

EXPLORATIONS BIOCHIMIQUES DES ENDOCRINOPATHIES

**3e Année de Médecine UEI3- Cours de Biochimie
Dr S. ZATOUT**

PLAN

I.INTRODUCTION :

- II. Axe hypothalamo-hypophysaire gonadique Chez la femme
- III. Axe hypothalamo-hypophysaire gonadique chez l'homme
- IV. Exploration de l'axe hypothalamo- hypophysaire corticosurrénale
- V. Exploration de l'axe hypothalamo- hypophysaire thyroïdien
- VI. Exploration de l'axe de la croissance staturale

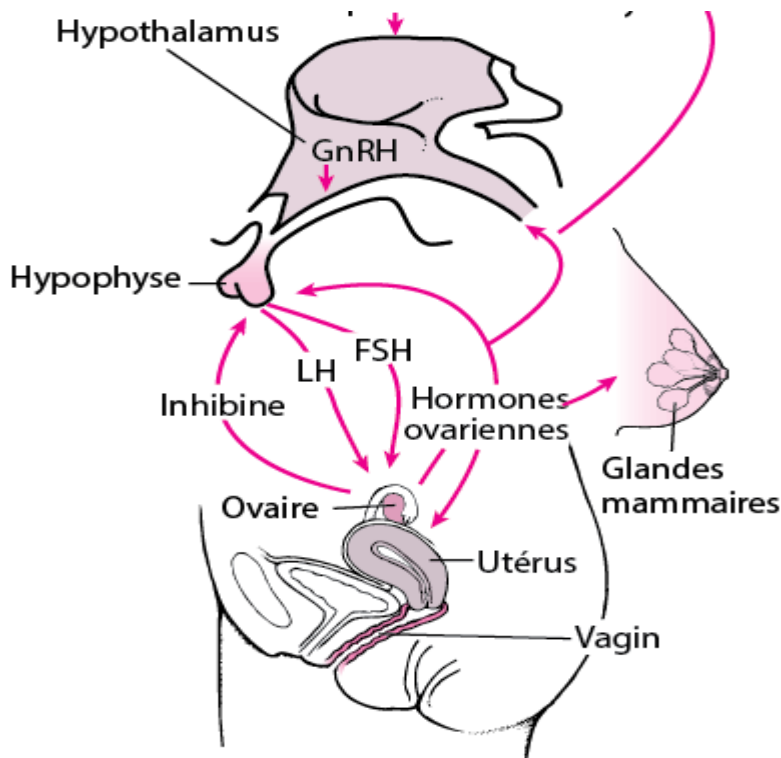
I. INTRODUCTION

L'Hypothalamus et l'Hypophyse interviennent dans des fonctions essentielles : la reproduction et la survie de l'espèce. Le complexe Hypothalamo-Hypophysaire par sa topographie constitue l'interface entre le SNC et le système endocrinien périphérique.

- Hypophyse :
 - Antérieur = Antéhypophyse ou Adénohypophyse.
 - Postérieur = Post-Hypophyse ou Neurohypophyse.

Les hormones hypothalamiques et hypophysaires sont de nature peptidique ou protéique (Neuropeptides / Neurohormones)

II. Axe hypothalamo-hypophysaire gonadique Chez la femme :



Les modifications (physiologiques ou pathologiques) de la fréquence des pulses de GnRH entraîne des variations de FSH et LH avec des répercussions sur le fonctionnement ovarien et les tissus cibles.

- Pour L'hypophyse la fonction gonadotrope 3 hormones protéiques :
 - **Les gonadotrophines : la FSH, la LH et La prolactine (PRL).**
- Pour L'Ovaire
 - ✓ **Les androgènes :** Testostérone, DH Testostérone
 - ✓ **Les œstrogènes :** Estrone (E1) et estradiol (E2) secrétées à partir des androgènes sous l'action d'une aromatase, secrétées à chaque étape du cycle par l'ovaire. Peuvent être secrétées par le tissu adipeux.
 - ✓ **Les hormones progestatives :** Progestérone et 17(OHP) hydroxy progestérone

1. Dosages de la FSH et LH :

- Dans le plasma ou le sérum
- Variations circa-horaires dues à la pulsativité de la GnRH.
- Variations mensuelles :
 - *La FSH augmente en fin de phase lutéale puis diminue à partir du 7ème jour de la phase folliculaire environ.
 - * $LH/FSH < 2$ sauf en phase ovulatoire où $LH/FSH = 4$.
- Chez la femme réglée dosage à J3-J5 du cycle.
- Pas de notion de jeûne, posture ou activité physique.
- Dans les urines : Reflet de la sécrétion nyctémérale surtout utilisée en pédiatrie

Variations pathologiques :

Taux élevés de FSH et LH :

- Dysgénésie gonadique.
- Ménopause précoce.
- Caryotype : Syndrome de Turner.
- Diminution réserve ovarienne.

Taux bas de FSH et LH :

- Adénome hypophysaire compressif.
- Grossesse (E2 élevé).
- Insuffisance gonadotrope centrale.

Taux diminués de FSH LH :

- Contraception orale.

Taux effondrés de FSH LH :

- Agonistes du GnRH.
- Antagonistes du GnRH.
- Progestatifs : Androcur, Lutényl.
- Oestro-progestatifs contraceptifs.
- Prise d'androgènes anabolisants.
- Corticothérapie à fortes doses.

2. La prolactine :

Conditions de prélèvement :

-Un prélèvement à 10 h du matin, à jeûn au repos depuis 20 mn.

-Si contrôle 2 ou 3 prélèvement à 10 mn d'intervalle.

-Eviter la période péri-ovulatoire.

Variations physiologiques

- Nyctémère : max entre 4-10 h, min entre 23-3h.
- Menstruelles : phase lutéale > phase folliculaire.
- Ménopause : PRL Constante.
- Fausses hyperprolactinémies : exercice physique,
- Repas riche en protéines, stress.

Variations pathologiques

Hyper PRL : hypothyroïdie périphérique, insuffisance rénale, adénome à PRL, iatrogènes ++++.

Valeurs de référence : PRL < 20 ng/ml ou 420 mUI/L.

Médicaments hyperprolactinémisants à connaître :

- Estrogènes,
- Psychotropes (neuroleptiques, antidépresseurs, anxiolytiques)
- Antiulcéreux,
- Hypotenseurs,
- Antiémétiques,
- Amphétamines,
- Opiacés

2. Exploration de la fonction ovarienne :

2.1. Dosages de l'E2 et de la Prog :

-L'estradiol plasmatique est en phase folliculaire le reflet de la maturation et de la croissance folliculaire.

-Les concentrations plasmatiques d'E2 et de Prog sont en phase lutéale le reflet de l'activité stéroïdogène du corps jaune.

Variations pathologiques :

- E2 < 10 pg/ml chez une femme non ménopausée = arrêt de la maturation folliculaire = aménorrhée.
- En ménopause l'œstrogène circulant est l'estrone : E2/E1 < 1.
- Lors de la grossesse, sécrétion d'estriol (E3) par l'unité foeto-placentaire.

2.2. Exploration des androgènes chez la femme :

-Prélèvement en 1ère partie de phase folliculaire

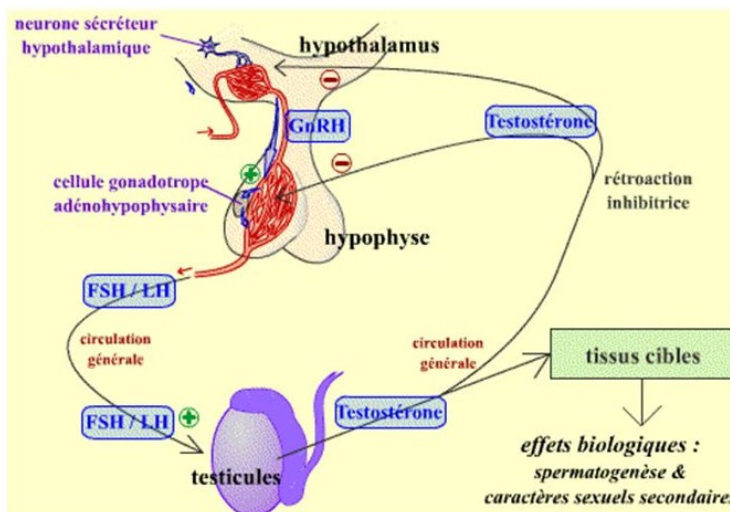
-Prélèvement à distance de toute prise de contraceptif.

-Augmentation de la $\Delta 4$, 17OHP et T en période péri-ovulatoire.

Variations pathologiques :

- Hirsutisme idiopathique par augmentation de la 5α réductase.
- Tumeur ovarienne ou surrénalienne.
- Bloc enzymatique.

III. Axe hypothalamo-hypophysaire gonadique chez l'homme :



-Principale hormone mâle : Testostérone.

-Autres androgènes testiculaires :

* $\Delta 4$ androstènedione.

*Déhydroépiandrostérone (DHEA).

Androgènes surrénaliens : moins puissants.

2/3 des androgènes proviennent du cortex.

1/3 sont produits par les testicules.

Produite : à 95 % par les cellules de Leydig (dans les testicules). Et en quantité minime par la surrénale.

Dosages statiques : Homme 4 à 10 $\mu\text{g/l}$

Femme 0,1 à 0,7 $\mu\text{g/l}$

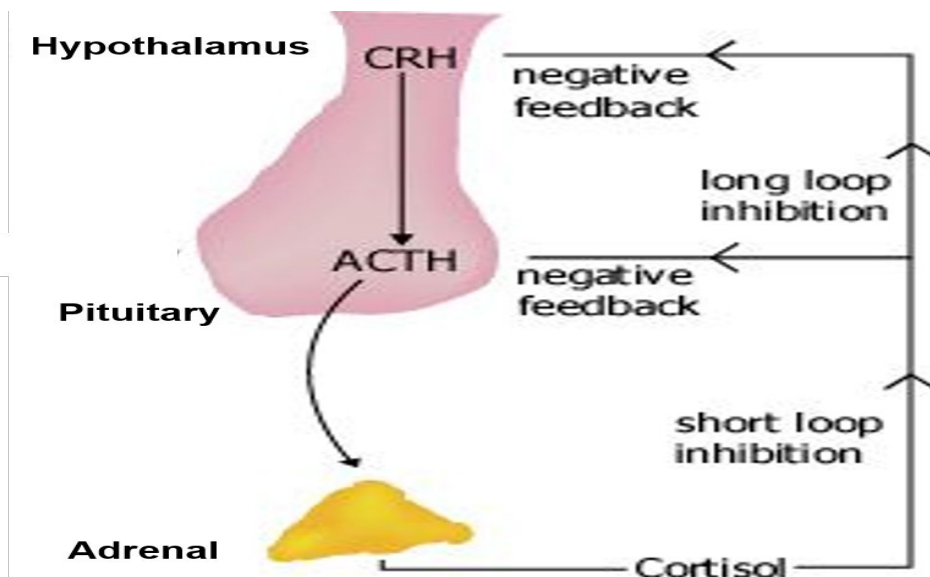
Dosages dynamiques : Utilisés dans le cas de retard pubertaire :

Test	Pratique	Réponse normale	Réponse pathologique
LH-RH	Inj IV de 100 à 150 μg de GnRH	Augmentation de LH dans les 30 mn et la FSH dans les 45 mn.	Hypogonadique hypogonadotrophique = absence de réponse
Clomiphène	100 mg / j	Le rétrocontrôle hypothalamique = double de la LH 7 j plus tard	Hypogonadique hypogonadotrophiques test – avec test au GnRH + = cause hypothalamus. :
hCG	2 inj IM (50 UI/Kg) à 3 j d'intervalle	Évaluer la fonction des Cellules de Leydig. NI Testo augmente	Cryptorchidée= si rien= testicule pas de fonction

IV. Exploration de l'axe hypothalamo- hypophysaire corticosurrénale :

Régulation de la sécrétion du cortisol :

- Fonction hypothalamo-hypophyso-cortisolique intégré.
- Sous l'influence du CRH.
- Dépendante de l'ACTH.
- Activée par un stress quel qu'en soit sa nature.
- Sécrétion nyctémérale (maximale en fin de nuit et minimale en seconde partie diurne).
- Extrême difficulté d'interprétation d'une valeur isolée.



1. Cortisol sanguin :

25 mg/J de cortisol sont sécrétés/j par brèves décharges.

La cortisolémie subit des variations nyctémérales

- Maximal à 7-8h00 du matin.
- Minimal vers minuit.
- Ce rythme circadien se reproduit toutes les 24 H plus ou moins 1 Heure.

Concentration du cortisol sanguin ou Cortisolémie : 50 - 200 $\mu\text{g/l}$ ou 250 à 800 nmol/l.

Conditions de prélèvement et dosages :

- Prélèvement de sang veineux (au pli du coude) sur tube sec ou avec un anticoagulant.
 - Effectué de préférence le matin (la sécrétion est maximale entre 7 et 9 h le matin), après un repos avec minimum de stress et d'effort physique.
 - L'heure du prélèvement doit être indiquée.
 - Pour démontrer le rythme circadien de sécrétion, 2 prélèvements sanguins sont réalisés : un vers 8 h et un à 16 h.
- Classiquement, la cortisolémie vespérale = 25 % de la cortisolémie matinale.
- Prélèvement rapidement traité et congelé si dosage différé.

2. Cortisol salivaire :

Le cortisol diffuse librement dans les cellules des glandes salivaires et, du fait de l'absence d'albumine ou de transcortine dans la salive, la concentration de cortisol salivaire est étroitement corrélée à la cortisolémie libre plasmatique. On effectue la mesure du cortisol après recueil de la salive.

3. Cortisol libre urinaire :

- Moins de 1% des métabolites urinaires du cortisol.
- Cortisol qui a échappé à la réduction et à la conjugaison.
- Reflet de la fraction active plasmatique (bonne notion du fonctionnement de la corticosurrénale).
- CLU des 24 heures = corrélée à la quantité de cortisol bioactif ayant circulé durant le nyctémère.

-Valeurs normales = 50 à 150 $\mu\text{g}/24\text{h}$.

-En cas d'hypercorticisme, la protéine porteuse du cortisol (transcortine) est saturée et donc le CLU s'accroît de manière exponentielle par rapport à la cortisolémie.

Conditions :

- Rapporté à la surface corporelle chez l'enfant (SC).
- Effectuer le recueil des urines des 24 H.
- Mesure de la créatininurie (pour valider le recueil urinaire des 24 heures).
- Mesure du CLU par chromatographie liquide haute performance (HPLC) +++ ; non de pratique courante.
- Modérément élevé si diurèse excessive, stress.
- Ininterprétable en cas d'insuffisance rénale.

	Matin	Soir
Sérum	250-800 nmol / l	< 280 nmol/l
Salive	4-40 nmol/l	2-6 nmol/l
Urines	< 300 nmol/24h	

Tests de stimulation :

➤ Test au Synacthène :

Test	Technique	Réponse
Test rapide	Après un 1 ^{er} prélèvement à 8 h, on injecte 0,25mg de synacthène en IM et on prélève 30 mn et 1h plus tard.	La cortisolémie doit à peu près doubler
Test au Synacthène Retard	Après une inj en IM d'1 mg de synacthène, on dose le cortisol à 8h avant l'injection, 1h et 24h après	Normalement on a une élévation de la cortisolémie qui doit doubler

➤ Test à la métopirone :

Test	Technique	Reponses
Test court	30 mg de métopyrone /kg en per os à minuit et on fait 1 prélèvement à 8h	Cortisol bas Composé S augmenté
Test standard	6 doses de 750 mg de métopyrone per os toutes les 4h à partir de 8h et 1 prélèvement le lendemain à 8h	Compose S augmenté ACTH augmenté x par 3 à 10 Cortisol bas

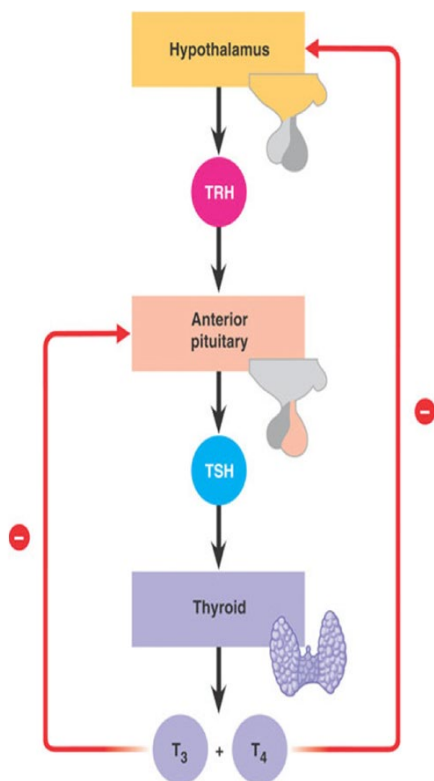
Test de freinage :

Test à la dexaméthazone :

- Glucocorticoïde de synthèse.
- Inhibe la libération d'ACTH.
- Résultat: Diminution de l'ACTH et du cortisol.

test	technique
Test de freinage " minute "	prélèvement à 8 H après la prise de 1 mg de dexaméthasone (Dex) la veille vers 23 heures
Test de freinage " faible " de Liddle (freinage standard), (freinage faible)	0,5 mg de Dex est administré toutes les 6 heures pendant 48 heures. On prend la mesure du cortisol plasmatique 6 heures après la dernière prise de Dex ou à 16h le troisième jour,
Test de freinage renforcé (fort)	2 mg de DXM sont administrés toutes les 4h pendant 48h mais pas très utilisés

V. Exploration de l'axe hypothalamo- hypophysaire thyroïdien :



La cellule thyroïdienne est polarisée, elle exprime sur la membrane basale le récepteur de la TSH.

La biosynthèse des hormones thyroïdiennes requiert des apports réguliers en iode : les besoins sont évalués à 150 mg/j ; ils sont plus importants chez la femme enceinte.

Clinique :

- Dysthyroïdie (hyper, hypothyroïdie).
- Cancers thyroïdiens.

Biologie :

- 1^{ère} intention ; TSH.
- Complémentaires ;
- FT4, FT3.
- Ac anti-récepteurs TSH (TRAC).
- Ac anti-péroxydase (ATPO).
- Ac anti-thyroglobuline (AAT).
- Marqueurs tumoraux : Thyroglobulines

Calcitonine

TSH : Protéine hypophysaire à 2 sous unités α , β .

Un prélèvement de sang veineux (en général au pli du coude). Le prélèvement sera réalisé de préférence le matin avant 10h. Il est conseillé d'éviter le stress avant le prélèvement et de signaler une possible grossesse et d'éventuels traitements en cours, notamment des hormones thyroïdiennes ou des corticoïdes.

En cas de nouveau dosage pour comparer les résultats, il est conseillé d'effectuer la mesure dans le même laboratoire et d'effectuer le prélèvement à la même heure et dans les mêmes conditions.

Valeur chez l'adulte : 0,3 - 4,2 mUI/l.

Nouveau-né ; pic sérique dans les 12h post-natales.

Femme enceinte ; activité TSH like de l'HCG de la TSH au 1 trimestre.

Rythme circadien : Max 2h du matin, Min après-midi.

Test dynamique ; stimulation par TRH.

- Dosage ; 0, 30, 60 min Nle : 2 - 30 mUI/l.
- Limité à la démarche Diagnostic des troubles d'origine haute.

FT4 : Thyroxine libre

- $\frac{1}{2}$ vie : 6j.
- Adulte : 12 - 22 pg/ml.

FT3 : Triiodothyronine

- $\frac{1}{2}$ vie : 1 j.
- Adulte : 2,8 - 7 pg/l.

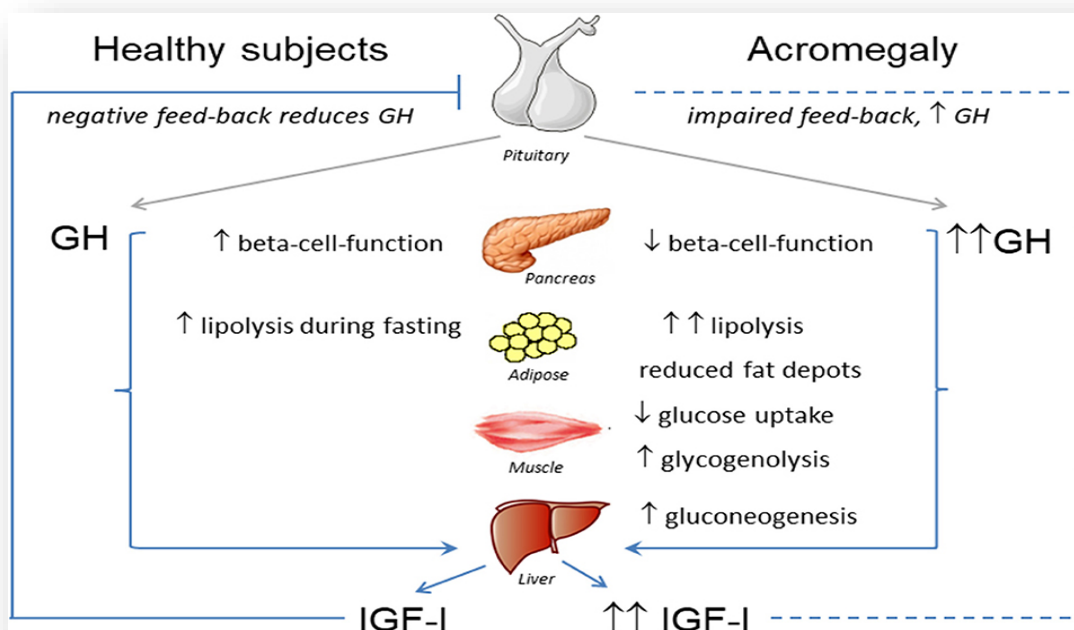
	ATPO	AAT	TRAC
Sujets sains	9 %.	7 %.	/
HACHIMOTO	99 %.	85 %.	/
BASEDOW	74 %.	50 %.	99 %.
Kc thyroïdien	/	20 %.	/

Calcitonine :

- Hormone hypocalcémiante.
- Synthétisé par les cellules C parafolliculaire.
- Intérêt :
 - Marqueur de référence du Kc médullaire de la thyroïde.
 - Suivie après thyroïdectomie totale.
- Normale < 10pg/ml.
- Test à la pentagastrine :
 - Normale pic < 50 pg/ml.
 - Après thyroïdectomie Nle < 10pg/ml.

VI. Exploration de l'axe de la croissance staturale :

Régulation de la sécrétion de GH :



Principales pathologies liées à un défaut d'activité de l'axe de la GH :

Diminutions d'activité : Etiologies :

- Insuffisances hypophysaires congénitales ou acquises,
- Atteintes hypothalamiques diverses.
- Syndrome de Laron : résistance des tissus-cibles à la GH (↑ GH).

La mesure de la GH sur un prélèvement « isolé » est donc en général très peu informative, non seulement en raison de la pulsativité de sa sécrétion, qui est donc irrégulière, (pics étroits séparés par de longues plages basses), mais également en raison de sa demi-vie courte (30 mn). Probabilité élevée de se retrouver à distance d'un « pulse » de sécrétion et donc d'obtenir une valeur basse de GH, imposant l'utilisation de tests dynamiques.

Diagnostic biochimique de GHD (Growth Hormone Difficiency) chez l'Enfant :

- ✓ **Dosages statiques** : GH plasmatique « isolée » peu d'intérêt sauf :
 - Syndrome de Laron.
 - GH bioinactive où GH est ↑.
- ✓ **Explorations dynamiques** :
Tests de stimulation de la GH Indispensables.
 - Test au GHRH.
 - Test à l'insuline (ITT).
 - Test au propranolol- glucagon.

Si insuffisance sécrétoire en GH : Absence ou diminution de l'↑ de la GH après stimulation.

Diagnostic de l'hypersécrétion de GH :

Il repose sur le dosage de l'hormone de croissance, qui doit être effectué dans des conditions particulières.

Le diagnostic repose donc sur la mise en évidence d'une absence de freinage de la GH lors de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), complétée par un dosage d'IGF1.

- Chez l'acromégale, la GH reste > 0,4 ng/ml (1 mUI/L) après HGPO, alors qu'elle s'abaisse toujours au-dessous de 0,4 ng/ml chez un sujet normal.
- La concentration plasmatique d'IGF1 est augmentée, au-dessus des valeurs normales pour l'âge.