

BIOCHIMIE CLINIQUE 1

A) Hormones thyroïdiennes :

-> Les hormones thyroïdiennes :

- Se lient immédiatement aux protéines plasmatiques dès leur libération
- Existent sous forme libre = forme active
- Le dosage de leurs fractions libre T4L et T3L a un grand intérêt diagnostique
- Sont sécrétés dans le sang par les follicules thyroïdiens
- La tyrosine est l'acide aminé intervenant dans la composition des hormones thyroïdiennes
- La synthèse des hormones thyroïdiennes :
 - Nécessite un acide aminé, la tyrosine
 - Passe obligatoirement par la fixation de molécules d'iode (I_2)
 - Nécessite leur fixation préalable sur la thyroglobuline
 - Fait intervenir les peroxydases thyroïdiennes
- Utilise les précurseurs : **moniodotyrosine (MIT), diiodotyrosine (DIT)**
- T4 est majoritaire par rapport à T3
- T4 est transformée en T3 par les déiodinases au niveau des tissus périphériques
- T4 a un récepteur membranaire uniquement au niveau des cellules cibles
- T3 a un récepteur membranaire et un récepteur intra-nucléaire au niveau des cellules cibles
- T3 a une plus grande affinité pour les récepteurs des cellules périphériques que T4

-> L'iode de l'organisme :

- Provient de l'alimentation
- Circule dans le sang sous forme d'iodure
- Est transporté activement dans les cellules folliculaires
- Est activé par les peroxydases thyroïdiennes
- Permet l'iodation des groupements tyrosine de la thyroglobuline

-> La TSH :

- Est une glycoprotéine sécrétée par l'antéhypophyse
- Elle est formée de 2 sous unités :
 - α commune aux hormones glycoprotéiques (TSH, LH, FSH, HCG)
 - β spécifique
- Se lie aux récepteurs membranaires des thyrocytes
- Active toutes les étapes de synthèse depuis la captation de l'iode à la sécrétion hormonale
- Stimulent les effecteurs cytoplasmiques
- Est stimulé par :
 - Faible taux sanguin de T4L
 - Oestrogène
 - Froid
 - TRH

-> La thyroglobuline :

- Synthétisé au niveau de la thyroïde
- Stocké au niveau de la colloïde
- Contient des acides aminés tyrosine
- Libère les hormones thyroïdiennes au niveau des lysosomes des thyrocytes

-> Les étapes de biosynthèses des hormones thyroïdiennes :

- Formation et stockage de la thyroglobuline
- Captage par les cellules thyroïdiennes et iodation des iodures (inactif) et transformation en iode
- Iodation des groupements tyrosine de la thyroglobuline
- Endocytose de la colloïde = thyroglobuline iodée
- Séparation des hormones de la thyroglobuline
- Sécrétion des hormones thyroïdiennes (T3 et T4 seulement)

-> **Le transport plasmatiques des hormones sous forme couplées à une protéine :**

- Est la forme la plus fréquente de leur transport
- Représente la forme inactive des hormones
- Est une forme de réserve
- Se fixe sur l'albumine de façon non spécifique
- Peut être influencé par une anomalie de structure de la protéine de transport

-> **Les actions biologiques des hormones thyroïdiennes :**

- 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
- Développement des fonctions de reproduction
- Mécanismes moléculaires

-> **L'action des hormones thyroïdiennes sur la croissance osseuse :**

- Inhibent l'activité ostéoclastique
- Agissent en synergie avec l'hormone de croissance GH
- Favorisent la sécrétion de GH
- Permettent la minéralisation du cartilage

-> **Les deux hormones à doser en première intention à visée diagnostic sont :**

- T4L
- TSH us

-> **Avant le traitement par l'Amiodarone, il faut faire le suivi biologique systématique de :**

- TSHus + T4L avant le TTT
- TSHus tous les 6 mois durant le TTT
- TSHus jusqu'à 1 an après la fin du TTT

-> **Les causes du crétinisme :**

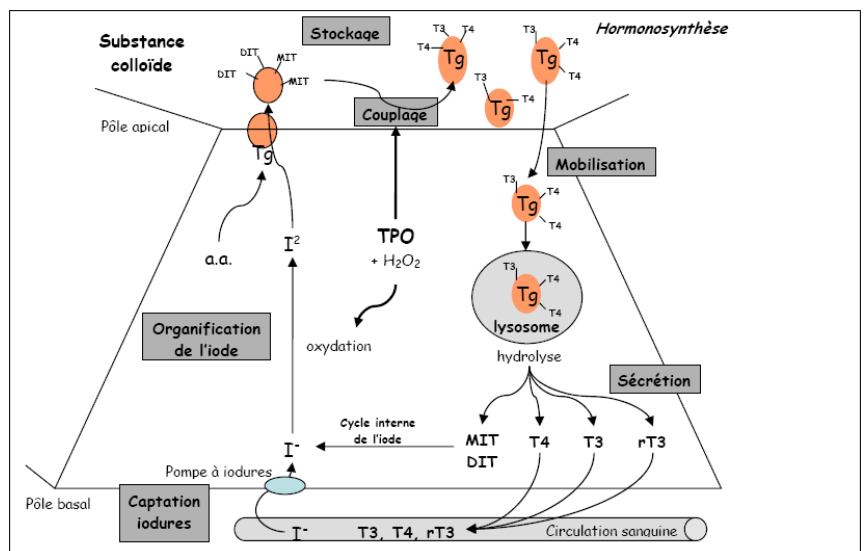
- Agénésie congénitale
- Ectopie de la thyroïde

-> **Maladie d'Hashimoto :**

- Affection autoimmune
- Les anticorps responsables sont :
 - Ac anti-microsome thyroïdien
 - Ac anti-thyroglobuline
 - Ac anti-thyroperoxydase

-> **Maladie de Basedow :**

- C'est une maladie auto-immune
- Anticorps anti-récepteurs TSH
- Elle est retrouvée chez la femme ménopausée



-> **L'hyperthyroïdie qui apparaît lors de la grossesse :**

- La présence d'une mutation du récepteur TSH
- La présence d'un récepteur TSH sensible à l'HCG

B) Hormones stéroïdes :

-> Les organes qui synthétisent les hormones stéroïdes :

- Les surrénales
- Le placenta
- Les gonades (ovaires et testicules)

-> Le syndrome « Tumeur virilisante des surrénales » :

- Déficit en enzyme : 21 hydroxylase
- L'ACTH est élevée
- Les androgènes surrénaliens sont élevés
- Le patient risque de présenter une déshydratation aigue

-> Les hormones stéroïdes :

- 4 types : Glucocorticoïdes / Mineralocorticoïdes / Androgènes / Oestrogènes
- Ont comme précurseurs, la prégnénolone
- Dérivent toutes du cholestérol
- L'enzyme clé de leur synthèse est la cholestérol 20 -22 desmolase
- Passent toutes par une étape commune de synthèse
- La voie prédominante de synthèse des glucocorticoïdes est celle de la 17 α -OH prégnénolone
- L'ovaire : principal organe produisant les oestrogènes au cours du 1er trimestre de grossesse
- L'action principale de l'aldostérone est au niveau rénal
- La synthèse des androgènes testiculaires ne passe pas par le déshydroépiandrostérone DHA
- La synthèse des androgènes surrénalien passe par la formation du DHA
- La synthèse des oestrogènes dépend de celle des androgènes
- A 18 carbones : Œstrogènes
- A 19 carbones : Androgènes
- A 21 carbones : Progestérone / Cortisol (Glucocorticoïdes) / Aldostérone (Minéralocorticoïdes)
- La zone glomérulée : les minéralocorticoïdes
- La zone fasciculée : les glucocorticoïdes, et les androgènes en partie
- La zone réticulée : les androgènes, et le Dihydroépiandrostérone (DHA)

-> 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
- La progestérone est sécrétée par les cellules de la granulosa du corps jaune
- Le pic de LH est responsable de la sécrétion de la progestérone
- La progestérone exerce un rétrocontrôle sur la LH

-> Certaines cellules sécrètent préférentiellement certaines hormones stéroïdes :

- Les cellules de la thèque sécrètent les androgènes
- Les cellules de la granulosa sécrètent la progestérone
- Les cellules de Leydig sécrètent la testostérone
- Les cellules de Sertoli sécrètent les oestrogènes
- Les cellules du placenta sécrètent les oestrogènes et la progestérone

-> Tests dynamiques permettant l'exploration de la synthèse des hormones surrénaliennes :

- Test à la métopyrone
- Test au CRF
- Test au Synacthène
- Test à la Dexaméthazone

-> 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

-> **La 11 β -hydroxylase du cortex surrénalien est responsable de la synthèse des :**

- Glucocorticoïdes
- Minéralocorticoïdes

-> **Le cortisol :**

- 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 entraîne 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

-> **L'hypogonadisme primaire chez l'homme est caractérisé par une concentration de :**

- FSH, LH élevé
- Testostérone basse
- 17 cétostéroïdes basse

-> **Les enzymes intervenant dans la biosynthèses des hormones stéroïdes :**

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

-> **Les hormones stéroïdes sont :**

- Cortisol
- Aldostérone
- Oestradiol
- Progestérone
- Testostérone

-> **Taux de l'hormone chorionique gonadotrophique HCG est anormalement élevé lors de :**

- Mole hydatiforme
- Chorio-épithéliome
- Toxémie gravidique

-> **L'hypertension artérielle gravidique peut se voir en cas de :**

- Mutation du gène du récepteur des minéralocorticoïdes
- Action de la progestérone comme puissant agoniste sur le récepteur de l'aldostérone

-> **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 oestrogènes

C) Hormones médullo-surrénaliennes :

-> **La noradrénaline :**

- Est une hormone sécrétée par : le tronc cérébral, le système sympathique et la médullosurrénale
- Est également un neurotransmetteur libéré par les terminaisons nerveuses des neurones
- Est transformée en adrénaline suite à une méthylation
- A comme précurseur la phénylalanine
- Participe à la dernière étape de synthèse des cathécholamines

-> **Les cathécholamines :**

- Sont représentées par 3 hormones
- Ont un rôle fondamental dans les grandes régulations physiologiques
- Leur acide aminée précurseur est la phénylalanine
- L'adrénaline est l'hormone sécrétée majoritairement (80%) chez l'adulte
- Peuvent être également des neurotransmetteurs
- Effets métaboliques : Hyperglycémie / Hyperkaliémie / Calorigénèse
- **L'adrénaline est synthétisée uniquement au niveau de la médullosurrénale**

-> Les actions de l'adrénaline sont :

- La diminution de la motilité intestinale
- Le relâchement du muscle bronchique (et utérin) par action sur les récepteurs β_2 adrénergiques
- Au niveau de l'oeil : mydriase et baisse du tonus musculaire β_2
- La contraction des sphincters
- La réponse immédiate au stress
- Augmentation de la pression artérielle
- Augmentation de la glycémie
- Augmentation de la température

-> Le Phéochromocytome :

- Est une tumeur 90% bénigne
- Localisé 90% au niveau de la médullosurrénale
- Se présente chez l'adulte de 20-50 ans
- Sécrétion de cathécholamines actives métabolisées
- Examen biologique repose en 1ère intention sur le dosage : (essentiellement plasmatique) des métanéphrines (métaépinéphrine (mét-A) normétanéphrine (mét-NA), **métabolite dans le plasma**)
- Examen biologique de 2ème intention repose sur le dosage : urines de 24h, l'A, la NA, le VMA

-> Le neuroblaste :

- Est une tumeur par 3 hormones
- Est une prolifération tumorale maligne
- Est localisé : 1/3 médullosurrénales, 1/3 voies sympathiques abdominales, 1/3 thorax et cou
- Se présente essentiellement chez l'enfant
- Est diagnostiqué essentiellement par le dosage dans les urines de l'acide Vanyl Mandilique VMA
- Peut être diagnostiqué également par le dosage de la dopamine au niveau des urines de 24H
- Produit de la dopamine en grande quantité

D) Insuline et diabète :

-> L'insuline :

- Est la seule et unique hormone hypoglycémiante
- 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

-> Les effets 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
- Inhibition de la néoglucogénèse
- Stimulation du co-transport du glucose et Na⁺ en intracellulaire
- Active la synthèse des triglycérides
- Active la captation des acides aminées par le muscle
- Active la conversion du glucose en acide gras

-> L'entrée du glucose dans la cellule β -pancréatique 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
- Augmentation de la dégradation des acides aminés
- Augmentation de la néoglucogénèse
- Augmentation de la β -oxydation des acides gras