 h : absence de freinage avec cortisolémie le matin à jeun > 20 µg/l.
- Freinage faible (2 mg DXM/j x 2 j) : la cortisolémie pratiquée 6 h après la dernière prise de DXM ne s'abaisse pas et reste supérieure à 18 µg/l.

### **II-3. Etiologies :**

#### **II-3.1. Syndrome de Cushing : ACTH dépendant :**

Mélanodermie, ACTH augmentée

Hyperplasie des deux surrénales.

**II-3.1.1. Maladie de Cushing** : par adénome hypophysaire, le plus fréquent

**II-3.1.2. Syndrome de Cushing paranéoplasique** : sécrétion d'ACTH par une tumeur bronchique, pancréatique...

tableau sévère (ACTH  $\nearrow$ , hypokaliémie, Alcalose).

**II-3.1.1. Sécrétion ectopique de CRH** souvent associée à une sécrétion d'ACTH.

#### **II-3.2. Syndromed de Cushing : ACTH indépendant :**

pas de mélanodermie, ACTH abaissée

**II-3.2.1. Adénome bénin** : hypercortisolisme pur.

**II-3.2.2. Corticosurréalome malin** : sécrétion mixte (androgène+++  
minéralocorticoïde + glucocorticoïdes).

**II-3.2.3. Hyperplasie surrénalienn**e micro ou macro-nodulaire.

### **II-4. Traitement :**

#### **II-4.1. Maladie de Cushing :**

Chirurgie trans-sphénoïdale en cas d'adénome hypophysaire

#### **II-4.2. Tumeurs surrénaliennes :**

Surrénalectomie unilatérale en cas d'adénome

Surrénalectomie élargie  $\pm$  mitotane en cas de corticosurréalome malin

#### **II-4.3. Sécrétion ectopique d'ACTH :**

En plus de traitement étiologique, il y a le traitement médical qui vise à bloquer la synthèse des glucocorticoïdes (L'op DDD : mitotane).

Ablation de la tumeur responsable si possible

### **III. Sémiologie clinique et biologique de l'hyper-minéralocorticisme (primaire)**

#### **III.1. Clinique :**

Le signe clinique majeur de l'hyperaldostéronisme primaire est **l'hypertension artérielle**.

Elle est de tout type, modérée ou parfois d'allure maligne.

On évoquera systématiquement l'hyperaldostéronisme primaire (comme d'autres causes d'HTA secondaire) lorsque l'hypertension artérielle survient chez un sujet de moins de 45 ans, qu'elle est "*résistante*" aux thérapeutiques habituelles ou qu'elle s'associe à une hypokaliémie dont la recherche doit être systématique lors du bilan initial de toute hypertension artérielle.

D'autres signes cliniques sont présents lorsque l'hypokaliémie est profonde.

- Une asthénie,
- Une faiblesse musculaire des membres inférieurs, comparable à celle observée dans nombre d'endocrinopathies (signe du Tabouret)
- et un syndrome polyuro-polydipsique modéré (résistance à l'action de l'hormone anti-diurétique liée à l'hypokaliémie).

Par contre **il n'y a pas de manifestations œdémateuses**.

### III. 2. Biologie :

Le stigmata biologique majeur est

- une **hypokaliémie** retrouvée à plusieurs reprises en dehors de tout traitement antihypertenseur.
- La natrémie est située à la limite supérieure de la normale.
- Il existe une alcalose métabolique.
- La kaliurèse reste élevée (>50 mmol/24h) et inadaptée en regard de la kaliémie.

Le diagnostic repose sur des mesures hormonales.

- Mesurée en régime normo sodé (apport de 6 à 9 g de NaCl par jour soit 150 mmol/24H de Na) et après avoir interrompu pendant un temps suffisant la prise des médicaments anti-hypertensives qui ont un impact sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (diurétiques,  $\beta$ -bloquants, Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion, Antagonistes du récepteur de type II de l'angiotensine), l'aldostéronémie est élevée en position couchée.
- Surtout elle contraste avec une réninémie effondrée quelque soit l'heure et la position.
- L'aldostéronurie des 24 heures est élevée.

### IV. Sémiologies clinique et biologique de l'hypersécrétion surrénalienne de stéroïdes sexuels

#### IV.1. Lésions surrénaliennes responsables d'une sécrétion anormale d'androgènes.

- Chez *l'homme adulte* les seules répercussions sont liées à l'impact de la production surrénalienne excessive d'androgènes sur la fonction gonadotrope. Il s'agit de cas rares, le plus souvent sans traduction clinique.

- Chez *la femme adulte* apparaîtront, au contraire, des manifestations d'hyper androgénie à la fois sur les plans clinique (Hirsutisme) et biologique.

L'hirsutisme se définit par l'apparition de poils de type masculin chez la femme, dans des régions cutanées où la pilosité est généralement minime ou absente. Ceci résulte soit d'une élévation du taux des androgènes circulants, soit d'une sensibilité accrue du follicule pileux aux androgènes. Il s'associe fréquemment à

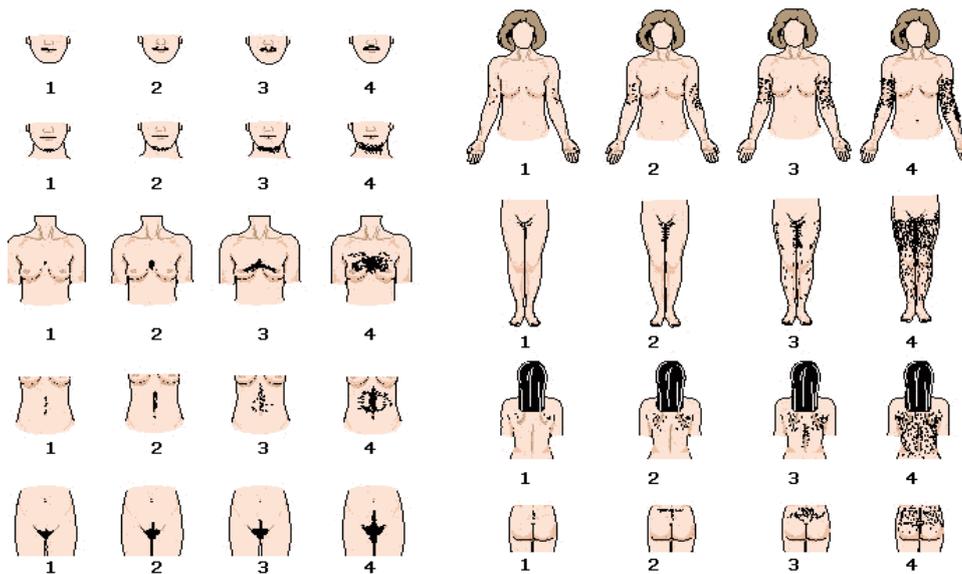
- une acné,
- une hyper-séborrhée,
- et à des troubles du cycle menstruel (spanioménorrhée puis aménorrhée).

L'examen clinique aura pour objectif d'apprécier l'intensité de l'hirsutisme, de rechercher des signes de virilisme, d'identifier des signes cliniques associés et d'apprécier l'évolutivité des signes et symptômes.

**L'intensité** de l'hirsutisme se cote selon le score de Ferriman et Gallwey (figure). Il faudra en premier lieu distinguer une simple hypertrichose d'un authentique hirsutisme.

Les signes de **virilisme** observés pour des taux élevés d'androgènes sont les signes suivants:

- acné sévère évolutive,
- hyper-séborrhée,
- troubles du cycle menstruel (par effet des androgènes sur la régulation gonadotrope)
- alopecie dans les zones androgéno-dépendantes (golfes temporaux),
- hypertrophie des masses musculaires,
- une hypertrophie du clitoris,
- ou une modification du timbre de la voix qui devient plus grave,
- atrophie mammaire (par carence estrogénique et action directe des androgènes),
- modifications du comportement sexuel (libido exacerbée) et social (agressivité).



**Score de Ferriman et Gallway**

#### IV.2. Lésions des glandes surrénales susceptibles de sécréter des estrogènes.

- Chez *l'homme adulte* elles se manifestent par le développement d'une gynécomastie et des symptômes d'hypogonadisme.

- Chez la *femme adulte* elles induisent des irrégularités menstruelles ou la réapparition de saignements d'origine utérine après la ménopause.

### V. Sémiologies clinique et biologique de base de l'hypersécrétion de catécholamines d'origine surrénalienne

#### V.1. Clinique :

La symptomatologie suit les fluctuations de la sécrétion hormonale. Elle évolue, comme elle, le plus souvent par accès entre lesquels les patients peuvent être asymptomatiques. Lors des accès, spontanés ou provoqués par des facteurs mécaniques ou médicamenteux, la symptomatologie, excessivement diverse et parfois trompeuse, inclut les signes suivants :

- L'hypertension artérielle est le stigmate clinique majeur de l'affection et le plus constant. Elle peut être de tout type, mais certaines caractéristiques feront suspecter l'existence d'un phéochromocytome :

- détectée chez le sujet jeune ou dans un contexte familial,
- survenue de poussées paroxystiques avec parfois accident vasculaire ou coronarien à l'acmé,
- Triade symptomatique caractéristique lors des poussées tensionnelles: céphalées volontiers pulsatiles, sueurs et palpitations.
- Intensité de l'hypertension artérielle, permanente et résistance aux traitements usuels,
- alternance avec une hypotension.
- Déclenchement des poussées tensionnelles par certains médicaments (antidépresseurs, métoclopramide, etc...)

De nombreux autres symptômes ont été décrits :

- symptômes paroxystiques lors des décharges adrénérgiques : pâleur, vasoconstriction des extrémités,
- pseudo hyperthyroïdie liés à l'excès de catécholamines : amaigrissement, tachycardie, nervosité, tremblements,
- syndromes inflammatoires et paranéoplasiques divers

Parfois le phéochromocytome n'entraîne aucune HTA et se présente sous la forme d'une tumeur surrénalienne qui sera découverte fortuitement.

## **V.2 La biologie :**

La preuve biologique d'une sécrétion hormonale anormale est un préalable obligé de l'imagerie. Elle s'effectue sur la base

- de la mesure des catécholamines libres urinaires de 24h,
- ou plus volontiers de leurs métabolites : les dérivés méthoxylés. Ceux-ci sont produits continuellement par la tumeur et peuvent être élevés alors que les catécholamines sont normales. On effectue le plus souvent des dosages urinaires de 24h (méta et normétanéphrines), contrôlées une à deux fois. Des dosages plasmatiques sont disponibles dans quelques centres (normétadrénaline et métadrénaline).

Des chiffres élevés confirment le diagnostic de phéochromocytome.

On retrouvera assez fréquemment une intolérance au glucose ou un diabète témoin biologique de l'action hyperglycémiant des catécholamines.

## **V.3 Diagnostic de localisation :**

La preuve biologique d'hypersécrétion de catécholamines étant obtenue, l'étape ultérieure repose sur l'imagerie par scanner ou imagerie par résonance magnétique qui confirmera le diagnostic de phéochromocytome.

# TETANIE ET SPASMOPHILIE

## ***Objectifs éducationnels :***

- 1- Définir une tétanie et une spasmophilie
- 2- Décrire les signes aigus et chroniques d'hypocalcémie
- 3- Enumérer les étiologies d'une crise de tétanie
- 4- Distinguer une crise de tétanie d'une spasmophilie

# TETANIE ET SPASMOPHILIE

## I- DEFINITION :

La tétanie et la spasmophilie : deux états caractérisés par des accès paroxystiques dus à une hyperexcitabilité neuro- Musculaire.

- **Tétanie** : causes variées (hypocalcémie, hypoKaliémie...)
- **Spasmophilie** : aucune modification humorale n'est identifiable.

## II- SIGNES CLINIQUES :

### II-1. Phase de début :

Paresthésies des extrémités et de la région péri-buccale (fourmillements).

### II-2. Crise de Tétanie : • Dure quelques minutes et à tendance à récidiver

- Parfois se limite aux paresthésies
- Contractions musculaires généralisées ou localisées

#### II-2.1. Membres supérieurs : Main d'accoucheur

Contracture des interosseux.

#### II-2.2. Face : d'aspect en : Museau de carpe

Protrusion des lèvres par contraction de l'orbiculaire.

#### II-2.3. membres inférieures : spasme carpo-pédal

pièdes en extension et en varus équin.

#### II-2.4. muscles axiaux.

Opistotonos est une contracture des

#### II-2.5 Un trismus.

→ Nourrisson : crises convulsives  
spasmes laryngés

### II-3. Manifestations chroniques :

#### II-3.1. Signes d'hyperexcitabilité neuro-musculaire :

- \* Crampes musculaires.
- \* Signe de Chvostek :

La percussion de la joue à mi-distance entre le lobule de l'oreille et la commissure labiale provoque une contracture de la commissure labiale homolatérale .

\* Signe de Trousseau :

C'est la contracture de la main (main d'accoucheur) provoquée par la mise en place d'un garrot au bras pendant 2 minutes (brassard du tensiomètre > 20mmHg de la TA systolique)

\* **II-3.2. Autres manifestations chroniques** :

- **Manifestations neuropsychiques** : changement d'humeur, crise comitiale, agitation, insomnie, démence....
- **Cataracte de type endocrinien** : après une longue évolution, la normalisation de la calcémie stabilise la cataracte.
- **Calcifications des noyaux gris centraux** : **syndrome de Fahr**.
- **Troubles phanériens** : peau sèche, amaigrissement, ongles fragiles et striés, cheveux cassants ± alopecie
- **Lésions dentaires** : caries nombreuses, altération de l'émail dentaire.
- **Une candidose cutanéomuqueuse** est fréquente et difficilement curable.
- **Troubles cardiovasculaires** : Onde T ample et symétrique (pointue), Allongement de l'espace de QT, insuffisance cardiaque, cardiomyopathie hypocalcémique.

### III- SIGNES PARACLINIQUES

#### III-1. **Crises de Tétanie** :

EMG : hyper excitabilité Neuromusculaire

= activité répétitive avec doublets, Triplets ou multiplets.

#### III-3.1. **Signes biologiques** : dépend de l'étiologie

##### III-3.1.1. l'hypoparathyroïdie :

- Hypocalcémie < 2 mmol/l (80 mg/l)
- Hyperphosphorémie
- Hypocalciurie
- PTH :basse

##### III-3.1.2. L'hyperaldostéronisme :

- Hypokaliémie < 3,8 mmol/l
- Kaliurèse > à 25 mmol/24
- Alcalose métabolique
- Aldostérone plasmatique ↗ ↗
- Rénine active : basse

**III-3.1.3.** Hypomagnésémie

**III-3.1.4.** Alcalose

**III-2. Spasmophilie :**

- Syndrome très fréquent
- Surtout population féminine
- Terrain : Etat neurotonique ou hystérie
- Calcémie : normale

# L'HYPOGLYCEMIE

## **Objectifs éducationnels :**

- 1- Définir une hypoglycémie
- 2- Distinguer une hypoglycémie organique d'une hypoglycémie fonctionnelle
- 3- Enumérer les étiologies des hypoglycémies spontanées organiques
- 4- Enumérer les étiologies des hypoglycémies spontanées fonctionnelles
- 5- Enumérer les étiologies des hypoglycémies provoquées
- 6- Décrire les caractéristiques d'un coma hypoglycémique

# L'HYPOGLYCEMIE

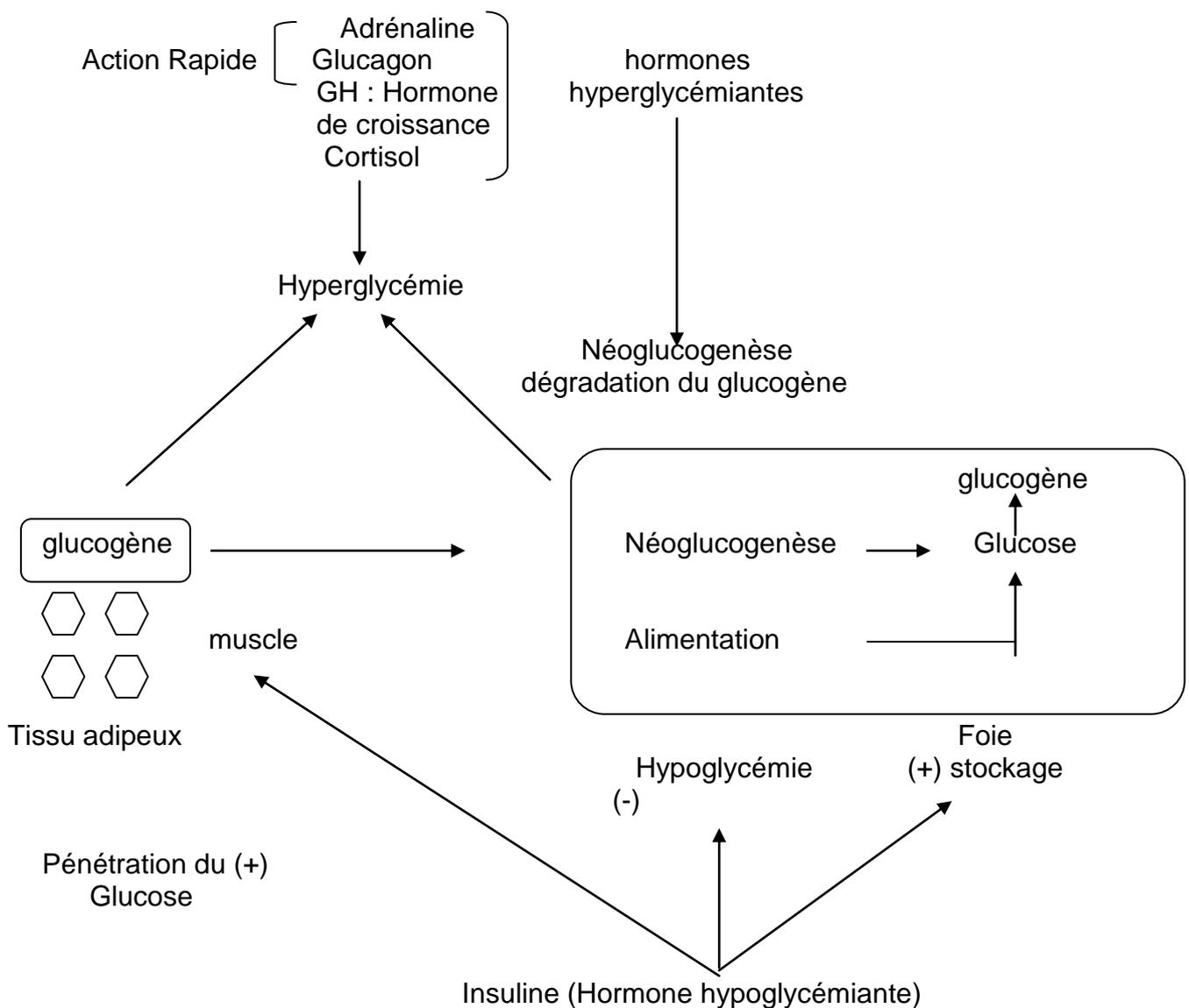
## I- INTRODUCTION :

- Elle se définit par une glycémie  $\leq 0,5$  g/l (2,8 mmol/l)

La gravité de l'hypoglycémie est le risque de survenue de séquelles neurologiques irréversibles (• Déficit intellectuel : encéphalopathie hypoglycémique, neuropathie périphérique)

## II- PHYSIOPATHOLOGIE :

### II-1. Rappel sur l'homéostasie glucidique



## II-2. Conséquences métaboliques et hormonales

La première réaction de l'organisme est une diminution de la sécrétion d'insuline  
 Ensuite, il ya sécrétion des hormones de contre régulation : Cathécholamines, Glucagon, Cortisol et GH.

	NGG	IR	I/S
	GL		
↗ Cathécholamines	+	+	-
↗ Glucagon	+		
↗ Cortisol	+	+	
↗ GH	±	+	

NGG : Néoglycogénèse / GL : Glycogénolyse / IS : Insulinosécrétion

## IV- LES SIGNES CLINIQUES :

### III-1. Signes mineurs :

Signes généraux : asténie brutale, hypersudation, pâleur du visage...

Signes digestifs : douleurs épigastriques, faim douloureuse ...

Signes cardio vasculaires : palpitations, pic hypertensif, angor...

Signes visuels : sensation de voile devant les yeux, diplopie,....

### III-2. Signes majeurs :

**Troubles Neurologiques** : crises convulsives, signes neurologiques de localisation....

**Troubles Psychiques** : trouble du comportement, confusion, hallucination,....

**Coma hypoglycémique** : à début brutal, précédé de prodromes, agité, humide, les reflexes ostéotendineux sont vifs, un syndrome pyramidal uni ou bilatéral, voire mydriase peuvent se voir. Il traduit une souffrance aigue de cellules cérébrales ; le traitement doit être instauré en urgence pour éviter l'installation des séquelles. Le réveil est immédiat au resucrage.

### III-3. Séquelles neurologiques et encéphalopathie :

Encéphalopathie hypoglycémique : démence, délire, hallucination

Convulsions, épilepsie, hémiplégie, neuropathie périphérique progressive distale des quatres membres.

## LES SIGNES BIOLOGIQUES :

Glycémie < 0,5 g/l au moment du malaise

## VI- ETIOLOGIES :

### VI-1. *Les hypoglycémies spontanées :*

#### VI-1.1. Hypoglycémies organiques :

La nature organique : évoquée sur la présence de la **TRIADE DE Whipple**

a) Survenue à jeun de l'hypoglycémie avec des signes de neuroglucopénie survenant à jeun et à l'effort

b) Glycémie à jeun à plusieurs reprises inférieure à 0,5 g/l

c) Disparition des manifestations par le resucrage

#### Etiologies : **Insulinome** (Tumeur des cellules $\beta$ de Langerhans)

Glycémie :  $G \leq 0,5$  g/l avec Insulinémie > 6  $\mu$ U/ml →

Confirme l'hyperinsulinisme

#### **Insuffisance surrénalienne**

**Insuffisance antéhypophysaire** : → Deficit en cortisol et/ou en GH

#### **Tumeurs extra pancréatiques :**

Fibrosarcome, Rhabdomyosarcome, Liposarcome, Hépatome, Corticosurréalome, Tumeur carcinoïde.....

#### **Insuffisance hépatocellulaire**

#### **Déficit en substrats :**

Grossesse (3<sup>ème</sup> Trimestre), Cachexie, dénutrition, IRC, Etats septiques, SIDA

#### **Hypoglycémie autoimmune :**

AC anti-insuline :

AC anti-Recepteur à insuline

#### VI-1.2. Hypoglycémies fonctionnelles :

• Survient 3 à 4 heures après les repas (riche en glucides), avec des signes adrénergiques purs, peuvent céder spontanément.

• **Hypoglycémie des Gastrectomisés**

**HypoproGlycémie post Stimulative** : Sujets jeunes, neurotoniques

**Hypoglycémie pré-diabétique**

## **VI-2. les Hypoglycémies provoquées**

### **les plus fréquentes :**

#### **VI-2.1. hypoglycémie du diabétique sous : ♦**

Insuline

♦ Sulfamides hypoglycémiants (Daonil ®)

Oubli d'un repas ou d'une collation

Erreur de dosage

Prise d'alcool

#### **VI-2.2. hypoglycémie médicamenteuse :**

Antinflammatoires, antiarythmiques, antidépresseurs, bêtabloquants, fibrates.....

#### **VI-2.3. hypoglycémie toxique →: Alcoolisme**

**VI-2.4. hypoglycémie factice** induite par l'auto-injection d'insuline  
ou la prise en cachette des sulfamides hypoglycémiants.

## **VI TRAITEMENT :**

### **VI- 1. Accès aigu : URGENCE MEDICALE**

1- Formes mineurs : Recours à la voie orale : 20g de glucides

2- Formes majeurs : Recours à la voie intraveineuse :

50 cc de Serum Glucosé à 30 % puis à 10 %

Injection IM du Glucagon(1mg) en dehors des contre indications

Relais par Voie orale dès que possible

### **VI- 2. Traitement étiologique :**



# PUBERTE ET CROISSANCE NORMALES

## Objectifs éducationnels :

- 1- Connaitre les différentes phases de la croissance
- 2- Expliquer les étapes du développement pubertaire normal

# PUBERTE ET CROISSANCE NORMALES

## I. Les grandes phases de la croissance

On a l'habitude de séparer la croissance staturale en quatre phases : fœtale, nourrisson (0 à 3 ans), enfance (3 à 10–12 ans), puberté. Ces phases ne sont évidemment ni indépendantes ni clairement séparées ; cependant, elles dépendent de facteurs de croissance spécifiques.

Chaque phase de croissance a ses causes spécifiques de ralentissement statural, bien qu'il y ait des exceptions possibles. D'une façon générale, les facteurs contrôlant la croissance sont endocriniens, génétiques, nutritionnels et squelettiques.

Schématiquement, la physiologie de la croissance implique les facteurs suivants.

### A. La croissance fœtale

Cette étape est rapide (50 cm et 3 500 g en 9 mois) et sous la dépendance des apports nutritionnels par le placenta, de l'insuline et de l'IGF-2 (Insulin-like Growth Factor 2).

### B. La croissance précoce (0–3 ans)

Également rapide (24 cm la première année, 12 cm la seconde), elle décroît rapidement. Elle est sous la dépendance essentielle de la nutrition (insuline, IGF) et des hormones thyroïdiennes.

Après 1 an, le poids de naissance est multiplié par 3, après 4 ans, la taille de naissance est multipliée par 2 et le périmètre crânien mesure en moyenne 50 cm.

### C. La croissance linéaire prépubertaire

La croissance pré pubertaire est plus lente et décroît progressivement jusqu'à la puberté (7 cm par an à 4 ans et 5 cm par an à l'approche de la puberté).

Elle est sous la dépendance importante de la génétique — la croissance correspond aux tailles parentales —, de l'axe GH/IGF-1 (hormone de croissance/Insulin-like Growth Factor 1) et des hormones thyroïdiennes.

## II. Puberté normale

La puberté désigne l'ensemble des phénomènes physiques et psychiques qui définissent le passage de l'enfance à l'âge adulte, aboutissant à l'acquisition de la taille définitive et de la fonction de reproduction. Cette période, qui dure environ 4 ans, se caractérise par une accélération de la vitesse de croissance, contemporaine de l'apparition des caractères sexuels secondaires. Les différents stades du développement pubertaire sont cotés de 1 (stade prépubère) à 5 (stade adulte), selon la classification de Tanner.

Le développement pubertaire est contrôlé par des facteurs neuroendocriniens et endocriniens.

Le déclenchement de la puberté est caractérisé par la réactivation de la fonction gonadotrope, après une période de quiescence qui débute au 4<sup>ème</sup> – 6<sup>ème</sup> mois postnatal et dure toute l'enfance.

### A. Développement des caractères sexuels

#### 1. Développement pubertaire normal chez la fille

La première manifestation de la puberté est le développement des seins, à partir de 10,5-11 ans. Ce développement est considéré comme physiologique entre 8 et 13 ans (tableau 4.1).

La pilosité pubienne débute le plus souvent quelques mois après (tableau 4.2). Elle peut parfois précéder le développement mammaire. La vulve se modifie. Les règles apparaissent autour de 13 ans, 2 ans à 2 ans et demi après l'apparition des premiers signes pubertaires. Leur survenue est physiologique entre 10 et 15 ans. Chez certaines jeunes filles, les règles peuvent apparaître en début de puberté. Les cycles deviennent ovulatoires 18 à 24 mois après les premières règles.

**Tableau 4.1. Développement mammaire selon Tanner**

S1	Absence de développement mammaire
S2	Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole
S3	La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole
S4	Développement maximal du sein (apparition d'un sillon sous-mammaire) Saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande
S5	Aspect adulte Disparition de la saillie de l'aréole

**Tableau 4.2. Pilosité pubienne (garçon et fille) selon Tanner**

P1	Absence de pilosité
P2	Quelques poils longs sur le pubis
P3	Pilosité pubienne au-dessus de la symphyse
P4	Pilosité pubienne fournie
P5	La pilosité s'étend à la racine de la cuisse et s'allonge vers l'ombilic chez le garçon

## 2. Développement pubertaire normal chez le garçon

Le premier signe de puberté est l'augmentation de volume testiculaire vers l'âge de 11,5 ans. Elle est physiologique entre 9,5 ans et 14 ans.

Le volume testiculaire, déterminé par l'orchidomètre de Prader devient > 4 ml ou, si on mesure la plus grande longueur, celle-ci atteint ou dépasse 2,5 cm (tableau 4.3). La pilosité pubienne apparaît en moyenne 6 mois après le début du développement testiculaire ; l'augmentation de la taille de la verge débute vers l'âge de 12,5 ans (tableau 4.3). La pilosité faciale est encore plus tardive, de même que la pilosité corporelle, inconstante et variable, et la modification de la voix. Chez 30 à 65 % des garçons, une gynécomastie bilatérale apparaît en milieu de puberté, qui régressera en quelques mois dans la quasi-totalité des cas.

**Tableau 4.3. Développement des organes génitaux externes du garçon selon Tanner**

G1	Testicules et verge infantiles
G2	Augmentation du volume testiculaire de 4 à 6 ml
G3	Augmentation du volume testiculaire de 6 à 12 ml et de la taille de la verge
G4	Augmentation du volume testiculaire de 12 à 16 ml et de la taille de la verge
G5	Morphologie adulte

## B. Accélération de la croissance pubertaire

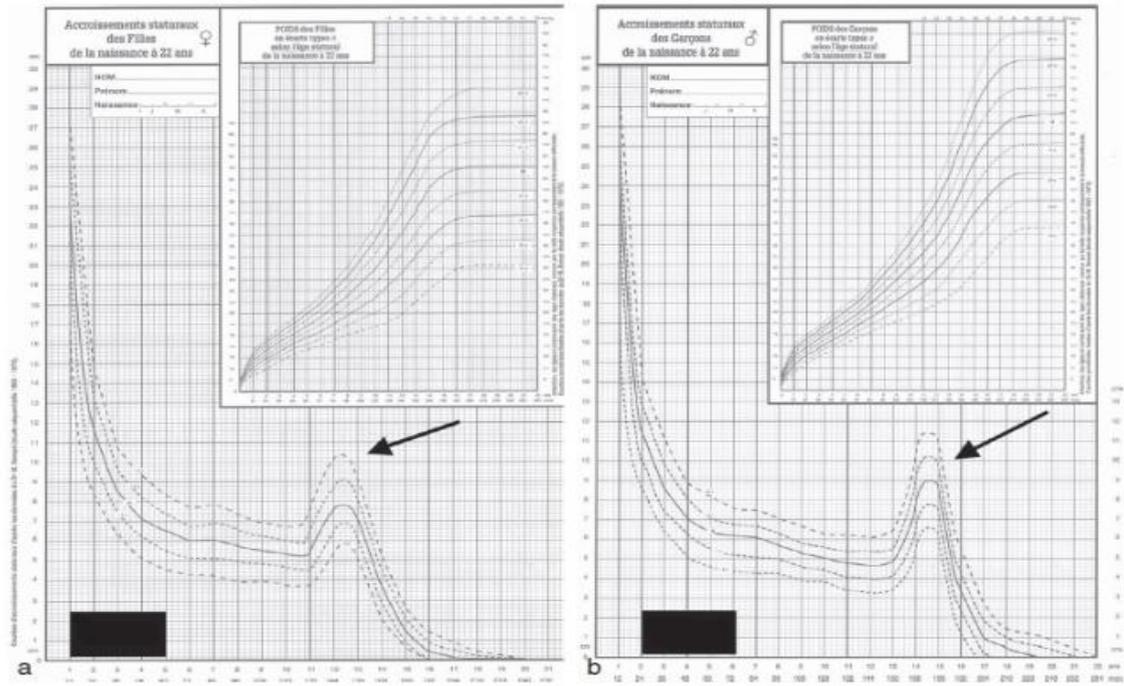
La croissance pubertaire est largement dépendante des stéroïdes sexuels mais nécessite l'ensemble des facteurs nécessaires à la croissance de l'enfance, en particulier l'hormone de croissance et les facteurs nutritionnels, pour se dérouler normalement.

### 1. Chez la fille

L'accélération de la croissance pubertaire est synchrone des premiers signes pubertaires. La vitesse de croissance passe de 5 cm par an avant la puberté à 8 cm par an (6 à 11 cm) vers l'âge de 12 ans. La taille au début de la croissance pubertaire est en moyenne de 140 cm. La croissance pubertaire totale moyenne est de 23 à 25 cm. La taille finale est atteinte autour de 16 ans.

### 2. Chez le garçon

L'accélération de la croissance pubertaire est retardée d'environ un an par rapport aux premiers signes pubertaires. La vitesse de croissance passe de 5 cm par an avant la puberté à 10 cm par an (7 à 12 cm) vers l'âge de 14 ans. La taille au début de la croissance pubertaire est en moyenne de 150 cm. La croissance pubertaire totale moyenne est de 25 à 28 cm. La taille finale est atteinte autour de 18 ans.



**Fig. 4.3.** Courbes de croissance.

Noter l'accélération de la vitesse à la puberté (flèches).

a. Courbe de croissance chez la fille. b. Courbe de croissance chez le garçon.

# Sémiologie de l'obésité

## LES OBJECTIFS EDUCATIONNELS :

- 1 - Définir l'obésité et apprécier le degré de sévérité selon l'indice de masse corporelle
- 2 - Reconnaître les différents types d'obésité
- 3 - Citer les complications de l'obésité

# Sémiologie de l'obésité

L'approche clinique du patient obèse est un point central dans la prise en charge de ces patients. Il s'agit d'une part d'évaluer d'une part l'obésité du patient et son retentissement et d'autre part d'évaluer de manière globale le patient obèse lui-même.

## 1. Evaluation de l'obésité

**1.1 Le degré d'obésité** : est apprécié par l'**IMC** (Index de Masse Corporelle). L'IMC ou indice de Quetelet prend en compte le poids (en kg) et la taille (en m), et s'exprime en  $\text{kg/m}^2$  :

$$\text{IMC} = P / T^2$$

- Si l'IMC est <18.5 on parlera de maigreur,
- s'il est compris entre 25 et 29.9 il s'agira d'un surpoids,
- au-delà de 30 vont s'échelonner les divers grades d'obésité ; Grade I de 30 à 35, Grade II de 35 à 40 et Grade III au-dessus de 40.

**1.2 Le type d'obésité** : est à préciser. La répartition de la surcharge adipeuse est analysable à l'inspection du patient et par la mesure grossière au doigt ou avec un compas d'épaisseur des plis cutanés.

Surtout il est important de quantifier cette répartition par la mesure du **tour de taille**. Le tour de taille se mesure sur un patient debout en utilisant un mètre ruban suffisamment long disposé de telle sorte qu'il passe, dans un plan le plus horizontal possible, par les deux points médians entre le rebord costal et la crête iliaque.(donc pas forcément au niveau de l'ombilic en fonction du degré d'obésité et de l'importance d'un éventuel tablier abdominal).

## 1.3 Causes de l'obésité :

L'identification de **signes cliniques associés** permettra d'orienter vers des causes particulières d'obésité.

- Les obésités syndromiques (Syndrome de Prader-Willy-Labhart, Syndrome de Lawrence-Moon-Bardet-Biedl, par exemple) sont habituellement reconnues par leur profil spécifique (obésité précoce sévère) ou par leur association à des signes : neurologiques, ophtalmologiques, rénaux, etc...

- Des signes d'hypothyroïdie profonde ayant déterminé ou participé à, l'obésité seront aisément reconnus
- Un hypercortisolisme pourra être évoqué cliniquement sur l'association d'une obésité facio-tronculaire à une HTA et à des signes de catabolisme tissulaire.
- Une lésion tumorale de la région hypothalamo-hypophysaire pourra être suspectée devant des troubles de la soif (syndrome polyuro-polydipsique, adipsie) ou des troubles de la thermorégulation
- La prescription de médicaments favorisant l'obésité (antidépresseurs, neuroleptiques, anti-inflammatoires stéroïdiens, etc...) devra être systématiquement recherchée.

#### **1.4 Complications de l'obésité :**

L'étude du **retentissement de l'obésité** (complications ou co-morbidités) est essentielle car il s'agit de hiérarchiser les problèmes afin de ne pas laisser de côté des conséquences de l'obésité pour lesquelles des possibilités thérapeutiques réelles existent; avec l'impact que cela peut avoir pour la santé du patient, sa qualité de vie et sa confiance dans l'équipe soignante et lui-même.

##### **1.4.1. Complications cardiovasculaires**

###### **\* Insuffisance coronarienne**

L'obésité est un facteur de risque de l'insuffisance coronarienne indépendamment des autres facteurs : diabète, hyperlipidémie, HTA.

###### **\* Hypertension artérielle**

Elle est plus fréquente et plus grave au-delà de 5% de surpoids. Elle touche principalement les obésités androïdes. Il existe une corrélation entre la TA et le rapport de masse grasse.

###### **\*Insuffisance cardiaque**

- Une insuffisance cardiaque gauche peut apparaître directement du fait de l'obésité ou par l'intermédiaire d'une HTA ou d'un angor.
- Une insuffisance cardiaque droite secondaire aux troubles respiratoires (HTAP) est possible.
- Des cardiomyopathies non obstructives secondaires à l'obésité ont été décrites.
- Enfin, une insuffisance cardiaque globale congestive peut se revertier.

### **\*Artériopathies**

Elles dominent nettement dans les formes androïdes. L'hyperglycémie et l'hypercholestérolémie augmentent le risque athérogène. Par rapport à une population normale, l'obésité augmente le risque d'accidents coronariens et cérébraux de 50%, le risque d'AMI est également augmenté mais de façon moins importante.

### **\* Insuffisance veineuse**

Elle est plus fréquente dans l'obésité gynoïde. Elle favorise les phlébites, les embolies pulmonaires et les ulcères variqueux.

#### **1.4.2. Complications respiratoires**

Elles peuvent avoir un retentissement cardiaque (HTAP) et pulmonaire important. Elles sont mixtes (centrales et obstructives). Elles sont présentes chez près de 50% des patients ayant une obésité massive.

Le syndrome de PickWick associe obésité, somnolence diurne, apnées du sommeil, hypoventilation alvéolaire, polyglobuline et IVD.

#### **1.4.3. Complications ostéo-articulaires**

L'obésité favorise et augmente l'évolutivité des coxarthroses et gonarthroses.

La charnière lombosacrée est particulièrement touchée avec des hernies discales fréquentes. Ces complications sont génératrices de douleur mécanique favorisant la sédentarité → aggravation obésité.

La nécrose aseptique de la tête fémorale serait favorisée.

#### **1.4.4. Complications métaboliques**

##### **\* Métabolisme glucidique**

Diabète type 2 : régressant le plus souvent avec l'amaigrissement est fréquent. Le risque augmente en présence d'antécédents familiaux de diabète, de macrosomie, de diabète gestationnel et d'obésité androïde.

Sa survenue aggrave le pronostic de l'obésité puisqu'elle expose le sujet aux complications aiguës et chroniques du diabète.

L'obésité s'accompagne d'un état d'insulino-résistance associé à un hyperinsulinisme et donc de troubles de la glycorégulation.

##### **\* Métabolisme lipidique**

Hypertriglycéridémie : anomalie la plus fréquente et touche surtout les obésités de type androïde.

Augmentation des LDL → hypercholestérolémie.

Diminution des HDL : souvent associée

#### \*Métabolisme de l'acide urique

L'hyperuricémie est corrélée à l'hyperTG et est génératrice de crises de goutte et de coliques néphrétiques. Elle peut s'aggraver lors des restrictions caloriques sévères.

#### **1.4.5. Complications Hépatobiliaires**

Augmentation de l'incidence de lithiase biliaire.

Stéatose hépatique avec augmentation des gammaGT fréquente.

#### **1.4.6. Complications Rénales**

Protéinurie, voire syndrome néphrotique

#### **1.4.7. Complications Gynécologiques et Obstétricales**

Diminution de la fertilité.

Syndrome des ovaires polykystiques, hirsutisme et cycles anovulatoires troubles du cycle menstruel.

Toxémie gravidique.

Dystocies

#### **1.4.8. Complications dermatologiques**

Infections mycosiques.

Cicatrisation plus difficile.

Ulcères variqueux.

#### **1.4.9. Complications néoplasiques**

Cancer du sein.

Cancer de l'endomètre.

Cancer du colon.

#### **1.4.10. Complications psychiques**

Elles sont surtout provoquées par le retentissement de l'obésité, à la fois sur le plan privé et professionnel.

### **2. L'évaluation du patient obèse**

Elle va bien au-delà de l'identification des antécédents personnels ou familiaux des patients. De façon plus spécifique, l'anamnèse doit permettre de préciser

- la demande du patient,
- de parcourir son histoire pondérale,
- d'analyser son comportement alimentaire,
  - d'évaluer l'activité physique habituelle,
  - de prendre en compte les aspects psychologiques,
- et de préciser le contexte familial et social.

**2.1. L'origine de la demande de prise en charge** peut être personnelle, familiale (conjoint, parents, enfant), médicale, ou sociale (employeur...). L'objet et l'intensité de la demande doivent être clairement explicités de façon à formuler des réponses adaptées à chaque cas.

**2.2. L'histoire pondérale** sera reconstituée afin d'identifier des facteurs aggravants :

- patient né hypotrophe ou macrosome,
- rebond très précoce d'adiposité dans la 1<sup>ère</sup> enfance,

Des facteurs déclenchants ; et à détailler les tentatives antérieures de prise en charge (modalités, durée et efficacité, motifs invoqués des échecs).

**2.3. L'analyse du comportement alimentaire** doit se faire au moins autant sur le versant qualitatif que quantitatif.

- L'analyse quantitative est entachée d'erreur en raison de la grande variabilité des apports alimentaires chez l'obèse, par ce que le patient consulte souvent alors qu'il est arrivé à une phase d'équilibre pondéral et que les apports alimentaires sont alors bien souvent réduits par rapport à ceux de la phase de constitution/aggravation de l'obésité et de la difficulté des sujets obèses à bien évaluer leur alimentation (sous-estimation des portions, oubli de collation ou de grignotage). Cette analyse quantitative devra aussi prendre en compte la densité calorique des aliments consommés, les modes de préparation culinaire, les apports caloriques par des boissons alcoolisées, ainsi que les aversions et les attirances.

- L'analyse qualitative recherchera une déstructuration de l'alimentation, des troubles du comportement alimentaire, les facteurs déclenchants éventuels des prises alimentaires, la capacité des patients à évaluer correctement leur alimentation et la façon dont le contexte familial ou social peuvent influencer sur l'alimentation du patient.

**2.4. L'évaluation de l'activité physique** mettra souvent en évidence une **sédentarité** très marquée. Il s'agit surtout d'identifier les raisons invoquées pour que cette activité soit insuffisante de façon à construire ensuite avec le patient, en fonction de ses aptitudes physiques et cardio-vasculaire, de ses goûts et habitudes, et de son mode de vie un véritable plan d'action dans ce domaine. Cette étape sera aussi l'occasion d'expliquer les divers bienfaits de l'activité physique (dépense énergétique directe, amélioration de la résistance à l'insuline, maintien d'une masse musculaire active et donc d'un niveau plus élevé du métabolisme de base, resocialisation...).

**2.5. Les déterminants psychologiques** de l'obésité chez un patient sont très complexes.

L'approche clinique, outre l'éclairage apporté sur la personnalité du patient et ses capacités d'élaboration psychique, devrait renseigner le médecin sur

- le retentissement psychologique de l'obésité, parfois positif ou ambivalent (bénéfices secondaires de l'obésité pour le patient),
- le vécu des éventuels troubles du comportement alimentaire,
- la possibilité que le sujet soit à ce point soutenu ou protégé par son obésité qu'une perte pondérale significative pourrait être très dommageable sur le plan psychologique.

**Le contexte familial et social** doit être pris en compte car, en plus des aspects financiers, son impact sur l'alimentation, les possibilités de changement de mode de vie (structuration des repas, activité physique, autres activités de resocialisation) est évident.