

BIOCHIMIE

CLINIQUE I



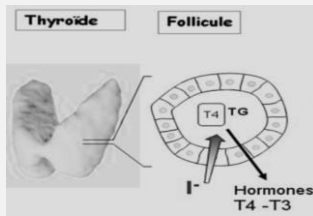
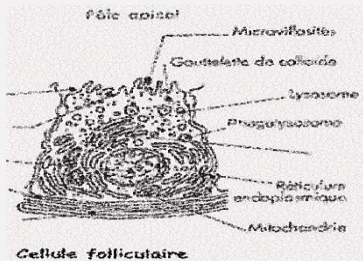
© :barsaad2004@gmail.com

Fait par : Saad BARAKA

HORMONES THYROÏDIENNES

RAPPEL ANATOMIQUE

- Organe en forme de papillon:
- Poids : 20-30 g
- Comporte une unité fonctionnelle : follicule thyroïdien
- Follicule thyroïdien : Paroi folliculaires : cellules épithéliales cuboïdes et Cavité centrale : colloïde
- Les cellules folliculaires (vésiculaires ou thyrocytes) : sont orientées:
- Pôle apical du côté de la colloïde
- Pôle basal du côté des vaisseaux sanguins
- Contient : REG(activité protéique) et APG(dans le pôle apical)
- . Permettent l'échange de molécules:



TYROSINE :

- Un acide aminé, nécessaire à la synthèse, d'une protéine appelée thyroglobuline
- La condensation de deux molécules de tyrosine forme la thyronine dont l'iodation conduit aux différentes

THYROGLOBULINE :

- Synthétisée dans les ribosomes
- S'internalise dans vésicules de sécrétion se déplacent au pôle apical, transportée dans le golgi
- Stocké au niveau de la colloïde

L'IODE :

- Apporté par l'alimentaire
- Important composant

HORMONES THYROÏDIENNES

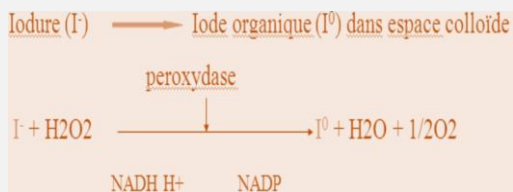
- 2 noyaux aromatiques reliés par un Pont éther
- Se différencient entre elles par le nombre et l'emplacement des atomes d'iode

- 1 Captage et oxydation de l'iodure et transformation en iode
- 2. Iodation de la tyrosine
- 3 Endocytose du colloïde (thyroglobuline iodée)
- 4 Séparation des hormones de la thyroglobuline
- 5 Sécrétion des hormones thyroïdiennes:

CAPTAGE ET OXYDATION DE L'IODURE ET TRANSFORMATION EN IODE

Les cellules folliculaires vont prélever des iodures (I⁻) dans le sang

- Captage des iodures par transport actif
- Oxydation et Conversion en iode actif (I₂) à l'apex de la cellule grâce à la peroxydase thyroïdienne (T.P.O)



IODATION DE LA TYROSINE

-L'iode va se lier à la tyrosine de la thyroglobuline (Tg) au niveau de la jonction de la cellule folliculaire apicale et du colloïdes par intervention des peroxydases

- 2 iodes avec la tyrosine = diiodotyrosine (DIT)
- 1 iode avec une tyrosine = Monoiodotyrosien = MIT
- L'unis par les enzymes du colloïde donne : 2 x DIT = T4 et DIT+MIT = T3

A ce stade, les hormones sont encore liées à la Thyroglobuline mais ils sont iodées (Endocytose du colloïde)

SÉPARATION DES HORMONES DE LA THYROGLOBULINE

- Se fait par des enzymes lysosomiales

SÉCRÉTION DES HORMONES THYROÏDIENNES:

- Molécules composées de deux groupements Tyrosines
- T4 (Tetraiodothyronine ou Thyroxine) = 2 x DIT**
- 4 atomes d'iode
- Principale hormone sécrétée par les follicules
- Principale hormone thyroïdienne dans le sang (90%)
- Convertie en T3 active dans les cellules par des déiodinases

SÉCRÉTION DES HORMONES THYROÏDIENNES:

T3 (triiodothyronine) = MIT+DIT

3 atomes d'iode

Une partie de T4 est transformée en T3 avant la sécrétion

La plus grande partie de T3 est produite dans les tissus périphériques

10 fois plus active que T4 et se lie beaucoup plus facilement à la PP

Protéines porteuses :

-Dès leur libération se lient à aux protéines plasmatiques

- La TBG (thyroxin-binding-protein)= La plus importante , produite par le foie,Lie T4 avec une très haute affinité

- La TBPA (Thyroxin-binding-prealbumin): Lie surtout T3 et a une affinité moindre pour T4

- L'albumine : Les hormones thyroïdiennes liées sont inactives

| | T4 | T3 |
|----------|-----|-----|
| TBG | 72% | 38% |
| TBPA | 18% | 27% |
| Albumine | 10% | 35% |

Seule une très petite fraction de l'hormone circulante est libre (non liée) = biologiquement active

Mesurer les concentrations d'hormones thyroïdiennes libres (T4L et T3L) a une grande importance diagnostique

- Seules T3 et T4 ont une action hormonale

AU NIVEAU HYPOPHYSIAIRE: TSH :

Glycoprotéine sécrétée par l'antéhypophyse

Comporte 2 sous unités :

α communes et β spécifique.

-Se lie aux récepteurs membranaires des thyrocytes et stimule les effecteurs cytoplasmiques

-Active toutes les étapes du métabolisme iodé et de la synthèse

2- Sécrétion TSH modulée par:

Œstrogènes: ↑réponse de TSH à la TRH.

Corticoïdes: ↓ sécrétion de TSH.

Dopamine et somatostatine: ↓ sécrétion et réponse de TSH à l'injection de TRH.

3- stimulé par :

- Faible taux sanguin de T4L

- Œstrogène

- Froid

- TRH

AU NIVEAU HYPOTHALAMIQUE:

-Double contrôle de la sécrétion de TSH:

-TRH (thyrotropin releasing hormone): +Somatostatine et dopamine: -

AU NIVEAU THYROÏDIEN:

-Rétrocontrôle hypophysaire négatif

CATABOLISME

-Sulfo ou Glucurono-conjugaison: (foie) : Les dérivés conjugués sont excrétés par la bile

-Désamination (foie et rein) : Modification de la chaîne latérale alanyl

-Désiodation (rein)

RÉGULATION

ACTIONS BIOLOGIQUES

- Effet calorigène
- Action sur la transcription des gènes
- Augmentation du nombre de récepteurs adrénergiques dans les vaisseaux
- Influence sur le développement et la croissance des tissus (osseux et nerveux)
- Régulation du métabolisme basal(Bilan azoté)
- Développement des fonctions de reproduction
- Mécanismes moléculaires agissent en synergie avec l'hormone de croissance (GH= La GH favorise la chondrogénèse et croissance du cartilage,)

HYPERTHYROÏDIES

Un excès de T4 L et/ou de T3L , atteint environ 2 % des femmes et 0,2 % des hommes.

PRIMAIRES OU PÉRIPHÉRIQUES

Maladie de basedow (ou maladie de grave ou goitre simple) = anticorps anti Récepteurs TSH , Femme ménopausée
- Adénome Toxique (Goitre nodulaire)
Goitre secondairement toxique (rare)
Hyperthyroïdie de la grossesse (Mutation R-TSH : sensible à HCG)

SECONDAIRES

-Iatrogènes par surcharge iodée :Amiodarone
-Lésionnelles
-Thyroïdite virale subaiguë de Dequervain
-Origine hypophysaire(rares)
-Tumeurs testiculaires (MaladieTrophoblastique)
-Cancer thyroïdien différencié

LA DEMI-VIE:

- T3 = 24 heures (2 à 3 prises quotidiennes)

- T4 = 6-8 jours (seule prise quotidienne): utilisation préférentielle.

T3 est plus efficace que T4 au niveau des récepteurs mais la T4 est transformée en T3 par les tissus périphériques: un traitement par la T4 permet d'avoir un taux normal de T3.

HYPOTHYROÏDIES

Myxœdème, en général

Généralement d'origine thyroïdienne (Primaire ou périphérique)

GOITRIGÈNES :

1-Thyroidites d'hashimoto : femme +++
Autoimmune: infiltration lymphocytaire
=>AC anti thyroglobuline
=>AC anti Microsomes thyroïdiens
=>AC anti thyroperoxydase (anti TPO)
2-Myxœdème Idiopathique : femme +++
3-Thyroïdites du Post-Partum
4-Carence iodée (goitre endémique)
5-Hypothyroïdie Iatrogènes
6-Mutations de R-TSH

AUTRES HYPOTHYROÏDIES

Post-chirurgicale ou post radiothérapie (I131): traitement maladie de Basedow
Agénésie congénitale ou ectopique de la Thyroïde et impregnation du système nerveux central d'une quantité insuffisance en HT: Crétinisme
Origine Centrale

Laboratoire : rôle important dans l'exploration thyroïdienne Actuellement, grâce à une plus grande sensibilité des techniques disponibles, on peut réduire l'exploration à visée diagnostique, essentiellement deux paramètres :T4 LTSH us « ultra sensible » +/- Test au TRH

Contextes particuliers : Anticorps antithyroïdiens, Thyroglobuline, Thyrocalcitonine et T3 Inverse

Taux sériques normaux

TSH us = 0,3 - 4 µUI / ml

T4 libre = 9 - 25 pM / litre

T3 libre = 3 - 9 pM / litre

Prélèvement :

* Sur tube sec (avec ou sans gel séparateur), éviter anticoagulant type EDTA

* Le matin à jeun

* Interférences: hémolyse, hyperlipémie, bilirubinémie

HORMONES STÉROÏDIENNES

4 types : GLUCOCORTICOIDES
MINERALOCORTICOIDES
ANDROGENES
OESTROGENES

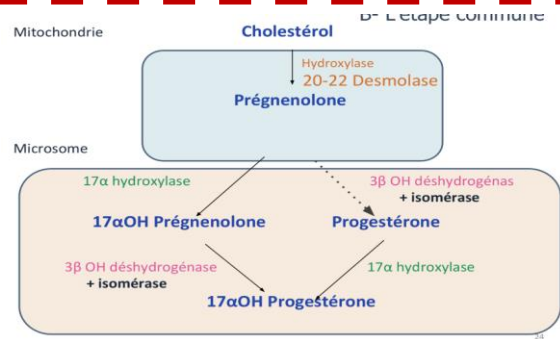
- Les hormones stéroïdiennes dérivent toutes du cholestérol
- Précurseur initial: la prégnénolone
- Les voies de synthèse, dépendent de l'équipement enzymatique des cellules

Classification

- A 18 carbones : Œstrogènes
- A 19 carbones : Androgènes, hormones masculines
- A 21 carbones : Progestérone / Cortisol (Glucocorticoïdes) / Aldostérone (Minéralocorticoïdes)

Les enzymes de biosynthèse :

- Hydroxylases (oxygénases)
- Desmolases
- Déshydrogénase (3 β Hydroxy-stéroïde)
- Isomérase (Δ 5-4 3oxo stéroïde)



La cholestérol 20-22 desmolase : Enzyme clé

ETAPE COMMUNE

TISSUS STEROIDOGENES

Spécificité vis-à-vis de la synthèse des Hormones stéroïdes (H.S.) due:

- La différenciation cellulaire
- La présence de certaines enzymes spécifiques de chaque tissu

CORTEX SURRENAL

Synthèse de tous les stéroïdes (accessoirement œstrogènes)

3 zones :

- Glomérulée : Minéralocorticoïdes
- Fasciculée : Gluco-corticoïdes
- Androgènes : Réticulée: Androgènes DHA

GONADES

A-Ovaires: Œstrogènes et Progestérone

Phase folliculaire:

Thèque: sécrétion Œstrogènes

- Phase lutéale: Corps jaune
- Thèque: sécrétion Œstrogènes (par transformation des Androgènes)
- Granulosa: synthèse et sécrétion Progestérone (vascularisation)

B-Testicules

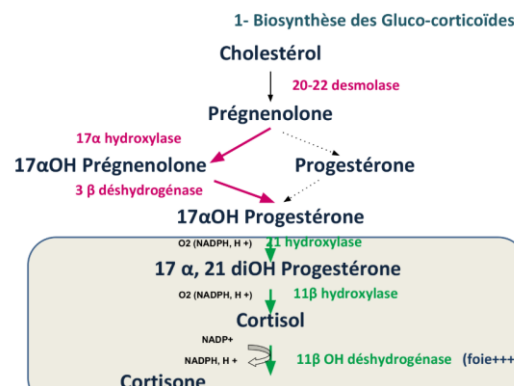
Cellules de Leydig: androgènes +++

Cellules de Sertoli: Œstrogènes

PLACENTA

Œstrogènes
Progestérone

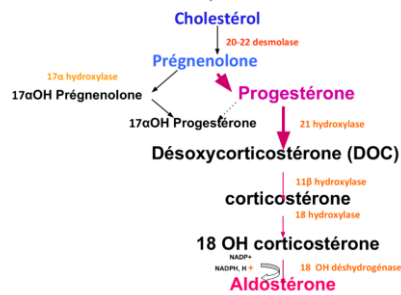
1- Biosynthèse des Gluco-corticoïdes



Déficit en 21 hydroxylase :

- Accumulation de la 17 α -OH progestérone
- \nearrow DHA et Androgènes
- L'absence de Cortisol
- absence de feedback (-) sur l'antéhypophyse
- hypersécrétion ACTH
- hyperactivation 20-22 Desmolase
- hypertrophie cortex surrénalien
- « Tumeur virilisante de la surrénale »

2- Biosynthèse des Minéralo-corticoïdes



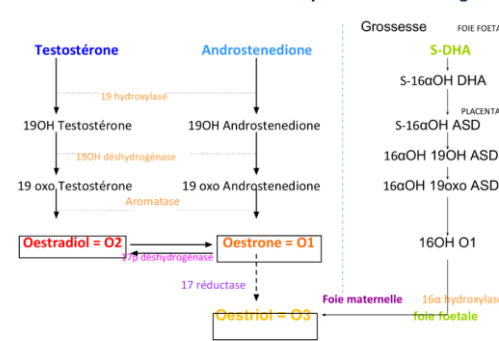
Cas cliniques :

La progestérone, en situation physiologique, est un anti-minéralocorticoïde: antagoniste naturel du récepteur des minéralocorticoïdes

Extrêmement rare: **hypertension artérielle gravidique (lors grossesse)**, il a été démontré une mutation dans le récepteur des minéralocorticoïdes aboutissant à la reconnaissance de la progestérone comme un puissant Agoniste

-Mutation du gène du récepteur des minéralocorticoïdes

4- Biosynthèse des Œstrogènes



Chez la femme en activité génital (années de menstruations) :

- L'œstrogène prépondérant est l'oestradiol (O2)
- La progestérone est l'hormone prépondérante pendant la deuxième partie du cycle
- Les œstrogènes sont synthétisés essentiellement par l'ovaire

PROTÉINES DE TRANSPORT

Facilité la sortie du lieu de synthèse, Réserve d'hormone, Transport, Protection contre les dégradations hépatiques, Captation plus facile des hormones par cellules cibles

CORTISOL HORMONE DE STRESS :

- Est produit au niveau de la zone fasciculée du cortex de la surrénale
 - Est synthétisé essentiellement par la voie de la 17 alpha OH prégnénolone
 - Le blocage de sa synthèse par déficit enzymatique entraine une tumeur surrénalienne
 - Est obligatoire pour la formation du surfactant pulmonaire chez le fœtus
 - Est dégradé au niveau du foie en cortisone
 - Permet le développement de la fonction glycogénique hépatique du fœtus
- Réglée par ACTH

ALDOSTÉRONE

Au niveau du rein: rétention rénale du sodium et élimination urinaire du potassium, conduisant à une augmentation de la volémie et pression artérielle.

ŒSTROGÈNES:

Actions métaboliques, développement caractères sexuels secondaires, Grossesse

PROGESTÉRONE:

Glandes mammaires Anti-oestrogénique et S'oppose à la lactogenèse

Utérus : Prépare la nidation et facilite la nutrition de l'embryon et Grossesse : ↓ excitabilité du muscle lisse

ANDROGÈNES :

Rôle anabolisant protéique : Muscle, os, Contrôle de la spermatogénèse, Développement des caractères sexuels mâles et grossesse secondaires

1- Les enzymes du Catabolisme :

- 5 β réductases : NADPH, H+
- 3 α réductases : NADH, H+, ou NADPH, H+
- 20 oxydoréductases : NADPH, H+

2-Enzymes de conjugaison:

- Sulfuryl transférase : dérivé sulfaté en 3
- Glucuronyl transférase

L'ÉPREUVE À LA CORTICOLIBÉRINE (CRF)

- Est indiquée lors de l'hypocorticisme
- Permet de déterminer le site de l'insuffisance surrénalienne
- Révèle une insuffisance surrénalienne hypophysaire si l'ACTH reste basse
- Consiste à stimuler l'hypophyse par injection IV de CRF

TAUX DE L'HORMONE HCG

- anormalement élevé lors de :
- Mole hydatiforme
 - Chorio-épithéliome
 - Toxémie gravidique

L'EXPLICATION BIOLOGIQUE

- De l'apparition de la lactation à l'accouchement est :
- L'augmentation de la sécrétion de la prolactine
 - La diminution brutale des œstrogènes

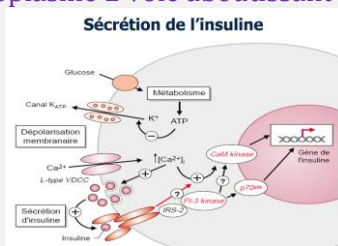
INSULINE/DIABÈTE

INSULINE

- Est la seule et unique hormone hypoglycémisante
- Est sécrété par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas endocrine
- Est constitué de 2 chaînes : chaîne A courte (peptide A) et chaîne B longue (peptide B) reliées par 3 ponts disulfures
- Est sécrété en même temps que le peptide C
- A un rôle majeur dans la régulation des substrats énergiques
- Son absence dans l'organisme est fatal
- Est stocké avant sa sécrétion dans des granules sous forme de pro-insuline
- Résulte du clivage de la pro-insuline par une protéinase
- Son gène est situé au niveau du chromosome 11
- Stimulé par : Glucagon / Gastrine / Cortisol / Glucose
- Inhibé par : Adrénaline

LES RÉCEPTEURS DE L'INSULINE :

- Se trouve sur la membrane plasmique des cellules cibles
- Constitués de : 2 Chaînes α et 2 Chaînes β
- Ses chaînes β sont transmembranaires
- Dispose d'un domaine catalytique à l'activité tyrosine kinase sur la chaîne β
- Subit une auto-phosphorylation après la fixation de l'insuline
- Entraîne la phosphorylation des substrats tyrosine cytoplasmique après son activation
- Active l'activation des substrats tyrosine intra-cytoplasmique
- Active la transcription de son propre gène au niveau du pancréas
- Phosphorylé, il est responsable de la transduction du signal
- Déclenche l'activation de sa tyrosine kinase
- Déclenche dans le cytoplasme 2 voies aboutissant à l'activation de la voie Map-kinase



LES VOIES DE TRANSDUCTION

Du signal de l'insuline :

- Voie P13 kinase
- Voie MAP Kinase

ACTION DE L'INSULINE

- Inhibition de la sortie du glucose libre du foie vers le sang
- Inhibition de la lipolyse au niveau des adipocytes
- Inhibition du catabolisme protéique et de la néoglucogénèse
- Stimulation du co-transport du glucose et Na^+ en intracellulaire
- Active la synthèse des TG et la captation des AA par le muscle
- Active la conversion du glucose en acide gras

L'ENTRÉE DU GLUCOSE DANS LA CELLULE β -PANCÉATIQUE

est responsable de

- Stimulation de la sécrétion d'insuline
- Stimulation de la transcription du gène d'insuline
- L'exocytose des granules d'insuline par l'augmentation du calcium intracellulaire
- La fixation d'insuline sur son propre récepteur par effets autocrine
- Restauration rapide des réserves d'insuline

DIABÈTE DE TYPE 1 :

- Est un diabète insulino-dépendant
- Apparaît le plus souvent chez l'enfant ou le jeune adulte
- Est dû principalement à la présence d'anticorps anti- β
- Son TTT se base sur l'injection d'insuline

DIABÈTE DE TYPE 2 :

- Est un diabète non insulino-dépendant
- Apparaît le plus souvent chez l'adulte de plus de 40 ans
- Sa pathogénie est liée à la résistance à l'action de l'insuline
- Est une maladie à composante héréditaire
- Peut résulter d'une mauvaise hygiène de vie comme l'obésité chronique
- Se caractérise par une insuline disponible dans l'organisme

LES PARAMÈTRES

Qui permettent le suivi de l'équilibre glycémique du diabétique

- HbA1C = hémoglobine glyquée (principal +++)
- Glycémie à jeun
- Hyperglycémie provoquée per os

LES TROUBLES MÉTABOLIQUES RETROUVÉS LORS DU DIABÈTE SONT :

- Diminution de la glycogénogénèse
- Augmentation de la synthèse des acétylCoA et la dégradation des AA
- Augmentation de la néoglucogénèse et de la β -oxydation des AG