



PCEM 2

THEME XII

SYSTEME

ENDOCRINIEN

ANNÉE UNIVERSITAIRE **2022-2023**

SOMMAIRE

3 BIOCHIMIE

L'axe thyroïdienne	4
L'axe corticotrope	11
Les hormones sexuelles et de la grossesse	18
Les hormones de la médullosurrénale	25
Les hormones de régulation de la glycémie	31
Les hormones de régulation du métabolisme phosphocalcique	37

43 HISTO-EMBRYOLOGIE

Histologie et embryologie des glandes endocrines	44
--	----

59 PHYSIOLOGIE

Généralités sur les glandes endocrines	60
Le système hypothalamo-hypophysaire	65
Rôle de l'hypothalamus dans le contrôle de la balance énergétique	71
La thyroïde	75
Les surrénales	80
La médullosurrénale	87
Régulation de la volémie	89
Métabolisme des glucides, le pancréas endocrine	92
Métabolisme phosphocalcique et régulation de la calcémie	101

PCEM 2

**THEME XII
SYSTEME
ENDOCRINIEN**

BIOCHIMIE

L'AXE THYRÉOTROPE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Citer les constituants de l'axe thyroïdienne.
- 2- Connaître la structure des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs.
- 3- Retenir les différentes étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.
- 4- Connaître la structure et le métabolisme de la thyroglobuline.
- 5- Préciser le mode de transport sanguin des hormones thyroïdiennes.
- 6- Connaître la forme active et les voies de dégradation des hormones thyroïdiennes.
- 7- Décrire le mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes au niveau des cellules cibles.
- 8- Citer et interpréter les tests biologiques explorant l'axe thyroïdienne en précisant l'indication de chaque test.

PLAN

I- INTRODUCTION

II- LES CONSTITUANTS DE L'AXE THYRÉOTROPE

- 1- La thyroïdolibérine : TRH
- 2- La thyroïdostimuline : TSH
- 3- Les hormones thyroïdiennes T3 et T4
 - 3-1- Structure des HT
 - 3-2- Biosynthèse des HT
 - 3-2-1- Captation et concentration des iodures
 - 3-2-2- Oxydation des iodures
 - 3-2-3- Iodation de la thyroglobuline
 - a- Organification de l'iode
 - b- Couplage des iodotyrosines
 - 3-2-4- Protéolyse de la thyroglobuline
 - 3-2-5- Recyclage intrathyroïdien de l'iode
 - 3-3- La thyroglobuline
 - 3-3-1- Structure
 - 3-3-2- Biosynthèse
 - 3-3-3- Contenu en iode
 - 3-4- Transport sanguin des HT
 - 3-5- Métabolisme périphérique des HT
 - 3-5-1- Désiodation
 - 3-5-2- Catabolisme périphérique terminal
 - 3-6- Mode d'action des HT

III- EXPLORATIONS DE L'AXE THYRÉOTROPE

- 1- Examens appréciant la qualité du fonctionnement thyroïdien
 - 1-1- Dosage de la TSH
 - 1-2- Dosage des HT
 - 1-3- Test à la TRH
 - 1-4- Dosage des marqueurs périphériques
- 2- Examens participant à l'enquête étiologique
 - 2-1- Dosage de l'iode sanguin et urinaire
 - 2-2- Recherche et dosage d'auto-anticorps antithyroïdiens
- 3- Examen pour le suivi des cancers thyroïdiens différenciés
 - 3-1- Dosage de la thyroglobuline plasmatique

I- INTRODUCTION

L'axe thyroïdienne est formé par :

- Au niveau hypothalamique : la thyroïdolibérine ou thyrotropin releasing hormone (TRH).
- Au niveau de l'antéhypophyse : la thyrostimuline ou thyroid stimulating hormone (TSH).
- Au niveau de la thyroïde : Les hormones thyroïdiennes (HT) triiodothyronine (T3) et thyroxine (T4).

La TRH stimule la sécrétion de TSH par l'hypophyse antérieure. La TSH à son tour, stimule la glande thyroïde qui va synthétiser les HT T3 et T4. T3 et T4 exercent un rétrocontrôle négatif sur leur propre sécrétion en agissant à la fois au niveau hypothalamique sur la sécrétion de TRH et au niveau de l'hypophyse antérieure sur celle de la TSH.

Une atteinte de l'axe thyroïdienne peut se faire à trois niveaux : hypothalamique, hypophysaire et thyroïdien. L'exploration biochimique de l'axe thyroïdienne permet de confirmer cette atteinte et préciser son niveau.

II- LES CONSTITUANTS DE L'AXE THYROÏDIENNE

1-LA THYREOLIBÉRINE : TRH

La TRH est une hormone tripeptidique de formule Glu-His-Pro-NH₂, synthétisée au niveau de l'hypothalamus. La TRH arrive par la circulation porte dans l'antéhypophyse où elle agit au niveau des membranes des cellules thyroïdiennes. Elle se lie à des récepteurs membranaires spécifiques de TRH. Son mécanisme d'action implique l'activation très rapide de la phospholipase C, l'hydrolyse du phosphatidyl inositol 4-5 diphosphate, la formation d'IP₃ et de 1,2 diacylglycérol, la mobilisation du calcium et l'activation de la protéine kinase C. Elle stimule la sécrétion de TSH.

2-LA THYRÉOSTIMULINE : TSH

La TSH est une hormone glycoprotéique de PM 28 000 Da synthétisée par les cellules thyroïdiennes de l'antéhypophyse. Elle est formée de deux sous unités alpha et bêta associées de façon non covalente. La sous-unité alpha est identique à celle de la LH, FSH et HCG, la sous-unité bêta est spécifique de la TSH. La dissociation des sous-unités alpha et bêta s'accompagne d'une perte de l'activité biologique. La TSH stimule la synthèse et la sécrétion des HT en interagissant avec des récepteurs membranaires spécifiques de la cellule thyroïdienne. Le second messager impliqué dans la transduction du signal est l'AMPc. La régulation de la sécrétion de TSH se fait à la fois par la TRH et par les hormones thyroïdiennes. En effet, le taux d'HT libres plasmatiques tempère l'activité de l'hypophyse selon un mécanisme de rétrocontrôle négatif. Lorsque le taux des HT libres augmente dans le sang, les cellules hypophysaires deviennent réfractaires à l'action de la TRH et elles cessent leur production de TSH. Il s'en suit une diminution de l'activité thyroïdienne. Inversement, lorsque le taux des HT est insuffisant, les cellules hypophysaires deviennent sollicitées par la TRH et elles sécrètent la TSH : l'activité thyroïdienne augmente.

3- LES HORMONES THYROÏDIENNES T3 ET T4

Les principales hormones thyroïdiennes sont :

- La thyroxine, également nommée T4 en raison du nombre d'atomes d'iode porté par chaque molécule. Elle provient entièrement de la glande thyroïde.
- La tri iodo thyronine, nommée également T3, provient en majeure partie de sites extra thyroïdiens : métabolite de la thyroxine, elle est considérée comme l'hormone active.

3-1- Structure des HT

Les HT T3 et T4 sont des acides aminés iodés. Elles sont synthétisées à partir de la tyrosine.

La tyrosine peut être iodée par la peroxydase en position 3 ou 5. L'iodation en position 3 donne la 3 monoiodotyrosines (MIT). L'iodation en position 3 et 5 donne la 3,5 diiodotyrosine (DIT). MIT et DIT sont les précurseurs des HT T3 et T4.

T3 et T4 sont formés de deux cycles benzéniques reliés par un pont diphenyl éther, et d'une chaîne latérale alanine (figure 1).

La T4 possède 4 atomes d'iode en position 3, 5, 3' et 5', alors que la T3 possède trois atomes d'iode en position 3, 5 et 3' (figure 1).

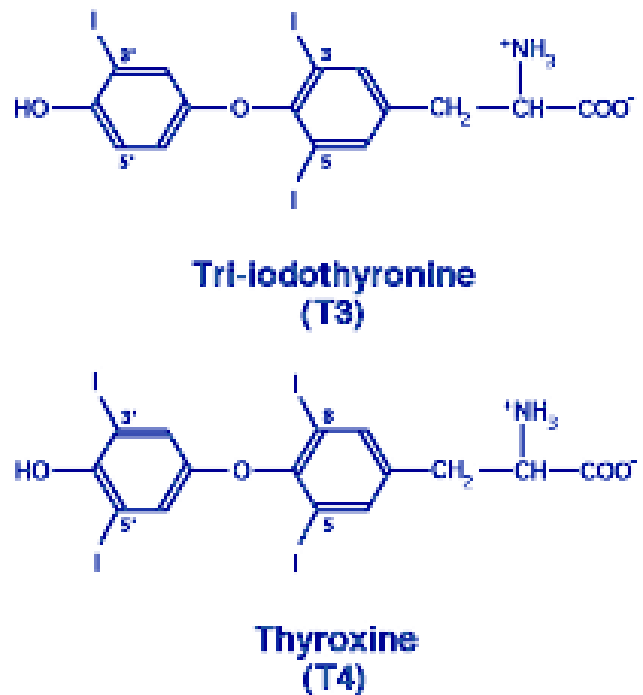


Figure 1 : structure des hormones thyroïdiennes.

3-2- Biosynthèse des HT

La biosynthèse des HT se fait au niveau des thyrocytes ou cellules folliculaires. Elle est étroitement associée au métabolisme de l'iode. Elle se fait au sein de la thyroglobuline et elle comporte plusieurs étapes (figure 2).

3-2-1- Captation et concentration des iodures

L'iode est un oligoélément apporté principalement par l'alimentation (poissons, crustacés, laitages et sels iodés). Il peut être également récupéré à partir des mécanismes de désiodation périphérique et intrathyroïdienne (origine endogène). L'iode alimentaire est converti en iode dans l'estomac avant d'être absorbé par l'intestin. Les besoins en iode varient selon l'âge et l'état physiolo-

gique : de l'ordre de 100 µg/j chez l'enfant, 100 à 150 µg/j chez l'adolescent et l'adulte et de 100 à 300 µg/j durant la grossesse et l'allaitement.

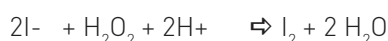
Les iodures (I⁻) sont captés au niveau du pôle basal de la cellule folliculaire de la thyroïde par un mécanisme actif qui met en jeu un symporteur NIS (cotransport Na⁺/I⁻). Ce symporteur fonctionne grâce à un gradient de Na⁺ entretenu par une pompe Na⁺/K⁺ ATP-ase qui permet l'entrée de K⁺ et la sortie de Na⁺. La concentration d'iode intrathyroïdienne obtenue par ce phénomène de captation est environ 50 fois supérieure à celle du plasma.

Certaines substances agissent comme inhibiteurs du transport de l'iode par la glande thyroïde : des agents inhibiteurs de l'ATPase Na⁺/K⁺ dépendante (2,4-dinitro-phénol, ouabaine) ou des inhibiteurs compétitifs (Bromure, thiocyanate, perchlorate).

La TSH stimule la captation des iodures. Il existe aussi une autorégulation par l'iode lui-même : La captation de ce dernier est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode. La surcharge iodée provoque une double inhibition de la fonction thyroïdienne, celle de l'organification d'abord, au niveau de la thyroperoxydase (effet Wolff-Chaikoff), puis celle de la captation de l'iode.

3-2-2- Oxydation des iodures

L'iode concentré dans les thyrocytes va diffuser librement vers la cavité colloïde où il sera oxydé grâce à une peroxydase thyroïdienne (thyroperoxydase : TPO). C'est une enzyme spécifique des thyrocytes, ancrée dans la membrane apicale qui requiert la présence de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) comme source d'oxygène. Elle est active sous forme tétramérique.



Ce sont les radicaux libres d'iode, plus réactifs, qui vont se fixer sur les molécules de tyrosine de la thyroglobuline. L'excès en H₂O₂ est détruit par l'enzyme superoxyde-dismutase, abondante dans les cellules folliculaires de la thyroïde.

3-2-3- Iodation de la thyroglobuline

La thyroglobuline (Tg), principale protéine de la colloïde, est une glycoprotéine synthétisée dans les cellules folliculaires puis libérée dans la substance colloïde. Elle est active sous forme dimérique. Chaque sous-unité contient 140 résidus tyrosine.

a - Organification de l'iode

C'est la fixation des radicaux d'iode sur les résidus tyrosine de la Tg. Elle se fait sur le carbone 3 du cycle benzénique pour donner la 3 monoiodotyrosine (MIT). La fixation d'un deuxième radical iode sur le carbone 5 du cycle benzénique

donne la 3,5 diiodotyrosine (DIT). C'est la peroxydase thyroïdienne (TPO) qui catalyse ces réactions, en présence de peroxyde d'hydrogène.

MIT et DIT sont des peptides, précurseurs hormonaux inactifs.

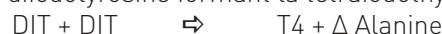
b - Couplage des iodotyrosines

Le couplage des iodotyrosines, comme l'organification de l'iode sont sous la dépendance de la thyroperoxydase. Grâce à cette enzyme :

- Un résidu monoiodotyrosine est couplé à un résidu diiodotyrosine formant la triiodothyronine (T3).



- Un résidu diiodotyrosine est couplé à un autre résidu diiodotyrosine formant la tétraiodothyronine (T4).



T4 et T3 restent accrochées à la Tg jusqu'à ce que leur sécrétion soit stimulée par la TSH sécrétée par l'antéhypophyse.

3-2-4- Protéolyse de la thyroglobuline

Après stimulation par la TSH, la Tg est absorbée de la colloïde par endocytose. Dans le cytoplasme des cellules folliculaires, les vésicules d'endocytose fusionnent avec les lysosomes. Les endopeptidases et les exopeptidases lysosomiales se chargent de la dégradation de la Tg et de la libération des hormones T3 et T4, mais aussi de DIT et MIT.

Le rendement du processus est estimé à 4 molécules de T4 et une molécule de T3 produites par molécule de Tg.

3-2-5- Recyclage intra thyroïdien de l'iode

Les résidus MIT et DIT libérés après hydrolyse de la Tg sont rapidement désiodés par les désiodases microsomiales. Approximativement, un tiers de l'iode total de la glande est recyclé et servira pour l'iodation de nouvelles molécules de Tg.

3-3- La thyroglobuline

La thyroglobuline est le principal constituant protéique de la colloïde. Elle est synthétisée au niveau des cellules folliculaires puis elle est stockée dans la colloïde.

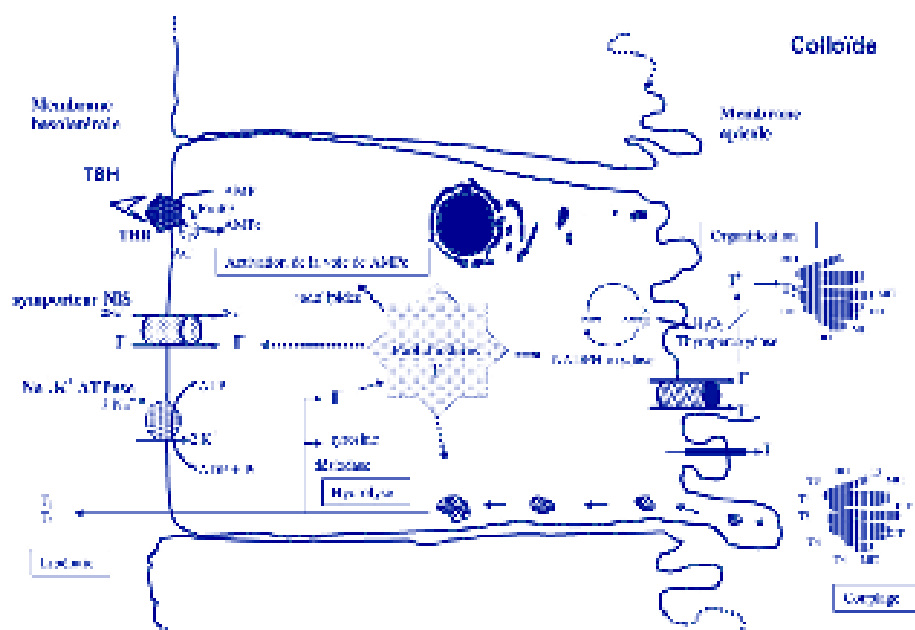


Figure2 : étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes

La thyroglobuline possède plusieurs fonctions :

- Elle est la matrice de synthèse des HT T3 et T4
- Elle est le lieu de stockage de l'iode (MIT, DIT)
- Elle est le lieu de stockage des HT T3 et T4

3-3-1- Structure

La Tg est une glycoprotéine dimérique de PM 660 KDa. Chaque monomère contient 2748 aa dont environ 140 résidus tyrosine.

La Tg renferme selon les espèces 8 à 10 % de sucres. Deux motifs hétéropolysaccharidiques principaux peuvent se voir :

- L'un contient du mannose et du N-acétyl-glucosamine (unité A).
- L'autre renferme, en plus des résidus précédents, du galactose, du fructose et de l'acide sialique (unité B).

Les motifs glucidiques sont reliés à la chaîne peptidique par des liaisons N-glycosidiques sur des résidus asparagine. Chaque molécule de Tg renferme 7 à 8 unités A, 22 unités B, un motif de type mucine et quelques motifs de type chondroïtine sulfate.

3-3-2- Biosynthèse

Le gène de la Tg humaine est localisé sur le chromosome 8. La transcription de ce gène est sous la dépendance de plusieurs facteurs transrégulateurs principalement la TSH.

La biosynthèse commence par la fraction protéique de la Tg qui est synthétisée au niveau du pôle basal de la cellule folliculaire dans le REG à partir des aa provenant du sang, puis elle est glycosylée au niveau de l'appareil de Golgi. Les vésicules golgiennes contenant la Tg gagnent ensuite la surface apicale de la cellule et par un mécanisme d'exocytose, déversent la Tg dans la lumière folliculaire. Cette Tg est encore non iodée. L'iodation va se faire au niveau de la colloïde.

3-3-3- Contenu en iode

Le contenu en iode de la Tg est variable selon l'espèce, le régime alimentaire et l'état physiologique ou pathologique. Chez l'homme on trouve entre 0,1 et 0,3 % d'iode par molécule de Tg, soit 8 à 25 tyrosines iodées par molécule. La formation des HT s'accompagne d'une transconformation et d'une stabilisation de la forme bicaténaire de la Tg, la Tg iodée étant plus difficilement dissociable en ses deux sous-unités que la Tg hypoiodée. Seulement 7 % des résidus tyrosine de la Tg participent à la synthèse des HT.

3-4- Transport sanguin des HT

Dans le sang plus de 99 % des HT sont véhiculés vers les cellules cibles en association réversible avec des protéines plasmatiques : les Thyroxin Binding Proteins (TBP). La fraction liée des HT est en équilibre avec une très faible quantité d'HT libres qui elle-même est en équilibre avec le pool intracellulaire d'hormones. Très peu d'HT circulent sous forme libre dans le sang.

Cette fraction liée des HT constitue la forme de réserve circulante.

Chez l'homme, 3 principales protéines sont impliquées dans le transport plasmatique des HT (T3 et T4) :

- La Thyroxin Binding Globulin (TBG) : glycoprotéine qui fait partie des α_2 -globulines, elle assure le transport de

75 % des HT. Elle possède la plus grande affinité pour les HT. Chaque molécule de TBG comporte 1 site de fixation pour les HT.

- La Thyroxin Binding Prealbumin (TBPA) : assure le transport de 15 % des HT. Elle possède deux sites de liaison par molécule. Elle a une affinité plus faible pour les HT que la TBG
- L'albumine : transporte 10 % des HT par plusieurs sites de fixation par molécule. Elle a la plus faible affinité pour les HT.

Ces molécules de transport ont une plus grande affinité pour T4 que pour T3. Par conséquent, T3 disparaît de la circulation plus vite que T4 (demi-vie de T4 = 6 à 9 jours, demi-vie de T3 = 1 jour).

Seules les formes libres des HT sont biologiquement actives au niveau des cellules cibles.

T4 est sécrétée en quantité plus importante que T3. Elle représente la forme circulante majoritaire. Au niveau des cellules cibles périphériques, T3, qui réagit à plus faibles concentrations et avec un temps de latence plus court, est généralement considérée comme la forme active.

3-5- Métabolisme périphérique des HT

Le catabolisme des HT a lieu essentiellement au niveau du foie, du rein, du muscle, du cerveau et de l'antéhypophyse.

3-5-1- Désiodation

La désiodation de T4, mécanisme enzymatique microsomial, occupe une place primordiale par rapport aux autres voies de dégradation.

Selon l'emplacement de la désiodation et l'état nutritionnel, deux voies sont possibles :

- Une voie d'activation catalysée par une 5' désiodase convertit la T4 en 3,5, 3' triiodothyronine (T3). Ce mécanisme périphérique de production de T3 est quantitativement plus important que sa biosynthèse par la thyroïde. De ce point de vue, T4 est considérée comme une prohormone bien qu'elle présente une activité hormonale propre.
- Une voie d'inactivation catalysée par une 5-désiodase qui transforme T4 en 3,3', 5' triiodothyronine ou réverse T3 (rT3) dont l'activité biologique est très faible (en cas de jeun, T3 plasmatique diminue et rT3 augmente). La monodésiodation peut se poursuivre grâce à des désiodases spécifiques produisant trois types de T2 peu actives : 3,5 T2 ; 3,3' T2 ; 3'5' T2 puis deux types de T1 (3 ou 3' monoiodothyronine) et enfin la thyronine non iodée.

3-5-2- Catabolisme périphérique terminal

- Le résidu alanine de la chaîne latérale des HT peut subir une transamination suivie d'une désamination et d'une décarboxylation, soit indépendante, soit le plus souvent, couplée. Dans ce dernier cas, on obtient des dérivés acétiques : acide tétraiodoacétique (tetrac), et acide triiodoacétique (triac). Ces réactions se déroulent dans les mitochondries du foie, des reins, du muscle et du cerveau, grâce à des décarboxylases, des transaminases, et des désaminases oxydatives.

- La conjugaison des HT concerne une faible partie de T3 et T4. La T4 est conjuguée surtout à l'acide glucuronique au niveau du foie et du rein grâce à une glucuronyl-transférase microsomiale. La forme conjuguée

est sécrétée dans bile. Dans les intestins, l'hormone retrouve sa forme libre par hydrolyse. Elle est ensuite en partie réabsorbée pour rejoindre la circulation. La T3 est conjuguée à l'ion sulfate. Cette forme est rapidement éliminée dans les urines.

- Les HT peuvent subir la coupure du pont diphényl'éther (voie peu importante chez le sujet normal) avec apparition de la DIT. Cette voie est majorée dans les états avec phagocytose augmentée (infections, leucémie...).

3-6- Mode d'action des HT

Les HT sous leur forme libre pénètrent dans les cellules cibles en traversant la membrane cellulaire vu leurs propriétés lipophiles.

La T3 exerce son action en se fixant sur récepteurs nucléaires qui se lient à l'ADN sur une séquence spécifique appelée éléments de réponses aux HT (TRE), avec pour conséquence, une induction ou une répression de l'expression des gènes de toute une série de protéines.

La T4 se lie aussi à ces récepteurs, mais avec une affinité nettement inférieure.

Des protéines intrinsèques de la membrane mitochondriale interne lient spécifiquement T3. Ces éléments interviendraient dans la régulation rapide du métabolisme énergétique. C'est grâce à ces sites que les hormones thyroïdiennes exercent leur effet comme activatrices de la phosphorylation oxydative.

III- EXPLORATIONS DE L'AXE THYRÉOTROPE

L'exploration biochimique de l'axe thyroïdienne est utile au diagnostic et à la prise en charge des pathologies thyroïdiennes.

1-EXAMENS APPRÉCIANT LA QUALITÉ DU FONCTIONNEMENT THYROÏDIEN

1-1- Dosage de la TSH

Le dosage de la TSH est considéré comme l'indicateur le plus sensible pour évaluer un dysfonctionnement thyroïdien, notamment par des méthodes de dosages affinées. Ces dernières années, la limite de détection s'est fortement abaissée, avec la commercialisation de trousses dites ultra-sensibles, actuellement 3e génération.

Lorsque la fonction hypothalamo hypophysaire est normale, les concentrations de TSH sont corrélées à la concentration de T4 libre de façon exponentielle : une réduction de moitié de la T4 libre multiplie par 100 la concentration de TSH et inversement. Il s'ensuit que dans les stades débutants d'un dysfonctionnement thyroïdien, les anomalies de la TSH précéderont l'apparition d'une T4 libre anormale, en raison de la réponse exponentielle de la TSH à des modifications, même minimes de la T4 libre, alors que cette dernière reste encore dans les normes de référence. La TSH est donc beaucoup plus informative que la T4 libre dans le dépistage des hypo- et hyperthyroïdies.

1-2- Dosage des hormones thyroïdiennes

C'est la fraction libre qu'il faut doser et non pas la fraction « totale » qui correspond à une réserve inactive, fluctuant avec les concentrations des protéines vectrices dans de très nombreuses circonstances physiologiques/grossesse ou pathologiques/hyperœstrogénie, insuffisance hépatique...

La T4 libre étant le reflet majeur de l'activité sécrétoire de la glande thyroïde. Une variation minime de la T4 entraîne de grandes variations de TSH. La concentration de la T4 libre est un excellent reflet de la production thyroïdienne.

La T3 libre est le marqueur périphérique, car seulement 20 % sont d'origine thyroïdienne. Sa valeur diagnostique dans l'évaluation de la fonction thyroïdienne est limitée. Les variations pathologiques de la T4 libre et de la TSH sont représentées dans le tableau ci-dessous :

T4 libre	TSH	Interprétation
normale	normale	Euthyroïdie
diminuée	augmentée	Hypothyroïdie périphérique
diminuée	diminuée	Hypothyroïdie centrale
normale	augmentée	Hypothyroïdie fruste
augmentée	diminuée	Hyperthyroïdie périphérique
augmentée	augmentée	Hyperthyroïdie centrale
normale	diminuée	Hyperthyroïdie fruste

1-3- Test à la TRH

La régulation par l'axe hypothalamo-hypophysaire est à la base de ce test dynamique qui consiste à injecter par voie intraveineuse 250 µg de TRH et de doser la TSH avant puis 30 et 60 minutes après l'injection. La réponse est appréciée par la différence entre la concentration basale et le pic de sécrétion ; elle est normalement inférieure à 20 mU/L.

Les indications de ce test dynamique sont maintenant limitées depuis l'apparition du dosage ultrasensible de la TSH. Actuellement, ce test n'est plus utilisé que dans l'exploration des patients présentant une pathologie hypophysaire ou hypothalamique, pour évaluer la capacité de l'hypophyse de sécréter la TSH.

1-4- Dosage des marqueurs périphériques

Leur but est de rendre compte indirectement du fonctionnement thyroïdien en évaluant certains effets périphériques des HT. Ces tests ne possèdent aucune valeur diagnostique.

- Glycémie : les HT ont une action hyperglycémiant par accroissement de l'absorption intestinale du glucose. L'hyperthyroïdie peut engendrer une hyperglycémie
- Cholestérol total : les effets des HT sur le métabolisme lipidique sont complexes avec une augmentation de la synthèse du cholestérol, mais également de sa dégradation hépatique et une plus grande expression des récepteurs pour le LDL cholestérol. Au final, elles exercent un effet hypocholestérolémiant. Ainsi, l'hypothyroïdie peut engendrer une hypercholestérolémie.

2- EXAMENS PARTICIPANTS A L'ENQUÊTE ÉTIOLOGIQUE

2-1- Dosage de l'iode sanguin et urinaire

Représente un bon reflet de l'apport alimentaire en iode. Ce dosage apprécie donc les surcharges et les carences en iode. Les taux sont diminués en cas d'hypothyroïdie par carence alimentaire sévère et augmentés en cas d'hyperthyroïdie par administration exogène d'iode.

2-2- Recherche et dosage d'auto-anticorps antithyroidiens

Les auto-anticorps anti thyroïdiens sont des auto-anticorps produits contre les différents éléments constitutifs de la thyroïde : protéines, enzymes (anticorps anti Tg, anti TPO), hormones (anti T3 et anti T4), récepteurs (anti récepteur de la TSH). Leur dosage aide au diagnostic étiologique des affections thyroïdiennes auto-immunes. Les anti TPO, anti Tg et anti T3 et T4 sont demandés pour le diagnostic étiologique des hypothyroïdies primaires. Les antirécepteurs de la TSH sont dosés pour rechercher une maladie de Basedow.

3- EXAMEN POUR LE SUIVI DES CANCERS THYROÏDIENS DIFFÉRENCES

3-1- Dosage de la thyroglobuline plasmatique

La thyroglobuline est exclusivement synthétisée par la thyroïde. Sa concentration sanguine est proportionnelle à la masse du tissu thyroïdien. Chez les malades atteints de cancer thyroïdien différencié, le taux plasmatique de la thyroglobuline doit être indétectable après thyroïdectomie totale. La réascension de son taux signe l'existence de métastases.

TESTS D'ÉVALUATION

1. QROC

Le thyrocyte concentre l'iodure par un transport qui est :

A – passif

C – stimulé par la TSH

E – stimulé par une augmentation en T3 et/ou T4.

B – affecté par des anions compétitifs

D – inhibé par une forte concentration en iode

Réponse

QCR N° 2 :

La thyroglobuline :

A – est un dimère glycosylé

B – est synthétisée au niveau du foie

C – sa synthèse est régulée par le taux de TSH plasmatique

D – est impliquée dans le transport sanguin des HT

E – est le lieu de stockage thyroïdien des hormones thyroïdiennes.

Réponse

QCR N° 3 :

Les protéines plasmatiques liant les HT sont impliquées dans :

A – le transfert des HT du flux sanguin à l'intérieur des cellules.

B – la mise en réserve des HT

C – le mécanisme d'action intracellulaire des HT

D – le maintien d'une homéostasie hormonale face à de rapides variations du taux des hormones circulantes

E – le transport spécifique des HT vers les cellules cibles.

Réponse

QCR N° 4 :

La Thyroxin Binding Globulin (TBG) :

A – est une protéine glycosylée

B – est un dimère

C – assure le transport de 75 % des HT

D – est synthétisée par l'hypophyse

E – stimule la pénétration des HT dans les cellules cibles.

Réponse

QCR N° 5 :

Les désiodases:

A – agissent sur la thyroglobuline

B – sont présentes dans les thyrocytes

C – interviennent dans l'action périphérique des HT

D – interviennent dans le catabolisme des HT

E – sont inhibés par les ions bromures.

Réponse

QCR N° 6 :

T3 est considérée comme l'hormone active, car :

A – son affinité pour le récepteur est très supérieure à celle de T4

B – elle agit plus rapidement à plus faibles doses

C – elle n'est pas liée aux protéines sériques

D – elle inhibe la 5' désiodase

E – son taux plasmatique est plus important que T4.

Réponse

QCR N° 7 :

Le récepteur nucléaire aux HT :

A – reconnaît T3

B – reconnaît T3 et T4

C – se trouve dans tous les tissus

D – est le seul site de fixation spécifique de T3

E – présente une affinité plus élevée pour la T4

Réponse

QCR N° 8 :

La thyroperoxydase :

A- stimule la captation de l'iode au niveau du pôle basal de la cellule folliculaire

B- est une enzyme cytoplasmique

C- est active sous forme dimérique

D- nécessite la présence de peroxyde d'hydrogène comme source d'oxygène

E- catalyse le couplage des iodotyrosines

Réponse

QCR N° 9 :

Les hormones thyroïdiennes T3 et T4 :

A- sont des hormones dérivées de la tyrosine

B- sont transportées dans le sang par la thyroglobuline

C- sont sécrétées en quantité égale par le tissu thyroïdien

D- ont la même affinité pour le récepteur nucléaire

E- subissent l'action des désiodases au niveau des tissus périphériques

Réponse

Questions à réponse ouverte et courte : QROC Inscrire la réponse dans l'espace prévu.

QROC N° 1 :

Indiquer la voie principale du métabolisme extrathyroïdien de T4.

Réponse

QROC N° 2 :

Concernant les hormones thyroïdiennes :

a- Citer les étapes de leur biosynthèse

Réponse

b- Indiquer parmi ces étapes celle(s) catalysée(s) par la thyroperoxydase (TPO).

Réponse

QROC N° 3 :

Indiquer parmi les hormones thyroïdiennes

a- Celle qui est synthétisée en plus grande quantité par les thyrocytes

Réponse

b- Celle qui possède une affinité plus faible pour les protéines de transport plasmatique

Réponse

QROC N° 4 :

Indiquer les modes d'action possibles des HT au niveau des cellules cibles.

Réponse

QROC N° 6 :

Citer les noms des trois principales protéines impliquées dans le transport plasmatique des HT (T3 et T4)

Réponse

Classer dans l'ordre décroissant l'affinité de ces protéines pour la T4

Réponse

L'AXE CORTICOTROPE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Citer les différents constituants de l'axe corticotrope.
- 2- Décrire les voies de biosynthèse de chacune des hormones cortico-surréaliennes.
- 3- Connaître les modes de transport, de dégradation et d'action de chacune des hormones cortico-surréaliennes.
- 4- Citer les dosages hormonaux de base utilisés pour l'exploration de l'axe corticotrope
- 5- Connaître le principe et les applications de chacun des tests dynamiques utilisés pour l'exploration de l'axe corticotrope

PLAN

1-INTRODUCTION

2-LES CONSTITUANTS DE L'AXE CORTICOTROPE

2-1-La CRH

2-2-L'ACTH

2-3-Les hormones cortico-surréaliennes

2-3-1-Les glucocorticoïdes

a-Biosynthèse

b-Transport, dégradation et excrétion

c-Mécanisme d'action

2-3-2-Les minéralocorticoïdes

a-Biosynthèse

b-Transport, dégradation et excrétion

c-Mécanisme d'action

2-3-3-Les androgènes

a-Biosynthèse

b-Transport, dégradation et excrétion

c-Mécanisme d'action

3-EXPLORATION DE L'AXE CORTICOTROPE

3-1-Dosages hormonaux de base

3-1-1-Dosage du cortisol sanguin

3-1-2-Dosage du cortisol libre urinaire

3-1-3-Dosage de l'ACTH plasmatique

3-1-4-Dosage de l'aldostérone et de la rénine plasmatique

3-1-5-Dosage des androgènes plasmatiques

a-Androsténédione

b-Déhydroépiandrosterone et son sulfate

3-1-6-Dosage des précurseurs

3-2-Tests hormonaux dynamiques

3-2-1-Tests de stimulation

a-Test au synacthène

a1-Test au synacthène immédiat

a2-Test au synacthène retard

b-Test d'hypoglycémie insulinique

c-Test à la CRH

3-2-2-Tests de freinage

a-Freinage minute

b-Freinage standard

c-Freinage fort

4-APPLICATION DES EXPLORATIONS AUX DYSFONCTIONNEMENTS DE L'AXE CORTICOTROPE

4-1-Insuffisance surrénalienne

4-2-Hyperfonctionnement des corticosurrénales

4-2-1-Excès de cortisol

a-Tests de confirmation

b-Tests de détermination de la cause

4-2-2-Excès d'androgènes

4-2-3-Excès d'aldostérone

5-CONCLUSION

1-INTRODUCTION

L'axe corticotrope comprend :

- La corticotropine releasing hormone : CRH au niveau hypothalamique.
- L'hormone adrénocorticotrope : ACTH au niveau de l'antéhypophyse.
- Les hormones corticosurréaliennes, au niveau du cortex surrénalien.

La CRH stimule la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse antérieure. L'ACTH à son tour, stimule la glande corticosurrénale et plus particulièrement les zones fasciculées et réticulées qui fabriquent respectivement les glucocorticoïdes et les androgènes surréaliens. Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur sa propre sécrétion en agissant à la fois au niveau hypothalamique sur la sécrétion de CRH et au niveau hypophysaire sur celle de l'ACTH.

Une atteinte de l'axe corticotrope peut se faire à trois niveaux : hypothalamique, hypophysaire et corticosurrénalien. L'exploration biochimique de l'axe corticotrope permet de confirmer cette atteinte et de préciser son niveau.

2-LES CONSTITUANTS DE L'AXE CORTICOTROPE

2-1-L'ACTH

Il s'agit d'un polypeptide de 39 acides aminés (AA) dont l'activité biologique est portée par les 24 premiers acides aminés.

L'ACTH est un produit de clivage d'un précurseur commun : la proopiomélanocortine (POMC), glycoprotéine clivée par des protéinases spécifiques en plusieurs peptides. La répartition de ces protéinases n'est pas la même dans tous les types de cellules, de telle sorte que chacun fabrique des peptides de nature différente à partir du même précurseur.

Dans le lobe antérieur de l'hypophyse, la POMC donne naissance principalement à l'ACTH et à la β LPH (Lipotropique hormone). Des clivages supplémentaires génèrent en faible proportion des peptides plus petits, dont les uns

ont un caractère hormonal : α MSH (α melanocytes stimulating hormone) et d'autres sont des neurotransmetteurs : β endorphine.. (figure 1).

L'ACTH se fixe sur des récepteurs membranaires corticosurréaliens de haute affinité, active l'adénylcyclase et augmente la production d'AMPc.

La sécrétion d'ACTH est pulsatile et présente une variation circadienne avec un pic de concentration plasmatique vers environ 8 h et un minimum à minuit. Cette sécrétion est considérablement augmentée par le stress et inhibée par le cortisol.

On rencontre une augmentation de la sécrétion hypophysaire d'ACTH dans les tumeurs hypophysaires et dans l'insuffisance surrénalienne primaire. Il peut y avoir une sécrétion ectopique par des tumeurs non hypophysaires.

2-2-LA CRH

Peptide de 41 AA par lequel l'hypothalamus contrôle la synthèse et la sécrétion d'ACTH chez l'adulte. Il est synthétisé sous la forme d'un précurseur de 196 AA. L'activité biologique de la CRH est associée à la portion C-terminale. La séquence minimale qui garde toute l'activité biologique est la séquence CRH 15-41. La fixation de la CRH 41 active l'adénylatecyclase, accroît l'accumulation intracellulaire d'AMPc et augmente l'activité de protéine(s) kinase(s) AMPc dépendantes. Les actions hypophysaires du CRF paraissent se limiter aux cellules corticotropes. Elles se traduisent non seulement par une augmentation de la sécrétion d'ACTH et d'autres peptides adénohypophysaires dérivés de la POMC, mais aussi par une stimulation de la synthèse du précurseur lui-même. Il semble que les concentrations de CRH varient au cours des 24 heures, mais ces variations compte tenu des faibles quantités circulantes sont difficiles à mettre en évidence. Sa demi-vie est de 60 minutes.

La CRH, à la dose optimale de 1 μ g/kg, provoque un pic de sécrétion quasi instantané d'ACTH, suivi d'une augmentation de la sécrétion en plateau maximale entre 30 et 60 minutes et durant 6 à 8 heures. La principale régulation de sa sécrétion est celle exercée par le taux circulant des glucocorticoïdes, particulièrement le cortisol. Le freinage exercé par le cortisol sur la CRH agit en quelques minutes. La sécrétion d'ACTH induite par la CRH est ainsi bloquée, mais la sécrétion basale persiste.

2-3-LES HORMONES CORTICOSURRÉALIENNES

Les hormones corticosurréaliennes sont représentées par les glucocorticoïdes sécrétés par la zone fasciculée de la corticosurrénale, les minéralocorticoïdes sécrétés par la zone glomérulée et les androgènes sécrétés par la zone réticulée. Il s'agit d'hormones stéroïdes qui dérivent du cholestérol.

2-3-1-Les glucocorticoïdes

a -Biosynthèse

La conversion du cholestérol en pregnénolone est l'étape limitante de la biosynthèse du cortisol; cette conversion est stimulée par l'ACTH. La biosynthèse du cortisol à partir de la pregnénolone fait intervenir une réductase/isomérase spé-

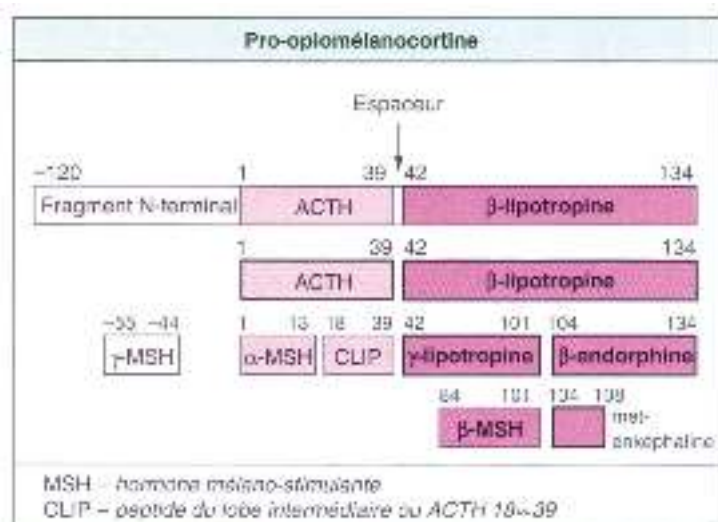
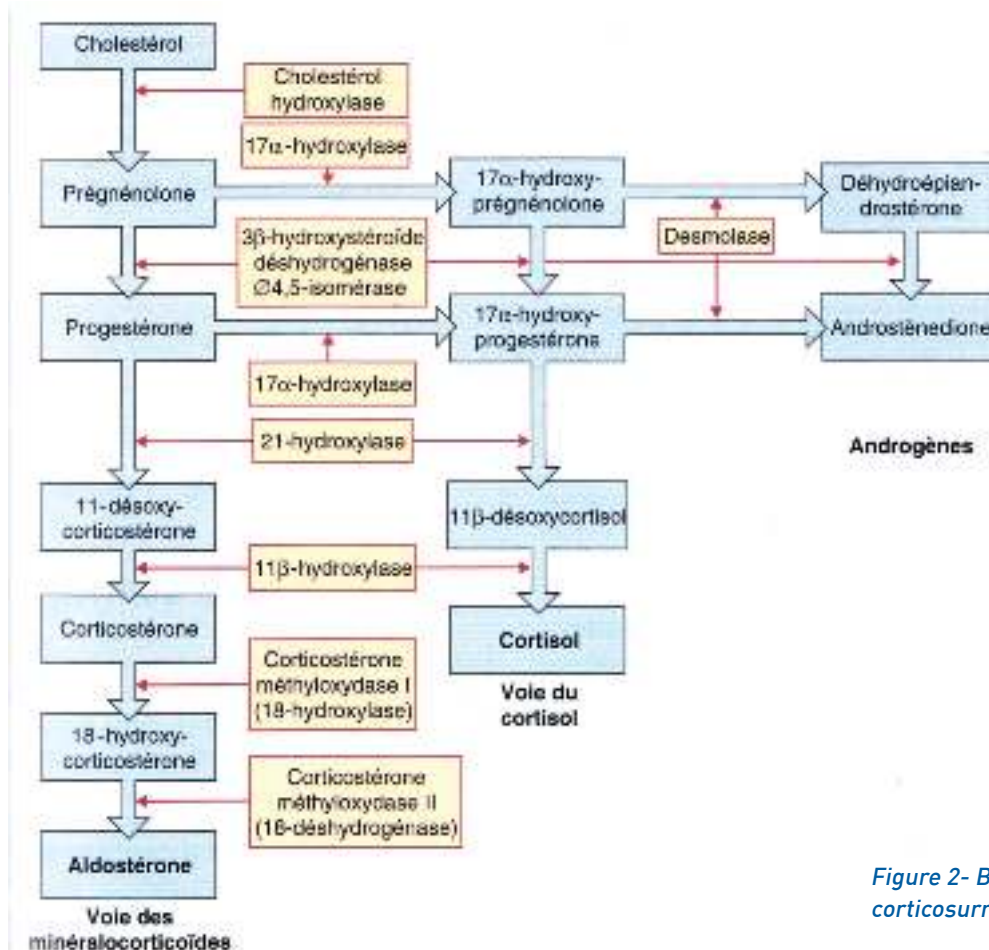


Figure 1-Clivage de la proopiomélanocortine



cifique et trois hydroxylases différentes. Des anomalies héréditaires de toutes ces enzymes ont été caractérisées (figure 2).

b-Transport, dégradation et excrétion

La majorité du cortisol plasmatique (environ 80 %) circule sous forme faiblement liée à une alpha globuline: la CBG (Corticosteroid Binding Globulin) encore appelée transcortine, 10 % du cortisol sont transportés par l'albumine alors que les 10 % restants se trouvent sous forme libre. C'est cette dernière forme qui constitue la forme physiologiquement active.

Le cortisol est inactivé dans le foie, où il subit une série de réductions catalysées par des hydrogénases. Ces dérivés réduits des glucocorticoïdes sont conjugués, au niveau du foie, à l'acide glucuronique ou au sulfate grâce à des transférases spécifiques. Les stéroïdes conjugués sont déversés dans la bile. La majeure partie est réabsorbée au niveau de l'intestin et éliminée par les reins. Chez l'Homme, 70 % des stéroïdes conjugués sont éliminés par les reins, 20 % par les matières fécales et le reste par la peau. Une partie du cortisol est excrétée dans les urines sans transformation.

c-Mécanisme d'action

Les glucocorticoïdes agissent par le biais d'un récepteur spécifique appartenant à la famille des récepteurs aux stéroïdes.

Le cortisol est une hormone importante qui agit sur de nombreux tissus de l'organisme. Il joue un rôle métabolique majeur en favorisant la dégradation des protéines dans les muscles, ainsi que la libération du glycérol et

des acides gras libres à partir du tissu adipeux. Ainsi, le cortisol apporte les substrats nécessaires pour la néoglucogenèse, qu'il favorise dans le foie.

Les glucocorticoïdes de synthèse ont trouvé de très nombreuses applications thérapeutiques.

2-3-2-Les minéralocorticoïdes

α -Biosynthèse

La voie métabolique de biosynthèse de l'aldostérone comporte plusieurs des enzymes intervenant dans la biosynthèse du cortisol. La zone glomérulée est dépourvue de la 17 hydroxylase et comporte en supplément la 18 hydroxylase et la 18 hydroxystéroïde déshydrogénase, enzymes nécessaires à la synthèse de l'aldostérone (figure 2).

b-Transport, dégradation et excrétion

L'aldostérone circule dans le sang principalement sous forme faiblement liée à la sérum-albumine, le reste se trouve à l'état libre.

La dégradation de l'aldostérone a lieu dans le foie et dans les cellules cibles. Elle donne lieu, par des réactions de réduction successives comparables aux glucocorticoïdes, à des dérivés tétrahydrogénés. L'aldostérone peut aussi subir une oxydation de la fonction aldéhyde 18 en acide carboxylique. Ce carboxyle est ensuite combiné à une molécule d'acide glucuronique et le glucurono-conjugué de la 18 carboxyaldostérone est éliminé dans les urines.

c-Mécanisme d'action

L'aldostérone agit par l'intermédiaire d'un récepteur typique des hormones stéroïdes.

L'action principale de l'aldostérone est la stimulation de la réabsorption rénale de sodium au niveau du tube contourné distal rénal, en échange de potassium et d'ions hydrogènes. Elle joue donc un rôle central de la régulation de la volémie.

Elle est sécrétée en réponse à l'angiotensine II, qui résulte de l'activation du système rénine angiotensine sous l'influence d'une diminution du flux sanguin rénal ou d'autres indicateurs de diminution du volume de liquide extracellulaire (figure 3).

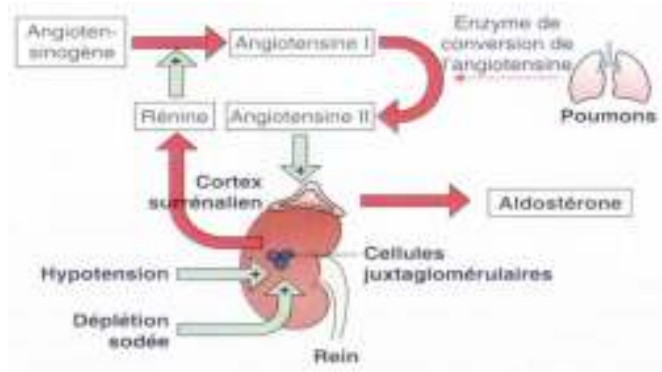


Figure 3-Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

La sécrétion de l'aldostérone est également stimulée directement par l'hyperkaliémie. L'ACTH n'a pas de rôle physiologique majeur dans la sécrétion d'aldostérone.

2-3-3-Les androgènes

Le cortex surrénalien produit également des androgènes : androsténédione, déhydroépiandrostérone (DHEA) et sulfate de DHEA. Ces composés doivent probablement leur activité androgénique à leur conversion périphérique en testostérone. La corticosurrénale est une importante source d'androgènes chez la femme, mais chez l'homme adulte, cette source est insignifiante par rapport à la production de testostérone par les testicules.

a-Biosynthèse

a-1-Biosynthèse du DHA et du S-DHA

Une 17,20 desmolase coupe la chaîne latérale en C17 de la 17 hydroxyprégnénolone donnant le DHEA (figure 2).

Le SDHEA est synthétisé à partir du sulfate de cholestérol.

a-2-Biosynthèse de l'androsténédione

La 17-20 desmolase coupe la chaîne latérale en C17 de la 17 hydroxyprogestérone, donnant l'androsténédione (figure 2).

b-Transport, dégradation et excrétion

Dans le plasma, la plus grande partie de ces hormones circule faiblement liée à une protéine appelée SHBG (Sexual Hormone Binding Globulin) ou SBP (Sexual Hormone Binding Protein).

La dégradation intéresse l'androsténédione qui subit une réduction de la double liaison, puis une réduction de la fonction cétone. Ces produits sont ensuite sulfo ou glucuronocconjugués, puis éliminés dans les urines. DHEA et DHEAS sont éliminés tels quels.

c-Mécanisme d'action

Les androgènes agissent par l'intermédiaire d'un récep-

teur typique des hormones stéroïdes.

3-EXPLORATION DE L'AXE CORTICOTROPE

L'exploration biochimique de l'axe corticotrope est destinée à mettre en évidence un hypo ou un hyperfonctionnement des glandes surrénales.

3-1-DOSAGES HORMONAUX DE BASE

3-1-1-Dosage du cortisol sanguin

Le prélèvement est effectué à 8h du matin.

Les concentrations plasmatiques du cortisol subissent une variation circadienne avec un pic le matin et un minimum à minuit (figure 4).

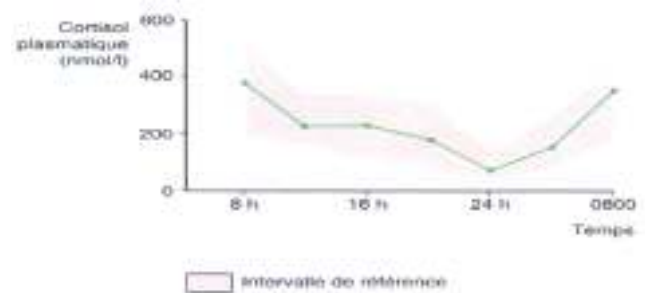


Figure 4-Variations nyctémérales du cortisol

Le prélèvement sanguin en vue d'un dosage de cortisol est généralement réalisé entre 8 h et 9 h ; toutefois, un échantillon peut être prélevé à 23 h pour mettre en évidence la rythmicité circadienne.

3-1-2-Dosage du cortisol libre urinaire (CLU)

La concentration en cortisol libre (et donc la quantité de cortisol susceptible d'être excrétée sous forme inchangée dans l'urine) est très faible. La CBG (transcortine) est presque totalement saturée aux concentrations physiologiques du cortisol. De ce fait, lorsque la production de cortisol augmente, la fraction présente dans le plasma sous forme libre (et donc la quantité excrétée), augmente de façon disproportionnée par rapport à la quantité totale. Pour cette raison, le dosage de la cortisolurie de 24 h, sous réserve de l'obtention d'un échantillon urinaire correct, est une méthode de dépistage sensible d'une augmentation, de la sécrétion de cette hormone.

3-1-3-Dosage de l'ACTH plasmatique

Une fois prélevé, le sang doit être immédiatement mis dans la glace, puis centrifugé à + 4 °C. Le dosage doit être immédiat, sinon il doit être conservé à -20 °C.

3-1-4-Dosage de l'aldostérone et de la rénine plasmatiques

Le dosage est réalisé le matin à jeun, chez un patient en décubitus dorsal strict depuis au moins une heure (La concentration plasmatique d'aldostérone varie avec la posture, d'où l'intérêt de prélever le malade en position couchée).

La sécrétion d'aldostérone est stimulée par l'action de la rénine ; de ce fait, il est souvent contributif de mesurer l'activité rénine plasmatique au même moment que la concentration d'aldostérone.

3-1-5-Dosage des androgènes plasmatiques

Le prélèvement se fait le matin. Chez la femme, le prélèvement doit être fait en phase folliculaire précoce (1^{er} jour du cycle, au plus tard le 7^e jour du cycle).

3-1-6-Dosage de précurseurs

La 17 hydroxyprogestérone et le 11 désoxycortisol peuvent être dosés dans le cadre de l'exploration de l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit enzymatique en 21 hydroxylase et en 11 hydroxylase respectivement.

3-2-TESTS HORMONAUX DYNAMIQUES

Il n'est pas toujours possible de diagnostiquer les hyper et les hypofonctionnements surrénaux par l'examen clinique et les analyses biologiques courantes. Les tests dynamiques consistent à stimuler ou à inhiber l'axe et à observer les réponses hormonales qui s'en suivent.

3-2-1-Tests de stimulation

Les tests de stimulation s'effectuent idéalement à 8h du matin (au moment où la sécrétion physiologique de cortisol est maximale). Un éventuel traitement par corticoïdes (hydrocortisone) doit être arrêté depuis la veille.

a-Test au synacthène

a-1-Test au synacthène immédiat

Le synacthène n'est autre que l'ACTH 1-24 qui stimule directement la corticosurrénale

On mesure le cortisol plasmatique au temps $t = 0$, puis on injecte par voie intraveineuse ou intramusculaire 250 µg de synacthène ordinaire. On dose ensuite le cortisol 30 mn après l'injection (dans certains protocoles, un échantillon supplémentaire de cortisol est prélevé à 60 mn).

Chez l'individu normal, on observe une ascension du cortisol plasmatique.

a-2-Test au synacthène retard

L'objectif de ce test est de réaliser une stimulation prolongée des cortico surrénales. On mesure le cortisol plasmatique au temps T_0 puis on injecte par voie IM 1 mg de synacthène retard. On dose ensuite le cortisol 5 h puis 24 h après l'injection. Chez le sujet normal, on observe une élévation du cortisol plasmatique.

b-Test d'hypoglycémie insulinique

Ce test explore les divers niveaux de l'appareil hypothalamo hypophysaire corticotrope. Il consiste à administrer une quantité suffisante d'insuline pour provoquer un stress hypoglycémique (glycémie \leftarrow 2,2 mmol/l).

Au cours de ce test, le stress hypoglycémique induit est utilisé pour évaluer la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse. En pratique, on dose généralement le cortisol parce que le dosage de l'ACTH est plus compliqué sur le plan technique (cela suppose que les surrénales peuvent répondre normalement à l'ACTH).

Chez l'individu normal, on observe un pic de cortisolémie. Le test est potentiellement dangereux du fait des risques liés à l'hypoglycémie. La présence d'un médecin est indispensable tout au long de son déroulement.

c-Test à la CRH

Ce test consiste à stimuler la sécrétion corticotrope avec une corticotropin relasing hormone synthétique. L'étude

de la réponse se fait sur le dosage de l'ACTH et du cortisol plasmatiques.

3-2-2-Tests de freinage

La prise d'un corticoïde de synthèse, la dexaméthasone entraîne un freinage de l'axe corticotrope et un abaissement de la cortisolémie. L'importance du freinage est modulée par la dose de dexaméthasone administrée. Il permet d'apprécier la sensibilité de l'axe corticotrope au rétrocontrôle négatif par les corticoïdes. Plusieurs procédures sont possibles :

a-Freinage minute

Le test consiste à faire prendre au patient 1 mg de dexaméthasone par voie orale à 23 h et à doser le cortisol sanguin le lendemain matin à 8 ou 9 h

chez l'individu normal, on observe une baisse de la cortisolémie. Le seuil en dessous duquel, le cortisol doit tomber est variable selon les équipes.

b-Freinage standard = freinage faible

On recueille les urines pendant 24h et le recueil se poursuit pendant les 48 h suivantes, cependant que 0,5 mg de dexaméthasone est administré toutes les 6 h (soit 2 mg/j pendant 2 jours).

Chez l'individu normal, on observe une diminution du CLU le second jour du test.

c-Freinage fort

Il implique l'administration de 2 mg de dexaméthasone toutes les 6 h pendant 48 h ; la cortisolémie et éventuellement la cortisolurie sont dosées le lendemain matin.

4-APPLICATION DES EXPLORATIONS AUX DYSFONCTIONNEMENTS DE L'AXE CORTICOTROPE

4-1-INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE

Elle peut être primitive ou secondaire à une insuffisance hypothalamo-hypophysaire.

L'insuffisance surrénalienne aiguë est une affection rare qui, non diagnostiquée, peut être fatale. Autrefois, la destruction des glandes surrénales était souvent due à la tuberculose ; aujourd'hui ce sont les réactions auto-immunes qui constituent la principale cause d'insuffisance surrénalienne primitive. La majorité des signes cliniques d'insuffisance surrénalienne est due au manque de glucocorticoïdes et de minéralocorticoïdes.

Les dosages aléatoires du cortisol ne sont pas totalement dénués d'intérêt dans l'évaluation initiale d'une insuffisance surrénalienne suspectée, mais il est nécessaire d'être prudent dans l'interprétation des résultats et l'heure exacte du prélèvement doit toujours être notée.

La confirmation ou l'exclusion formelle d'une insuffisance surrénalienne nécessite un test au synacthène immédiat. Dans ce cas, une ascension significative du cortisol exclut le diagnostic d'insuffisance surrénalienne. Une réponse ambiguë ou inadéquate à ce test, peut nécessiter un test au synacthène retard. Une réponse normale au test au synacthène retard, exclut quasiment une insuffisance surrénalienne primitive.

Le dosage de l'ACTH peut rendre superflu le test au sy-

nachthène retard. Une ACTH clairement augmentée en présence d'une altération de la réponse au synacthène immédiat confirme le diagnostic d'insuffisance surrénalienne primitive.

4-2-HYPERFONCTIONNEMENT DES CORTICOSURRÉNALES

L'hyperfonctionnement du cortex surrénalien peut être discuté en termes de surproduction de ses trois principaux produits : le cortisol, les androgènes surrénaliens et l'aldostérone.

4-2-1-Excès de cortisol : hypercortisolisme

L'exposition prolongée des tissus au cortisol ou à d'autres glucocorticoïdes donne naissance aux caractéristiques cliniques appelées syndrome de Cushing. Elle résulte le plus souvent d'une corticothérapie prolongée (syndrome de Cushing iatrogène). Plus rarement, elle est causée par un adénome hypophysaire (maladie de Cushing). Il peut s'agir d'une production ectopique d'ACTH (syndrome paranéoplasique) ou de tumeurs sécrétant le cortisol (adénome ou carcinome surrénalien).

a-Tests de confirmation

La recherche de cortisol libre urinaire dans les urines de 24 h est l'un des premiers tests pratiqué chez un patient suspecté d'hypercortisolisme. Le taux de cortisol libre urinaire s'élève dans le syndrome de Cushing.

Les dosages de cortisol à 8 h et 23 h montrent normalement un rythme circadien avec des valeurs nocturnes inférieures aux valeurs matinales. Cette différence n'apparaît généralement pas en cas de syndrome de Cushing. Si l'administration de 1 mg de dexaméthasone à 23 h ne parvient pas à abaisser la cortisolémie à 8h le lendemain matin, c'est un élément de plus suggérant la présence d'un syndrome de Cushing.

b-Tests de détermination de la cause

Dans le syndrome de Cushing, les tests utilisés à des fins de diagnostic étiologique sont le test de freination fort à la dexaméthasone, le test à la CRH et le dosage de l'ACTH plasmatique (tableau 1).

Tableau 1-Résultats caractéristiques des tests dynamiques dans l'hypercortisolisme

Affections	Cortisol basal	Freination à la DXM fort	Test à la CRH	ACTH
Maladie de Cushing	Elevé	Freination	Réponse	Elevée
Tumeur surrénalienne	Elevé	Pas de freination	Pas de réponse	Diminuée
Sécrétion ectopique d'ACTH	Fortement élevé	Pas de freination	Pas de réponse	Fortement élevée

4-2-2-Excès d'androgènes

Les tumeurs de la corticosurrénale, en particulier les tumeurs malignes (carcinomes) peuvent produire un excès d'androgènes. Les patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales peuvent également présenter des signes de surproduction des androgènes.

Le dosage des androgènes surrénaliens et de la 17 hydroxyprogestérone sont préconisés dans le diagnostic et la prise en charge de l'hyperplasie congénitale des surrénales.

4-2-3-Excès d'aldostérone

L'hyperaldostéronisme peut être primaire ou secondaire. L'hyperaldostéronisme primaire est en rapport dans environ 2/3 des cas avec un adénome des surrénales. L'hyperaldostéronisme secondaire est plus fréquent que la forme primaire et peut être associé à un grand nombre d'affections.

Les examens préliminaires doivent inclure un bilan électrolytique. La kaliémie sera faible et la kaliurie augmentée.

Le diagnostic d'hyperaldostéronisme repose sur le dosage de l'aldostérone et la mesure de l'activité rénine plasmatique sur le même échantillon.

4-CONCLUSION

L'axe corticotrope joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie et ainsi, la capacité de l'organisme à faire face aux situations de stress. Son exploration par le dosage statique et dynamique de chacun de ses intervenants permet de mettre en évidence les éventuelles perturbations de son fonctionnement.

LES HORMONES GONADIQUES ET DE LA GROSSESSE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Connaître les étapes de la biosynthèse des hormones stéroïdes testiculaires et ovariennes et citer les principales enzymes intervenant dans ces voies de biosynthèse.
- 2- Citer les voies de dégradation des stéroïdes sexuels
- 3- Décrire le mécanisme d'action des stéroïdes gonadiques au niveau des tissus cibles.
- 4- Citer les hormones peptidiques synthétisées par les gonades.
- 5- Décrire le schéma de biosynthèse des stéroïdes placentaires.
- 6- Connaître les hormones peptidiques synthétisées par le placenta.

PLAN

1- INTRODUCTION

2- LES HORMONES TESTICULAIRES

2-1- LES STÉROÏDES TESTICULAIRES

a- Biosynthèse

a-1- Testostérone

a-2- Dihydrotestostérone

a-3 Les œstrogènes

a-4- Autres stéroïdes

b- Transport sanguin

c- Catabolisme de la testostérone

d- Mécanisme d'action

e- Variations de la production de testostérone en fonction de l'âge

2-2- Les HORMONES PEPTIDIQUES

3- LES HORMONES OVARIENNES

3-1- LES STÉROÏDES OVARIENS

a- la progestérone

a-1- biosynthèse de la progestérone

a-2- Transport sanguin de la progestérone

a-3- Métabolisme de la progestérone

a-4- Mécanisme d'action de la progestérone

b- Les androgènes

c- Les œstrogènes

c-1- biosynthèse des œstrogènes

c-2- Transport sanguin

c-3- Métabolisme

c-4- Mécanisme d'action

3-2- LES HORMONES PEPTIDIQUES

4- LES HORMONES DE LA GROSSESSE

4-1- LES HORMONES STÉROÏDES

a- La progestérone

b- Les œstrogènes

4-2- LES HORMONES PEPTIDIQUES

a- La gonadotrophine chorionique humaine (hCG)

a-1- Structure

a-2- Fonction biologique

b- Hormone lactogène placentaire (hPL)

5- CONCLUSION

1- INTRODUCTION

Les gonades sont à l'origine de la reproduction et leur bon fonctionnement est crucial pour la survie de l'espèce. Elles assurent à partir de la puberté la double fonction de maturation des cellules germinales et de sécrétion des hormones sexuelles.

Les ovaires produisent des ovules et des hormones stéroïdes : œstrogène et progestérone. Les testicules produisent les spermatozoïdes et la testostérone (T). La production de ces hormones est étroitement contrôlée par une boucle rétroactive qui fait intervenir l'hypophyse et l'hypothalamus. Ovaires et testicules produisent également des hormones peptidiques capables de moduler la sécrétion de la FSH par les cellules hypophysaires.

2- LES HORMONES TESTICULAIRES

Les testicules ont 3 fonctions essentielles :

- ils déterminent durant la vie fœtale la différenciation masculine des organes génitaux,
- ils assurent la synthèse de l'hormone mâle : la testostérone (fonction endocrine),
- ils permettent à partir de la puberté l'initiation puis le maintien de la spermatogenèse (fonction exocrine).

La fonction exocrine du testicule est dévolue aux cellules germinales des tubes séminifères, tandis que les cellules de Leydig et les cellules de Sertoli ont un rôle endocrine et paracrine. Ainsi, les cellules de Leydig produisent les hormones stéroïdes dont le chef de file est la testostérone. La cellule de Sertoli à laquelle on a longtemps attribué un simple rôle mécanique de soutien, est en réalité une cellule glandulaire à part entière qui sécrète des hormones peptidiques impliquées dans la régulation endocrine ou paracrine du testicule.

2-1- LES STÉROÏDES TESTICULAIRES

La stéroïdogénèse testiculaire (et surrénalienne) donne naissance à de nombreuses molécules qui sont soit des hormones finies, soit des substrats intermédiaires libérés par excès. Le cholestérol en est le précurseur immédiat.

a- Biosynthèse

a-1-Testostérone

Elle est le principal stéroïde sécrété par le testicule.

Le cholestérol libre est d'abord transféré dans la membrane interne des mitochondries, où il est hydroxylé en 20 et 22 puis transformé en prégnénolone sous l'influence de la 20-22 desmolase. Cette conversion du cholestérol en prégnénolone est identique dans les surrénales, les ovaires et les testicules. Cependant, dans ces deux derniers tissus, la réaction est stimulée par la LH, alors qu'elle est stimulée par l'ACTH dans les surrénales. La conversion de la prégnénolone en testostérone peut se faire selon deux voies qui utilisent toutes deux les mêmes enzymes. La voie de la progestérone ou voie D4 utilise la séquence : 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase, $\Delta^{5,4}$ isomérase, 17 α hydroxylase, 17-20 desmolase (17-20 lyase), 17 β hydroxystéroïde déshydrogénase (17 β réductase). La deuxième voie est appelée voie de la déhydroépiandrostérone (DHEA) ou voie D5 qui utilise d'abord la

17 hydroxylase puis la 17-20 desmolase pour donner la DHEA. Celle-ci est ensuite transformée en D4 androsténédione sous l'influence des deux enzymes, 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase, $\Delta^{5,4}$ isomérase (figure 1).

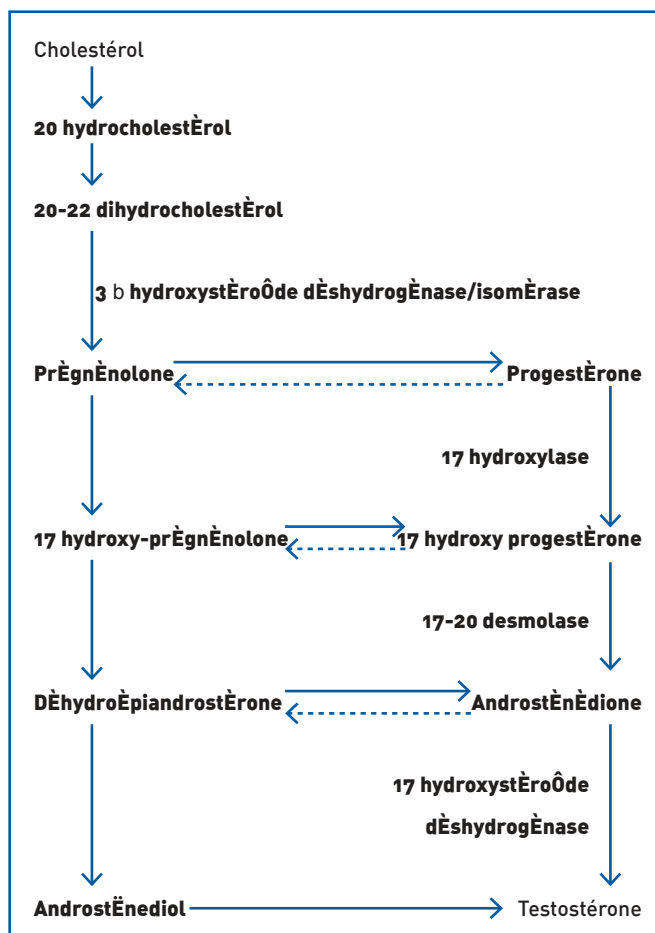


Figure 1- Biosynthèse de la testostérone

a-2- Dihydrotestostérone

La cellule de Leydig possède aussi une 5 α réductase qui transforme la testostérone en 5 α dihydrotestostérone (DHT), qui constitue l'androgène actif au niveau des sites périphériques.

La quantité de dihydrotestostérone testiculaire libérée dans le sang est mal connue, mais est négligeable au regard de la production par les tissus périphériques.

a-3 Les œstrogènes

Le 17 β œstradiol, œstrogène le plus actif, est sécrété directement par le testicule en très petites quantités. La production des œstrogènes chez l'homme a lieu principalement au niveau périphérique (tissu adipeux, prostate.) sous l'influence d'une aromatase qui transforme la testostérone en œstradiol et l'androsténédione en œstrone.

a-4- Autres stéroïdes

Le testicule et la glande surrénale sécrètent de nombreux stéroïdes au cours de la synthèse des androgènes. Certains sont des intermédiaires connus de la stéroïdogénèse et d'autres sont mal caractérisés. Leur rôle physiologique chez l'homme est incertain et ne semble avoir un rôle effectif qu'en cas de carence androgénique testiculaire. Le testicule relargue également dans la circulation des précurseurs des androgènes tels que la prégnénolone,

la 17 hydroxypregnénolone, la progestérone, la 17 hydroxyprogestérone, la déhydroépiandrosterone et l'androsténédione (AD).

b- Transport sanguin

La TeBG (testostérone binding globulin) représente la principale protéine de transport des stéroïdes testiculaires. Il s'agit d'une β globuline hépatique qui a une forte affinité pour la DHT, moindre pour la testostérone et encore moindre pour l'œstradiol.

Par ailleurs, la testostérone est liée pour 60 % à la TeBG, 35 % à l'albumine et pour le reste à d'autres transporteurs protéiques, tels que la transcortine. Seulement 1 % de la testostérone circule dans le plasma sous forme libre, biologiquement active.

c- Catabolisme de la testostérone

La testostérone est principalement catalysée par la voie des 17 cétostéroïdes. Cette voie a lieu au niveau du foie et conduit à des métabolites dont les plus importants sont l'androstérone et l'étiocolanolone. Ces composés se conjuguent avec l'acide glucuronique pour former des composés hydrosolubles excrétés par les urines.

Un pour cent de la testostérone est excrété sous forme glucuronoconjugée dans les urines.

d- Mécanisme d'action

La testostérone agit par un mécanisme intracellulaire. Après avoir franchi passivement la membrane cellulaire des cellules cibles, la testostérone joue le rôle de prohormone, car elle est réduite en DHT qui est un androgène beaucoup plus puissant. Quelques tissus font l'exception, tels que les muscles et l'hypothalamus où à leur niveau la testostérone agit, sans être transformée en DHT.

La DHT ou la testostérone se lie à un récepteur soluble présent dans le cytoplasme. Puis le récepteur est transféré au noyau où il se fixe sur des séquences spécifiques d'ADN appelées éléments de réponse aux androgènes (ADR). Cette fixation a pour effet d'activer la transcription des gènes impliqués dans la réponse androgénique.

e- Variations de la production de testostérone en fonction de l'âge

Au moment de la naissance, les taux de testostérone circulante sont élevés. Ils décroissent ensuite en 5 à 10 jours de vie extra-utérine, puis augmentent à nouveau pour atteindre un pic vers le 2^e mois de la vie. Entre le 6^e mois de la vie et le début de la puberté, la testostérone plasmatique reste basse.

La testostérone est plus basse chez le sujet âgé, mais reste en moyenne dans les limites normales. Cette diminution est le reflet d'un fléchissement de la stéroïdogénèse testiculaire.

Les taux de TeBG augmentent avec l'âge. Cette augmentation s'accompagne d'une diminution de la testostérone plasmatique biodisponible.

2-2- LES HORMONES PEPTIDIQUES

Ces hormones sont synthétisées par les cellules de Sertoli. Il s'agit de glycoprotéines dimériques constituées de deux sous unités réunies par des ponts disulfures.

L'inhibine est un hétérodimère constitué par une sous unité α et une sous unité β . Il existe deux inhibines, qui

possèdent la même sous unité, α mais deux sous unités β différentes : βA : 116 acides aminés (inhibine A) et βB : 115 acides aminés (inhibine B). Il n'y a pas de différence fonctionnelle entre les deux inhibines.

L'activine est un homodimère dont il existe aussi deux variétés : l'activine A formée de deux sous unités α et l'activine B constituée de deux sous unités β .

Ces polypeptides sont dénommés selon leur capacité de moduler la sécrétion de la FSH par les cellules hypophysaires, soit en l'inhibant (inhibine), soit en l'activant (activine). Elles sont sécrétées aussi dans le tube séminifère, où elles exercent des actions locales, soit sur les cellules de Sertoli (fonction autocrine), soit sur les cellules de voisinage (fonction paracrine).

3- LES HORMONES OVARIENNES

Les ovaires sécrètent deux types d'hormones : d'une part les hormones stéroïdes féminines (œstrogènes et progestérone), d'autre part les hormones peptidiques (inhibine et activine).

3-1- LES STÉROÏDES OVARIENS

Toutes les cellules ovariennes possèdent les enzymes nécessaires à la production des hormones stéroïdes, cependant les proportions des différentes enzymes varient d'un groupe de cellules à l'autre : le stroma et la thèque interne produiront préférentiellement des androgènes, essentiellement l'androsténédione et en moindre quantité, la testostérone. Ces androgènes sont ultérieurement transformés en œstrogènes (principalement en œstradiol) dans les cellules de la granulosa très riches en aromatasase.

Le corps jaune synthétise principalement de la progestérone, mais également des œstrogènes et des androgènes en faible quantité.

a- la progestérone

La progestérone est la première hormone stéroïdienne synthétisée à partir du cholestérol. Substance pivot de la stéroïdogénèse, la progestérone est synthétisée dans tous les organes producteurs d'hormones stéroïdes, mais seul le corps jaune en sécrète dans le sang en quantités significatives.

a-1- biosynthèse de la progestérone

Le cholestérol est transformé en pregnénolone puis en progestérone par le système enzymatique 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase/ $\Delta 5,4$ isomérase.

a-2- Transport sanguin de la progestérone

Il n'existe pas de protéine spécifique chargée de lier la progestérone. Dans le sang, la progestérone se lie surtout à l'albumine et un peu à la CBG (cortisol binding globulin). La fraction libre représente entre 2 et 10 % de l'hormone circulante.

a-3- Métabolisme de la progestérone

La progestérone est catabolisée dans le foie en de nombreux produits de réduction, éventuellement conjugués à l'acide glucuronique et éliminés par voies biliaire et rénale. Le pregnanediol est le métabolite le plus abondant.

a-4- Mécanisme d'action de la progestérone

Au niveau des cellules cibles, la progestérone se fixe sur un récepteur cytoplasmique. Puis, le complexe progestérone-récepteur migre vers le noyau où il module la transcription des gènes.

b- Les androgènes

Chez la femme, les androgènes plasmatiques sont par ordre croissant d'abondance : la DHEA-S, la DHEA, l'androstènedione, et enfin la testostérone. La DHEA-S est produite exclusivement par le cortex surrénalien alors que l'androstènedione provient principalement de l'ovaire. La testostérone, provient à 25 % de l'ovaire, à 25 % du cortex surrénalien et à environ 50 % de la conversion périphérique de l'androstènedione et de la DHEA.

c- Les œstrogènes

Les œstrogènes sont au nombre de trois : œstrone (E1), œstradiol (E2) et œstriol (E3). L'œstradiol est l'œstrogène qui présente la plus forte activité biologique. L'œstrone de son côté ne semble acquérir son activité qu'après sa transformation en œstradiol.

c-1- biosynthèse des œstrogènes

Chez la femme, les androgènes servent de substrat à la synthèse des œstrogènes. Sous l'action d'un complexe enzymatique appelé aromatasé, l'androstènedione est directement transformé en œstrone et la testostérone en œstradiol. L'ovaire sécrète davantage d'œstradiol que d'œstrone. Pourvus de système d'aromatase, le tissu adipeux et à moindre degré, le muscle, le foie, la peau et le tissu nerveux sont les principaux sites de transformation d'androgènes en œstradiol.

Une 17 β hydroxystéroïde déshydrogénase, contenue dans les cellules de nombreux tissus, permet la transformation de l'œstrone en œstradiol.

Chez la femme en préménopause, une proportion significative d'œstradiol circulant est formée dans les tissus périphériques à partir de l'androstènedione sécrétée par le cortex surrénalien.

c-2- Transport sanguin

Dans le plasma, l'œstradiol, tout comme l'œstrone, circule en presque totalité lié à des protéines vectrices. L'œstradiol se lie en majorité à l'albumine et dans une moindre mesure à la TeBG. La fraction hormonale libre ne représente que 1 % à 3 % de l'œstradiol circulant.

c-3- Métabolisme

L'œstradiol est inactivé dans le foie selon deux voies majeures. L'hydroxylation (suivie ou non d'une méthylation) en C2 et l'hydroxylation en C16 qui donne naissance à l'œstriol.

L'œstrone suit les mêmes voies d'inactivation que l'œstradiol. Les métabolites ainsi que les hormones natives sont conjugués au sulfate et à l'acide glucuronique et les dérivés sont éliminés par voie rénale et accessoirement par voie biliaire.

c-4- Mécanisme d'action

L'œstradiol circulant est l'hormone biologiquement active. Elle est véhiculée par la TeBG jusqu'aux cellules cibles où la fraction libre pénètre dans la cellule. À ce niveau,

l'œstradiol se fixe sur des récepteurs cytoplasmiques, puis, le complexe œstrogène-récepteur migre vers le noyau où il module la transcription des gènes.

La concentration des récepteurs de l'œstradiol varie au cours du cycle. En phase folliculaire, l'œstradiol stimule la synthèse de ses propres récepteurs. En phase lutéale, il y a diminution du nombre des récepteurs à l'œstradiol secondaire à l'effet inhibiteur de la progestérone.

3-2- LES HORMONES PEPTIDIQUES

L'inhibine et l'activine sont des peptides gonadiques, sécrétés au niveau ovarien par les cellules de la granulosa, sous l'influence de la FSH. Le rôle de l'inhibine A et B est différent, mais reste peu connu. Les inhibines favoriseraient la maturation folliculaire, en partie via une production thécale d'androgènes. Les activines seraient des facteurs d'atrésie. Vers l'âge de 40 ans, parallèlement à l'élévation de la FSH, il y a diminution nette de l'inhibine, avec un taux effondré à la période de ménopause installée.

4- LES HORMONES DE LA GROSSESSE

La grossesse est un état physiologique qui résulte de la fécondation, de la nidation de l'œuf fécondé dans la cavité utérine et du développement du fœtus dans l'organisme maternel.

L'évolution normale de la grossesse dépend de la production des hormones essentiellement placentaires qui agissent sur le tractus génital de la mère et sur les systèmes métaboliques maternel et fœtal.

4-1- LES HORMONES STÉROÏDES

Pendant la grossesse, le placenta synthétise de très grandes quantités de progestérone, d'œstradiol, d'œstrone et d'œstriol. Ces stéroïdes sont sécrétés dans le compartiment sanguin aussi bien maternel que fœtal.

Le placenta est une glande endocrine dont le fonctionnement n'est pas du tout autonome. Les stéroïdes qu'il produit sont dérivés de précurseurs qui lui sont fournis par la mère ou le fœtus : la progestérone à partir du cholestérol maternel, l'œstradiol et l'œstrone à partir de la déhydroépiandrostérone maternelle et fœtale et enfin l'œstriol à partir de la 16 α hydroxydéhydroépiandrostérone (16 α OH-DHEA). Ces modalités particulières de biosynthèse des stéroïdes par le placenta expliquent l'utilisation de la terminologie d'unité foetoplacentaire ou encore d'unité maternofoetoplacentaire.

a- La progestérone

Le corps jaune est la principale source de progestérone durant les six à huit premières semaines de la grossesse. Au-delà, le placenta se charge de cette fonction. Mais, le placenta ne dispose pas des capacités enzymatiques nécessaires à la synthèse du cholestérol à partir de la molécule d'acétate. Ainsi, la progestérone placentaire est synthétisée à partir du cholestérol présent dans la circulation sanguine maternelle. Par ailleurs, le fœtus est dépourvu de la 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase nécessaire pour la biosynthèse de la progestérone. La progestérone fœtale sera donc fournie par le placenta à travers la circulation foetoplacentaire.

b- Les œstrogènes

Le placenta est incapable de synthétiser des œstrogènes à partir du cholestérol. En effet, son équipement enzymatique dépourvu de 17 hydroxylase, de 17-20 desmolase et de 16 hydroxylase se limite à la transformation des précurseurs stéroïdiens fournis par la mère et le fœtus. Les précurseurs majeurs des œstrogènes, pendant la grossesse, sont la DHEA, la 16 DHEA et leurs dérivés sulfatés. La DHEA est sécrétée par les surrénales maternelles et fœtales, la part prise par ces dernières s'intensifiant au fil de la grossesse. DHEA et SDHEA sont transformés en dérivés 16 hydroxylés par le foie fœtal, puis convertis en œstriol par le placenta.

4-2- LES HORMONES PEPTIDIQUES

Le placenta a la capacité de produire des protéines spécifiques. Parmi celles-ci, on a identifié, au fil du temps, une série de polypeptides, qui possèdent des activités biologiques et des similitudes structurales voisines des hormones hypophysaires ou hypothalamiques. Il s'agit de l'hormone gonadotrophique chorionique (hCG), l'hormone lactogène placentaire (hPL), la corticotrophine chorionique (hCC), l'hormone de croissance placentaire...

Parmi ces hormones, la hCG et la hPL sont les mieux caractérisées sur le plan structural et fonctionnel.

a- La gonadotrophine chorionique humaine (hCG)

a-1- Structure

La hCG est une glycoprotéine de 40 à 45 KDa, constituée de deux chaînes α et β réunies par des ponts disulfures. La hCG est constituée par une chaîne polypeptidique de 92 acides aminés, elle ressemble à la chaîne α de la LH, FSH et TSH, sa présence est indispensable pour l'activité biologique de l'hormone. La hCG β contient 145 acides aminés et elle porte la spécificité immunologique.

a-2- Fonction biologique

L'effet biologique principal de la hCG est de maintenir le corps jaune et sa sécrétion stéroïdienne au cours du premier trimestre jusqu'à ce que le placenta lui-même puisse assurer le relais en ce qui concerne la stéroidosécrétion. Cet effet lutéinisant est superposable à celui de la LH hypophysaire, à la différence près que la hCG a une demi-vie 6 à 8 fois plus longue que la LH dans le sang circulant.

La concentration de la hCG augmente rapidement après l'implantation de l'œuf soit entre le 9^e et le 10^e jour après la fécondation, atteint son maximum de concentration vers 10 semaines de gestation, puis elle décroît pour se maintenir à une concentration notable à partir de la 14^e semaine jusqu'au terme.

b- Hormone lactogène placentaire (hPL)

Il s'agit d'une protéine qui contient 191 acides aminés avec deux ponts disulfures. La hPL présente des analogies de structure avec l'hormone de croissance (STH) et la prolactine (PRL). Les taux sériques maternels de hPL augmentent au cours de la grossesse, de la 5^e jusqu'à la 36^e semaine de gestation. Cette augmentation est proportionnelle au poids du placenta.

5- CONCLUSION

Les gonades assurent à partir de la puberté la double fonction de maturation des cellules germinales et de sécrétion des hormones sexuelles, nécessaires à la reproduction et à la survie de l'espèce. Au cours de la grossesse, la production des hormones sexuelles est régie par une étroite collaboration entre mère, fœtus et placenta. L'étude de ces fonctions est à la base de la compréhension de la physiologie et de la pathologie associées à la fonction de la reproduction.

TESTS D'ÉVALUATION

Question 1

Le placenta

- A- Synthétise des hormones de type stéroïdes et peptidiques
- B- Présente un équipement enzymatique dépourvu de la 3 β hydroxystéroïde déshydrogénase
- C- Synthétise l'œstradiol à partir de l'androténédione
- D- Transforme la progestérone en 16(OH) DHEA
- E- Synthétise le cholestérol à partir des molécules d'acétate

Réponse

Question 2

L'hormone gonadotrope chorionique (hCG)

- A- est une glycoprotéine
- B- est une hormone qui augmente précocement au cours de la grossesse
- C- soutient le corps jaune gestatif pour la synthèse des stéroïdes ovariens
- D- présente des similitudes structurales avec la LH
- E- présente des analogies structurales avec l'hormone de croissance (GH)

Réponse

Question 3

Parmi les androgènes suivants indiquer celui (ceux) qui est (sont) d'origine ovarienne

- A- l'androsténédione
- B- le sulfate de déhydroépiandrotérone
- C- dihydrotestostérone
- D- la testostérone
- E- la déhydroépiandrostérone

Réponse

Question 4

Parmi les androgènes suivants, indiquer celui qui est le plus actif au niveau des tissus périphériques chez l'homme

- A- l'androsténédione
- B- le sulfate de déhydroépiandrotérone
- C- dihydrotestostérone
- D- la testostérone
- E- la déhydroépiandrostérone

Réponse

Question 5

Le placenta possède l'équipement enzymatique nécessaire à la synthèse

- A- du cholestérol à partir de l'acétate
- B- de l'œstriol à partir de la 16 hydroxydéhydroépiandrostérone (16 hydroxy DHEA)
- C- de la 17 hydroxyprogestérone à partir de la progestérone
- D- de la pregnénolone à partir du cholestérol
- E- de l'androsténédione à partir de la déhydroépiandrostérone

Réponse

Question 6

PROPOSITIONS

- 1- Provient de l'aromatisation de la testostérone
- 2- Est un stéroïde à 18 atomes de carbone
- 3- Dérive de l'oxydation de la pregnénolone
- 4- Est métabolisé principalement en prégnanadiol
- 5- Provient de l'aromatisation de l'androsténédione

COMPLÉMENTS

- A- Progestérone, B- Œstradiol, C- Aucune des deux

RÉPONSES

-
-
-
-
-

Question 7

Expliquer pourquoi le placenta ne peut pas synthétiser les androgènes à partir de la progestérone.

Réponse

Question 8

Schématiser (sans donner les formules), les étapes de la voie $\Delta 5$ impliquées dans la biosynthèse de la testostérone à partir de la pregnénolone en indiquant à chaque étape l'enzyme qui intervient.

Réponse

Question 9

Citer la principale voie du catabolisme de la testostérone

Réponse

Question 10

Citer le métabolite principal du catabolisme de la progestérone

Réponse

LES HORMONES DE LA MÉDULLOSURRENALE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1/ Connaître la structure des hormones de la médullosurrénale
- 2/ Décrire les principales étapes de biosynthèse des hormones de la médullosurrénale
- 3/ Connaître les étapes de dégradation et les métabolites des différentes hormones de la médullosurrénale
- 4/ Décrire les principaux effets métaboliques des catécholamines
- 5/ Connaître les principales explorations biologiques de la médullosurrénale

PLAN

I-	INTRODUCTION
II-	STRUCTURE DES CATECHOLAMINES
III-	BIOSYNTHESE DES CATECHOLAMINES
IV-	STOCKAGE DES CATECHOLAMINES
V-	LIBERATION DES CATECHOLAMINES
VI-	TRANSPORT PLASMATIQUE
VII-	INACTIVATION DES CATECHOLAMINES
VIII-	EFFETS METABOLIQUES DES CATECHOLAMINES
IX-	EXPLORATION BIOLOGIQUE DE LA MEDULLOSURRENALE
X-	STRATEGIE D'EXPLORATION

I- INTRODUCTION

La médullosurrénale, partie centrale de la surrénale, est un tissu neuro-endocrine constitué de cellules dites chromaffines qui dérivent de la crête neurale, au même titre que les neurones du système nerveux sympathique. Ces cellules sont appelées chromaffines parce que leur cytoplasme est colorable par les sels de chrome.

Les cellules chromaffines synthétisent, stockent et sécrètent les catécholamines : Adrénaline ou épinéphrine (80%), Noradrénaline ou norépinéphrine (16%) et Dopamine (4%), qui exercent de nombreux effets dans l'organisme.

Les catécholamines jouent un rôle important dans la physiologie du système cardiovasculaire et dans le métabolisme des glucides et des lipides.

L'exploration biologique de la médullosurrénale a pour but essentiel le diagnostic et le suivi des tumeurs qui sécrètent les catécholamines en excès (phéochromocytome et neuroblastome).

II- STRUCTURE DES CATECHOLAMINES

Les catécholamines sont constituées d'un noyau benzénique substitué en position 3 et 4 par des groupements hydroxyles, formant le noyau catéchol, et d'une chaîne latérale éthylamine en position 1. Cette chaîne latérale peut être substituée sur les carbones ou le groupe amine pour former les différentes catécholamines (figure 1).

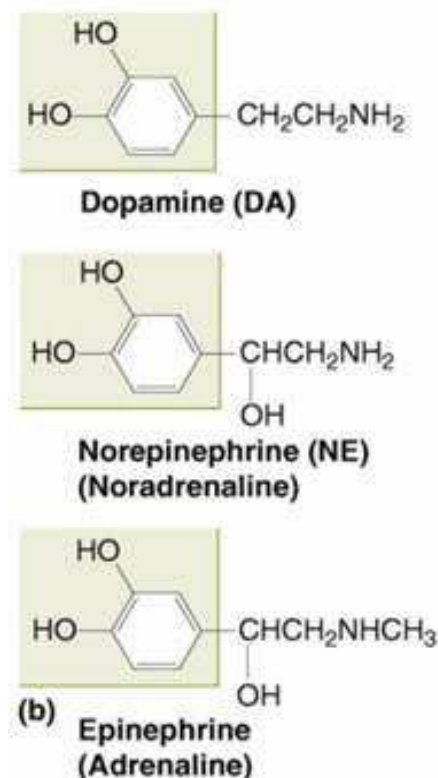


Figure 1 : Structure des catécholamines

Des 3 catécholamines, la dopamine possède la structure la plus simple, une chaîne éthylamine greffée sur le noyau catéchol. La noradrénaline a un substitut hydroxyl, en position bêta sur la chaîne latérale. Enfin, l'adrénaline contient en plus du groupement hydroxyl en position bêta, un groupe méthyl sur la fonction amine de la chaîne latérale. Il est à noter que le préfixe nor- de la noradrénaline, signifiant non radical, provient de l'absence de la fonction méthyl sur la chaîne latérale.

III – BIOSYNTHESE DES CATÉCHOLAMINES

La synthèse des catécholamines dans la cellule chromaffine se fait en 4 étapes à partir de la tyrosine (figure 2). La tyrosine provient de l'alimentation ou dérive de la phénylalanine au niveau du foie.

- Etape N°1 : formation de la L-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) à partir de la tyrosine. Cette réaction est catalysée par la tyrosine hydroxylase, qui permet l'addition d'un groupement hydroxyl en position 4 de la L-tyrosine, et constitue l'étape limitante de la biosynthèse des catécholamines. En effet, l'activité de l'enzyme est inhibée par la L-DOPA et la noradrénaline, mais est activée par les glucocorticoïdes. La tyrosine hydroxylase est une enzyme cytoplasmique, qui nécessite la présence de fer ferreux, d'oxygène et de tétrahydrobioptérine.

- Etape N°2 : formation de la dopamine. La DOPA décarboxylase intervient en catalysant la décarboxylation du carbone alpha de la chaîne latérale de la L-DOPA. La DOPA décarboxylase utilise du phosphate de pyridoxal (forme activée de la vitamine B6) comme cofacteur.

- Etape N°3 : formation de la noradrénaline. La dopamine bêta hydroxylase permet l'hydroxylation du carbone β de la chaîne latérale de la dopamine afin de produire la noradrénaline. La dopamine bêta hydroxylase est activée par les glucocorticoïdes. Cette étape se fait dans les vésicules chromaffines. La réaction nécessite la présence de vitamine C, de cuivre et d'O₂.

- Etape N°4 : formation de l'adrénaline. Cette réaction met

en jeu une phényléthanolamine-N-méthyl transférase (PNMT), qui permet de greffer un groupement méthyl à la fonction amine du carbone α de la chaîne latérale de la noradrénaline. La S adénosylméthionine est le donneur du groupement méthyl.

IV – STOCKAGE DES CATÉCHOLAMINES

Le stockage des catécholamines de la médullosurrénale est assuré par des vésicules ou granules spécifiques contenues dans les cellules chromaffines, où 80% des catécholamines sont représentées par l'adrénaline. Ces granules contiennent un certain nombre de substances en plus des catécholamines : ATP, Mg⁺⁺, Ca⁺⁺, dopamine bêta hydroxylase et une protéine, la chromogranine A.

V – LIBERATION DES CATÉCHOLAMINES

La libération des catécholamines se fait par un mécanisme d'exocytose par stimulation splanchnique suite à une hypoglycémie, un exercice musculaire, hypothermie, stress, hypotension, anoxie, hypercapnie, douleur... A côté de cette sécrétion déclenchée par stimulation splanchnique, il existe une fuite passive de catécholamines des granules vers le cytoplasme. Dans les conditions de repos, une grande quantité de catécholamines est métabolisée dans la cellule chromaffine.

VI – TRANSPORT SANGUIN DES CATECHOLAMINES

Les catécholamines circulent dans le sang essentiellement sous forme faiblement liée à l'albumine. La forme libre représente la forme physiologiquement active.

Les concentrations plasmatiques sont variables et dépendent de l'état physiologique de l'individu.

Il existe une adrénalinémie physiologique basale de 2 à 3 mg/j, dont l'origine est due à l'activité de la médullosurrénale. La demi-vie biologique des catécholamines est très courte ($\frac{1}{2}$ vie de l'adrénaline = 10 à 20 secondes, $\frac{1}{2}$ vie de la noradrénaline = 1 à 3 minutes). Cette durée très brève résulte d'un système de capture et de dégradation particulièrement efficace.

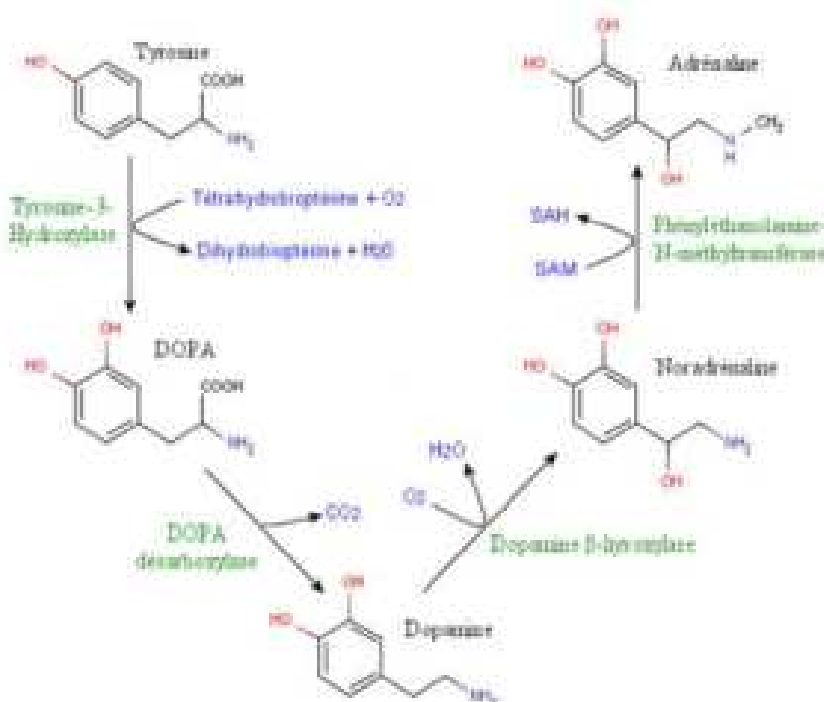


Figure 2 : Biosynthèse des catécholamines

VII - INACTIVATION DES CATECHOLAMINES

L'inactivation des catécholamines est très rapide comme en témoigne leur durée de vie courte. A côté de la fraction agissant au niveau des organes cibles, fixée aux récepteurs α et β adrénergiques, les catécholamines sont inactivées par plusieurs processus.

VII.1. RECAPTURE

Une fraction des catécholamines libérées peut être captée et stockée à nouveau dans les granules de sécrétion. La capture des catécholamines met en jeu un ensemble de transporteurs spécifiques situés à la surface des cellules chromaffines et des vésicules de sécrétion.

VII.2. DEGRADATION ENZYMATIQUE

L'inactivation des catécholamines se fait par deux enzymes distinctes : La monoamine-oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT).

a. La monoamine-oxydase (MAO)

C'est une enzyme qui fonctionne à l'aide de l'ion Cu^{++} .

Il y a 2 isoenzymes de la MAO, fixées sur la membrane externe des mitochondries :

*La monoamine-oxydase A (MAO-A) présente dans le foie, les neurones, le tube digestif et le placenta.

*La monoamine-oxydase B (MAO-B) présente surtout dans les thrombocytes, les neurones et les cellules chromaffines.

La MAO catalyse la désamination oxydative de la chaîne latérale des catécholamines aboutissant au remplacement de la fonction amine par une fonction aldéhyde. Le composé formé peut être ensuite oxydé en acide carboxylique ou réduit en alcool primaire.

Ainsi, la MAO transforme l'adrénaline et la noradrénaline en acide dihydroxymandélique et la dopamine en acide dihydroxyphénylacétique (figure 3).

b. La catéchol-O-méthyltransférase (COMT)

La COMT est une enzyme présente en grande quantité dans le foie, les cellules chromaffines et dans de nombreux tissus. Il y a 2 isoenzymes de COMT, la COMT soluble (S COMT) et la COMT liée aux membranes du réticulum endoplasmique qui est la principale isoenzyme pour l'O-méthylation des catécholamines.

La COMT utilise comme coenzyme la S-adenosyl-méthionine et transfère son méthyl sur la fonction phénol en position 3, il se forme ainsi un radical oxygène-méthyl.

Ainsi la COMT transforme l'adrénaline (A) et la noradrénaline (NA) respectivement en métadrénaline ou métanéphrine (MN) et en normétadrénaline ou normétanéphrine (NMN) souvent regroupées sous le terme de métanéphrines.

La dopamine (DA) est convertie par la COMT en 3-méthoxydopamine ou 3-méthoxytyramine (3MT) (figure 3).

MN, NMN et 3 MT constituent les dérivés méthoxylés ou méthoxyamines. Les 2 enzymes MAO et COMT agissent dans un ordre indifférent pour donner à partir de l'adrénaline et de la noradrénaline un métabolite final commun l'acide vanylmandélique (VMA) et à partir de la dopamine l'acide homovanillique (HVA).

2 à 3% des catécholamines échappent à la destruction enzymatique et sont éliminées dans les urines.

VII.3. CONJUGAISON

Une proportion importante de catécholamines et de leurs métabolites (plus des 2/3) est sulfoconjuguée sur la fonction phénol ou conjuguée à l'acide glucuronique. La forme sulfoconjuguée étant majoritaire.

Le VMA et le HVA ne subissent pas de conjugaison.

VII.4. EXCRETION URINAIRE

Les métabolites des catécholamines (MN, NMN, 3MT, VMA et HVA) sont excrétés par voie urinaire. L'acide vanylmandélique est d'un point de vue quantitatif le principal métabolite urinaire des catécholamines. Commun à l'adrénaline et à la noradrénaline, il témoigne de la sécrétion des catécholamines dans leur ensemble. La mesure de sa concentration urinaire au même titre que celle des MN est un bon indicateur du métabolisme des catécholamines de la MS.

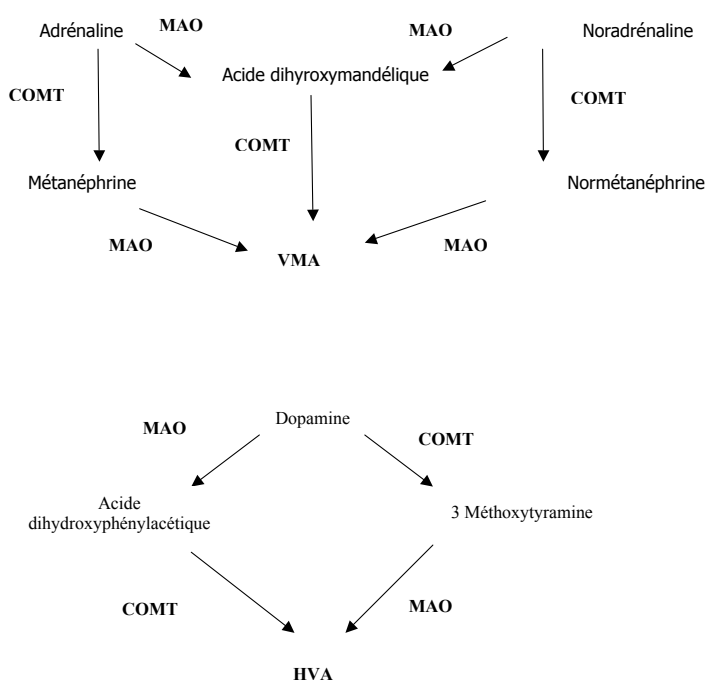


Figure 3 : Dégradation des catécholamines

VIII - EFFETS METABOLIQUES DES CATECHOLAMINES

Les catécholamines exercent leurs actions par l'intermédiaire des récepteurs membranaires adrénergiques (α et β) et dopaminergiques.

- Au niveau du foie, ces hormones activent la glycogénolyse et la néoglycogénèse à partir des dérivés des acides aminés: c'est un rôle hyperglycémiant. Elles inhibent la synthèse de glycogène par inhibition de la glycogène synthase.

- Au niveau du tissu adipeux, les catécholamines augmentent la dégradation des triglycérides par activation de la triglycéride lipase avec libération de glycérol et d'acides gras. Les acides gras gagnent le foie pour être oxydés.

- Au niveau du muscle squelettique, l'adrénaline augmente la glycogénolyse et la glycolyse avec production de lactates sans hyperglycémie, elle fournit de l'énergie au muscle qui se contracte.

IX- EXPLORATION BIOLOGIQUE DE LA MEDULLOSURRENALE

L'exploration biochimique du métabolisme des catécholamines est indiquée pour le diagnostic et la surveillance de deux tumeurs neuroendocrines : le phéochromocytome et le neuroblastome.

IX-1- DOSAGES URINAIRES

- Catécholamines: adrénaline, noradrénaline et dopamine

Les urines de 24 heures sont recueillies sur milieu acide pour éviter la dégradation des catécholamines et des catabolites et les mesures sont rapportées à la créatinine urinaire. Il faut exclure dans les 7 jours précédant le dosage tous les médicaments pouvant interférer avec le métabolisme des catécholamines (béta bloquants, méthyldopa et lévodopa, clonidine, antidépresseurs tricycliques...). Eviter toute prise exagérée de thé, café pouvant augmenter la libération des catécholamines ou d'aliments contenant des catécholamines (bananes, chocolat, prunes, noix, fruits secs, tomates, agrumes...)

IX.2. DOSAGES SANGUINS

- Noradrénaline, adrénaline, dopamine
- Dérivés méthoxylés : MN, NMN, 3MT

Les conditions de prélèvement sont strictes:

- Patient à jeun, détendu et calme, au repos depuis au moins 30 minutes
- Arrêter les traitements pouvant interférer avec le métabolisme des catécholamines au moins une semaine avant le dosage.
- Eviter thé, café, chocolat, banane, tomates, agrumes...
- Prélèvement sur tube hépariné ou sur EDTA

- Centrifugation et congélation rapide du plasma dans l'heure qui suit

- Autres dosages: chromogranine A et Neuron-specific enolase (NSE) marqueurs de tumeurs neuroendocrines.

X- STRATEGIE D'EXPLORATION

X.1. PHEOCHROMOCYTOME

Le phéochromocytome est une tumeur de l'adulte généralement bénigne (95% des cas), qui se développe le plus souvent au niveau de la médullosurrénale (cellules chromaffines), et qui sécrète des catécholamines en excès. Elle est d'origine médullosurrénalienne dans la majorité des cas mais peut être localisée au niveau des ganglions sympathiques.

Pour faire le diagnostic de cette tumeur les dosages biologiques à réaliser sont :

- Le dosage des métanéphrines dans les urines de 24 heures ou le dosage des métanéphrines plasmatiques (sensibilité et spécificité diagnostiques 100%)

- Eventuellement dosage des catécholamines plasmatiques ou urinaires (moins sensible : 80%)

- VMA urinaire : sensibilité 60%

En cas de suspicion d'une récurrence d'un phéochromocytome :

- Dosage de la chromogranine A : marqueur précoce de récurrence.

X.2. NEUROBLASTOME

Le neuroblastome est une tumeur maligne du système nerveux sympathique. Elle touche de l'enfant de moins de 5 ans. Le diagnostic biologique se fait par le dosage de la dopamine, HVA et VMA urinaires. La NSE permet le suivi des malades.

TESTS D'ÉVALUATION

Question 1

Les catécholamines possèdent tous :

- A- Un noyau catéchol
- B- Une chaîne latérale hydroxylée
- C- Une chaîne latérale aminée
- D- Une chaîne latérale méthylée
- E- Une chaîne latérale carboxylée

Réponse

Question 2

La monoamine oxydase (MAO) :

- A- Est une enzyme mitochondriale
- B- Nécessite la présence d'ions Zn^{++}
- C- Transforme la dopamine en acide dihydroxymandélique
- D- Catalyse la formation d'un aldéhyde qui est oxydé en acide carboxylique
- E- Catalyse la formation d'un aldéhyde qui est réduit en alcool

Réponse

Question 3 :

La Catéchol-O-Méthyl Transférase (COMT) :

- A- Est une enzyme ubiquitaire
- B- Nécessite la présence d'ion Zn^{++} pour son activité
- C- Catalyse la méthylation de la chaîne latérale des catécholamines
- D- Catalyse la transformation de l'adrénaline en VMA
- E- Catalyse la transformation de la dopamine en 3-méthoxytyramine

Réponse

Question 4 :

Les catécholamines :

- A- Sont des hormones peptidiques
- B- Possèdent des récepteurs membranaires
- C- Sont dégradées dans le foie
- D- Stimulent la synthèse de glycogène
- E- Sont éliminées dans les urines sous forme de VMA et d'HVA

Réponse

Question 5 :

Quelle est l'étape limitant la biosynthèse des catécholamines ?

Réponse

Question 6 :

Quel est le coenzyme intervenant dans la décarboxylation de la Dopa en Dopamine ?

Réponse

Question 7 :

La dégradation enzymatique des catécholamines :

a- Implique essentiellement deux enzymes : lesquelles ?

Réponse

b- Aboutit à la formation de dérivés méthoxylés ou méthoxyamines, préciser lesquels ?

Réponse

c- Aboutit à la formation d'un métabolite final commun à partir de l'adrénaline et de la noradrénaline : lequel ?

Réponse

d- Aboutit à la formation d'un métabolite final à partir de la dopamine : lequel ?

Réponse

Question 8 :

Citer le nom de l'enzyme qui intervient dans l'étape limitante de la biosynthèse des catécholamines par la médullosurrénale

Réponse

Quel est son coenzyme ?

Question 9 :

Citer les conditions de recueil des urines de 24 heures pour le dosage des catécholamines et de leurs métabolites.

Réponse

Question 10 :

Citer le nom de l'enzyme qui intervient dans la biosynthèse des catécholamines de la médullosurrénale et dont la localisation est intra granulaire

Réponse

Quel est son coenzyme ?

Question 11 :

Citer 3 situations associées à une stimulation de la libération des catécholamines par la médullosurrénale

Réponse

Question 12 :

Citer les effets métaboliques des catécholamines sur les tissus adipeux et musculaire

Réponse

LES HORMONES DE RÉGULATION DE LA GLYCÉMIE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Citer les hormones de régulation de la glycémie
- 2- Connaître la structure de ces hormones
- 3- Décrire la biosynthèse de l'insuline et du glucagon
- 4- Indiquer le mode de dégradation de l'insuline et du glucagon
- 5- Préciser le mécanisme d'action de l'insuline et du glucagon
- 6- Préciser les effets des hormones de régulation de la glycémie sur les métabolismes glucidique, protidique et lipidique

PLAN

I- INTRODUCTION

II- LE SYSTÈME HYPOGLYCÉMIANT : L'INSULINE

- 1- Structure
- 2- Biosynthèse
- 3- Régulation de la sécrétion
- 4- Transport sanguin et catabolisme
- 5- Mécanisme d'action
- 6- Effets métaboliques

II- LE SYSTÈME HYPERGLYCÉMIANT

- 1- Le glucagon
 - 1-1- Structure
 - 1-2- Biosynthèse
 - 1-3- Régulation de la sécrétion
 - 1-4- Mécanisme d'action
 - 1-5- Transport sanguin et catabolisme
 - 1-6- Effets métaboliques
- 2- Le cortisol
 - 2-1- Structure et biosynthèse
 - 2-2- Transport sanguin et dégradation
 - 2-3- Mécanisme d'action
 - 2-4- Effets métaboliques
- 3- L'hormone de croissance
 - 3-1- Structure et biosynthèse
 - 3-2- Transport sanguin
 - 3-3- Régulation de la sécrétion
 - 3-4- Effets métaboliques
- 4- L'adrénaline
 - 4-1- Structure et biosynthèse
 - 4-2- Dégradation
 - 4-3- Mécanisme d'action
 - 4-4- Effets métaboliques

I- INTRODUCTION

Le glucose joue un rôle capital dans le métabolisme énergétique de l'organisme. En effet, les cellules de l'organisme utilisent préférentiellement la glycolyse à cette fin. La circulation sanguine distribue les molécules de glucose aux différentes cellules selon les besoins spécifiques de chacune d'elles et alimente ainsi la glycolyse. Alors que les entrées et les sorties du glucose du plasma sont à chaque instant différentes, la glycémie varie dans des limites relativement étroites chez le sujet normal de 0,7 à 1,1 g/l (3,9 à 6,1 mmol/l).

L'hypoglycémie et l'hyperglycémie sont des états pathologiques qui peuvent être très dangereux pour la survie de l'individu s'ils se prolongent trop longtemps.

Une régulation précise et efficace de la glycémie afin de maintenir un apport énergétique constant à tous les organes, s'avère donc nécessaire.

Cette régulation fait appel aux tissus hépatiques et extra hépatiques d'une part et à plusieurs systèmes hormonaux d'autre part. Ces hormones sont des messagers primaires qui se fixent sur leurs récepteurs et activent, par l'intermédiaire de diverses cascades de transduction, les voies métaboliques impliquées dans la régulation de la glycémie (catabolisme et anabolisme). L'équilibre entre les voies métaboliques consommatrices et génératrices de glucose sanguin est assuré par deux systèmes endocriniens antagonistes. Le système hypoglycémiant représenté par l'insuline et le système hyperglycémiant représenté par tout un groupe d'hormones (glucagon, somatostatine, adrénaline, cortisol et hormone de croissance) faisant intervenir le pancréas, l'hypophyse, la corticosurrénale et la médullosurrénale.

II- LE SYSTÈME HYPOGLYCÉMIANT : L'INSULINE

L'insuline est l'hormone majeure du contrôle du métabolisme énergétique. Elle coordonne l'utilisation des substrats énergétiques. Ses effets sont anaboliques, favorisant les synthèses à savoir la glycogénogenèse, la lipogenèse et la synthèse des protéines

1- STRUCTURE DE L'INSULINE

L'insuline est un polypeptide de poids moléculaire d'environ 6 kDa. C'est un hétéro dimère constitué de deux chaînes polypeptidiques, la chaîne A et la chaîne B, reliées entre elles par deux ponts disulfures. Dans la plupart des espèces, la chaîne A comporte 21 acides aminés et la chaîne B en comporte 30. Un pont disulfure intracaténaire relie les acides aminés 6 et 11 de la chaîne A. La structure primaire de l'insuline humaine et celles de l'insuline porcine et de l'insuline bovine sont très proches. Les quelques modifications d'acides aminés ne changent pas l'activité biologique de la molécule d'insuline.

L'insuline existe sous trois formes principales :

- monomère : c'est la forme active de l'hormone et c'est sous cette forme que se présente la molécule d'insuline dans la gamme des concentrations physiologiques et à pH neutre.

- dimère : La molécule d'insuline peut se dimériser spontanément, par formation de liaisons H entre les extrémités C terminales des chaînes B
- hexamère (3 dimères + 2 atomes Zinc) : Les hexamères d'insuline forment des cristaux qui représentent la forme de stockage majeure de l'hormone dans les granules de sécrétion.

2- BIOSYNTHESE DE L'INSULINE (fig 1)

Le gène de l'insuline est situé sur le bras court du chromosome 11, à proximité du gène de l'insulin-like growth factor 2 (IGF-2). Ce gène contrôle la synthèse d'un pré-curseur de haut poids moléculaire, la pré-pro-insuline. La partie N-terminale de celle-ci comporte une séquence de 25 acides aminés, majoritairement hydrophobes, le peptide-signal, qui favorise le passage du peptide en formation dans la lumière du réticulum endoplasmique. Le peptide signal est alors clivé ce qui donne la molécule de pro-insuline.

Après son passage dans le réticulum endoplasmique, la pro-insuline est transportée dans le Golgi où s'effectue la conversion de la pro-insuline en insuline. La pro-insuline est clivée au niveau de l'extrémité C terminale en deux dipeptides (Arg 31-Arg 32 et Lys 64-Arg 65) par 2 endopeptidases : les proconvertases 2 et 3. Une carboxypeptidase hydrolyse ensuite les deux dipeptides pour libérer le peptide C et l'insuline. L'insuline et le peptide C contenus dans les mêmes vésicules sont sécrétés de façon équimolaire par exocytose.

Le peptide C ne possède aucune fonction physiologique ; la mesure de sa concentration plasmatique est une évaluation du potentiel sécréteur de la cellule.

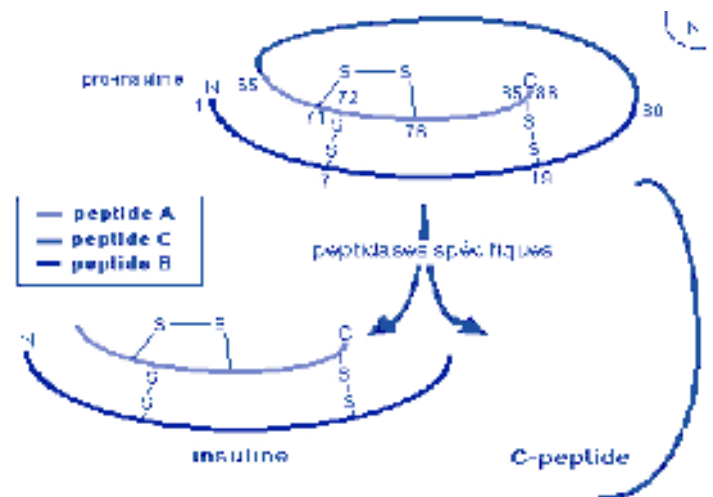


Figure 1 : Biosynthèse de l'insuline.

3- RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION D'INSULINE

La production de l'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas est étroitement coordonnée à celle du glucagon par les cellules α . La régulation du taux relatif de l'insuline et du glucagon contrôle l'aptitude du foie à maintenir l'approvisionnement en glucose des tissus périphériques. La production de l'insuline répond à une variété de stimuli à savoir le glucose, les acides aminés, les hormones gastro-intestinales et le glucagon.

- Le glucose sanguin filtre à travers le capillaire dans la lymphe interstitielle où baignent les cellules β des

îlots de Langerhans. La concentration de glucose autour des cellules β est donc la même que dans le sang. La cellule importe le glucose par un transporteur non saturable GLUT2. Le métabolisme du glucose dans la cellule β augmente le rapport ATP/ADP. Cela induit la fermeture d'un canal potassique et l'ouverture des canaux calciques et déclenche l'exocytose des vésicules contenant de l'insuline.

La sécrétion d'insuline en réponse à une élévation soudaine et soutenue de la concentration extracellulaire de glucose revêt un aspect biphasique : élévation immédiate atteignant un premier pic en quelques minutes suivi d'une diminution malgré la persistance du stimulus, puis d'une remontée plus lente pour atteindre un niveau supérieur de sécrétion (fig 2).

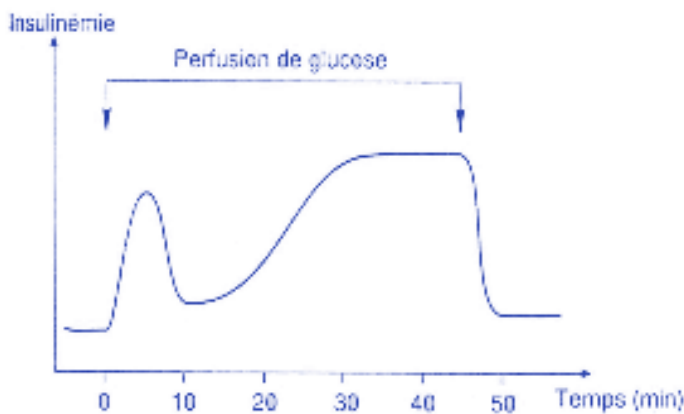


Figure 2 : Sécrétion d'insuline en réponse à une élévation soudaine de la glycémie

- Les acides aminés, résultant de l'hydrolyse des protéines d'un repas, entraînent une sécrétion accrue de l'insuline. L'acide aminé qui se comporte comme le stimulus le plus efficace est l'arginine.
- Les hormones gastro-intestinales (sécrétine, cholécystokinine...) déclenchent à la suite d'un repas la sécrétion de l'insuline avant l'effet de l'élévation sanguine en glucose. Ceci permet d'expliquer la sécrétion d'insuline plus importante pour une même quantité de glucose administrée par voie orale que par voie veineuse.
- Le système nerveux sympathique : Les agonistes β adrénergiques la stimule alors que les agonistes α_2 adrénergiques l'inhibent. Étant donné la prédominance des récepteurs α_2 , l'effet global est inhibiteur.
- Le système nerveux parasympathique : l'odeur, la vue des aliments... active le système nerveux parasympathique : c'est la phase céphalique de l'insulinosécrétion.
- Le glucagon stimule la sécrétion d'insuline
- La somatostatine libérée par les cellules D du pancréas inhibe la sécrétion de l'insuline. Son effet s'exerce par voie paracrine.

4- TRANSPORT SANGUIN ET CATABOLISME

L'insuline circule sous forme libre dans le plasma à une concentration de 10 à 15 mU/ml chez le sujet à jeun. La demi-vie de l'insuline est courte (5 mn). Son catabolisme est essentiellement hépatique sous

l'action d'une glutathion insuline transhydrogénase qui coupe les ponts disulfures. Les chaînes A et B libérées sont dégradées par des protéases locales. Le catabolisme rénal est faible, avec une réabsorption proximale presque entière et une dégradation tubulaire. Il existe une insulinurie physiologique.

5- MÉCANISME D'ACTION

L'action de l'insuline commence quand l'hormone se lie à un récepteur glycoprotéique spécifique à la surface de la cellule cible. Le récepteur de l'insuline appartient à la superfamille des récepteurs à tyrosine kinase, ainsi dénommée parce que la partie intracellulaire comporte un module enzymatique qui phosphoryle les chaînes latérales tyrosines de divers substrats intracellulaires, déclenchant les cascades de signalisation. Le récepteur de l'insuline est un hétérodimère formé de deux sous-unités α extracellulaires et deux sous-unités β transmembranaires, liées par des ponts disulfures.

La fixation de l'insuline à la sous-unité α du récepteur déclenche un changement de conformation des sous-unités α . Ce changement se transmet aux sous-unités β ce qui va entraîner le rapprochement de leurs domaines cytoplasmiques et déclencher la phosphorylation réciproque des sous-unités β sur des résidus de tyrosine aboutissant à l'autophosphorylation de la sous-unité β sur trois domaines contenant des résidus tyrosine. La sous-unité β ainsi activée est capable de phosphoryler des protéines intracellulaires sur des résidus tyrosine et de transmettre le message hormonal par une cascade de réactions de phosphorylation/déphosphorylation.

6- EFFETS MÉTABOLIQUES DE L'INSULINE

Ces effets sont très importants sur trois tissus : le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux.

6-1- Effets sur le métabolisme glucidique

a- Effets stimulants

- la captation du glucose : Le glucose passe librement dans les cellules hépatiques, les hématies et les neurones sans l'intervention de l'insuline, ce sont des organes non insulino-dépendants. Dans les autres tissus, les muscles et le tissu adipeux il y a stimulation de la translocation du transporteur du glucose à la surface cellulaire (GLUT4) ce qui a pour résultat l'augmentation du passage du glucose vers l'intérieur de la cellule. Au niveau du foie, l'insuline n'agit pas directement sur les GLUT2. Cependant, elle favorise la pénétration indirectement en activant la glucokinase et en inhibant la glucose -6-phosphatase. Il en résulte une diminution du taux de glucose sanguin d'où l'effet hypoglycémiant de l'insuline qui dépend en outre de modifications portant sur un bon nombre de réactions métaboliques.
- Stimulation de la synthèse du glycogène à partir du glucose dans le foie : l'enzyme clé de cette synthèse est la glycogène-synthase. L'insuline stimule l'activité enzymatique de la glycogène synthase.
- Activation de la glycolyse : au niveau de la cellule musculaire et adipeuse, l'insuline stimule la glycolyse à court terme en augmentant la quantité de glucose intracellulaire et en augmentant à plus long terme la synthèse des enzymes de la glycolyse à savoir hexoki-

nase, phosphofructokinase et la pyruvate kinase. Elle active la pyruvate déshydrogénase permettant ainsi la transformation du pyruvate en acétyl CoA et diminuant la production de lactates.

b- Effets inhibiteurs

- Inhibition de la glycogénolyse au niveau du foie et du muscle : l'insuline inhibe la glycogène- phosphorylase.
- Réduction de la néoglucogenèse : Au niveau du foie, l'insuline inhibe l'action néoglucogénique du glucagon. À plus long terme, elle inhibe la synthèse des enzymes de la néoglucogenèse (glucose -6-phosphatase, fructose 1-6 diphosphatase et phosphoénolpyruvate carboxykinase). Au niveau des cellules musculaires et adipeuses, l'insuline diminue la quantité de substrats disponibles.

6-2- Effets sur le métabolisme lipidique

a- Stimulation de la lipogenèse au niveau du tissu adipeux

L'insuline augmente la disponibilité en acides gras intracellulaire par

- une captation accrue des acides gras circulants grâce à une activation de la lipoprotéine lipase des cellules endothéliales et des adipocytes qui hydrolysent les lipoprotéines riches en triglycérides au contact de l'adipocyte (chylomicrons, VLDL)
- une activation de la pyruvate déshydrogénase favorisant ainsi le cycle de Krebs. L'excès de citrate résultant est acheminé vers la synthèse des acides gras. À ce niveau l'insuline active l'acétylCoA carboxylase stimulant ainsi la biosynthèse des acides gras.
- une activation de la voie des pentoses phosphates qui rend disponible le NADPH nécessaire à la synthèse des acides gras

L'insuline stimule le transport intracellulaire du glucose et augmente donc la disponibilité en α glycérol phosphate, ce qui se traduit par une stimulation de la réestérification des acides gras, les triglycérides synthétisés sont stockés dans les cellules adipeuses.

b- Diminution de la lipolyse

Dans le tissu adipeux, l'insuline inhibe l'action de la lipase hormono-sensible favorisant le stockage des graisses dans les adipocytes et réduisant le déversement d'acides gras libres dans la circulation.

6-3- Effets sur le métabolisme des protides

L'insuline a un effet anabolisant protidique qui est le fait :

- d'une captation accrue des acides aminés au niveau des cellules musculaires et hépatiques
- d'une augmentation de la synthèse des protéines en particulier musculaires
- d'un effet inhibiteur sur les enzymes du catabolisme cellulaire des protéines

III- LE SYSTÈME HYPERGLYCÉMIANT

Il comporte quatre hormones dont l'action est de favoriser la production hépatique du glucose. L'adrénaline et le glucagon agissent d'une façon synergique pour produire une hyperglycémie immédiate et importante. Le cortisol et l'hormone de croissance sont des hormones hyperglycémiantes à long terme.

1- LE GLUCAGON

1-1- Structure

Le glucagon est une hormone polypeptidique de poids moléculaire d'environ 3 KD, constitué d'une seule chaîne de 29 acides aminés, synthétisée par les cellules α des îlots de Langerhans du pancréas. Il n'est produit par ces cellules que lorsque le taux de glucose dans le sang est au-dessous de 0,65 g/l.

Contrairement à l'insuline, la séquence peptidique est la même chez tous les mammifères.

1-2- Biosynthèse

Le glucagon provient d'un précurseur : le pré-pro-glucagon qui comporte 179 résidus d'acides aminés. La séquence signal de 20 résidus est clivée d'abord, puis des protéinases spécifiques séparent des peptides hormonaux distincts, de façon différente selon les cellules formatrices :

- glicentine et oxyntomoduline sont libérées par les cellules intestinales, la protéolyse limitée de la glicentine libère aussi le peptide GRPP qui a les mêmes propriétés physiologiques que cette dernière.
- le glucagon formé en quantité prédominante dans les cellules α des îlots de Langerhans accompagné par le peptide GLP1 (glucagon like peptide)
- Le miniglucagon dérive du glucagon par protéolyse. Il correspond aux 11 résidus C-terminaux du glucagon. Le proglucagon est stocké dans des granulations de sécrétion et n'est clivé en peptides actifs qu'au moment de la stimulation.

1-3- Régulation de la sécrétion du glucagon

Les cellules α répondent à des stimuli variés :

- L'abaissement du taux de glucose plasmatique est le premier stimulus pour la sécrétion du glucagon.
- Après un repas riche en protéines, les acides aminés issus de leur hydrolyse stimulent à la fois la sécrétion du glucagon et celle de l'insuline.
- L'adrénaline et la noradrénaline activent la sécrétion du glucagon pendant le stress et les traumatismes.

La sécrétion du glucagon est inhibée par une forte concentration du glucose dans le sang et par l'insuline après un repas riche en glucides.

1-4- Mécanisme d'action

Les principales cellules cibles du glucagon sont les cellules hépatiques, adipeuses et les cellules β des îlots de Langerhans. La fixation du glucagon sur son récepteur membranaire spécifique déclenche, par l'intermédiaire d'une protéine **Gas**, la formation d'AMPc et par celui d'une protéine **Gai**, la libération d'inositol-trisphosphate et de l'ion Ca^{++} .

1-5- Transport sanguin et catabolisme

La demi-vie du glucagon est de 3 à 6 mn. La majeure partie du pool circulant de cette hormone est détruite par les hépatocytes après internalisation du couple hormone-récepteur.

Les cellules tubulaires rénales détruisent les molécules restantes par protéolyse. C'est la raison pour laquelle l'insuffisance rénale ou hépatique prolonge la demi-vie du glucagon.

1-6- Effets métaboliques

a- Effets sur le foie

L'AMPc dans les cellules hépatiques, active une cascade de protéines-kinases phosphorylant une douzaine de protéines enzymatiques afin de les rendre actives et d'autres pour les inactiver

- Stimulation de la glycogénolyse : le glucagon entraîne une phosphorylation de la glycogène synthétase et de la phosphorylase kinase. Cette phosphorylation inhibe la 1^{re} enzyme et active la seconde entraînant une inhibition de la glycogénogenèse et une stimulation la glycogénolyse.

- Stimulation de la néoglucogenèse : le glucagon stimule la néoglucogenèse hépatique à partir du lactate, du pyruvate et des acides aminés glucoformateurs, l'alanine en particulier. Le glucagon stimule la phosphoénol-pyruvate carboxykinase et inhibe la pyruvate kinase. Il s'ensuit que le phosphoénol-pyruvate accumulé est acheminé vers la voie de la néoglucogenèse.

Le glucagon stimule d'autre part la néoglucogenèse en diminuant la concentration en fructose -2,6-bis-phosphate activateur de la glycolyse par activation de la fructose -2,6-bis- phosphate phosphatase. La phosphofructokinase est inhibée par l'abaissement du taux de fructose -2,6-bis- phosphate, ce qui ralentit la glycolyse. D'autres enzymes sont aussi phosphorylées par les systèmes dépendant de l'AMPc, la fructose -1,6-bisphosphatase et la fructose-6-phosphate -1-kinase.

Toutes ces actions tendent à augmenter le taux de glucose des cellules hépatiques, donc à alimenter le sang en glucose, c'est-à-dire à accroître la glycémie.

- Stimulation de la transcription et de la traduction d'enzymes : Le glucagon relayé par le second messenger APMc, stimule la transcription et la traduction des mêmes enzymes hépatiques activées directement par le glucagon. L'effet direct se produit en quelques minutes, tandis que l'effet sur la transcription ne débute qu'environ une demi-heure après le début de la stimulation.

b- Effets sur les cellules adipeuses

L'effet principal du glucagon consiste à l'activation de la triglycéride lipase, qui hydrolyse les triglycérides en glycérol et acides gras. Ces derniers sortent des cellules adipeuses et sont utilisés par le foie. Dans d'autres types cellulaires l'HMGCoA réductase, première étape de la biosynthèse de cholestérol est inhibée par le glucagon.

c- Effets sur les cellules des îlots de Langerhans

La fixation du glucagon sur les récepteurs des cellules β des îlots de Langerhans précède l'élévation de la glycémie et provoque la formation d'AMPc dans ces cellules. Celui-ci déclenche la sécrétion d'insuline. Ainsi le glucagon provoque simultanément la sortie de glucose hors du foie et la stimulation de la sécrétion d'insuline, hormone destinée à faire entrer le glucose dans les organes périphériques. L'action des deux hormones à l'échelle de l'organisme entier est harmonieusement couplée, de manière à stimuler l'utilisation périphérique de glucose à partir de ses réserves hépatiques.

2- LE CORTISOL

2-1- Structure et biosynthèse

Le cortisol est une hormone stéroïde synthétisée à partir du cholestérol au niveau du cortex de la glande surrénale. Son excrétion est sous la dépendance de l'ACTH hypophysaire. La conversion du cholestérol en pregnénolone est l'étape limitante de la biosynthèse du cortisol ; cette conversion est stimulée par l'ACTH. La biosynthèse du cortisol à partir de la pregnénolone fait intervenir une réductase/isomérase spécifique et trois hydroxylases différentes.

2-2- Transport sanguin et dégradation

La majorité du cortisol plasmatique (environ 80 %) circule sous forme faiblement liée à une α globuline spécifique : la CBG (Corticosteroid Binding Globulin) encore appelée transcortine, 10 % du cortisol sont transportés par l'albumine alors que les 10 % restants se trouvent sous forme libre. C'est cette dernière forme qui constitue la forme physiologiquement active.

Le cortisol est inactivé dans le foie, où il subit une série de réductions catalysées par des déshydrogénases. Les dérivés réduits sont conjugués, au niveau du foie, à l'acide glucuronique ou au sulfate grâce à des transférases spécifiques. Les métabolites conjugués sont déversés dans la bile. La majeure partie est réabsorbée au niveau de l'intestin et éliminée par les reins. Une partie du cortisol est excrétée dans les urines sans transformation.

2-3- Mécanisme d'action

Le cortisol agit au niveau des cellules cibles en se fixant sur un récepteur nucléaire

2-4- Effets métaboliques

- Au niveau du foie, le cortisol stimule la néoglucogenèse, en activant d'une part deux enzymes clés, la glucose phosphatase et la phosphoénol pyruvate carboxykinase et en augmentant d'autre part, l'afflux de substrats néoglucogéniques au niveau du foie. Il stimule la synthèse de glycogène et il inhibe sa dégradation. Il stimule la synthèse de glucagon, principale hormone hyperglycémiant.

- Au niveau des cellules musculaires et adipeuses, le cortisol diminue la captation et l'utilisation du glucose. Il inhibe l'incorporation des acides aminés dans les cellules périphériques ce qui favorise leur afflux vers le foie où ils seront destinés à la néoglucogenèse.

- Au niveau du tissu adipeux, le cortisol stimule la lipolyse. La concentration sanguine des acides gras libres augmente. Ces AGL vont gagner le foie pour servir comme substrat pour la néoglucogenèse.

3- L'HORMONE DE CROISSANCE : GH

L'hormone de croissance ou somatotropine, est une hormone sécrétée par les cellules somatotropes de la partie antérieure de l'hypophyse, qui stimule la croissance et la reproduction cellulaire.

3-1- Structure et biosynthèse

La GH est formée par une seule chaîne polypeptidique de 191 acides aminés. Elle possède deux ponts disulfures. Son poids moléculaire est de 22 000 daltons. Sa synthèse

se fait au niveau des cellules somatotropes de l'hypophyse antérieure. La sécrétion de l'hormone de croissance est pulsatile :

- Il y a des pics lors des phases de sommeil lent profond, où la concentration monte à 12 ng/ml environ chez l'adulte.
- Il existe aussi des pics de jour spontanés ou favorisés par différents stimulus : stress, effort physique, hypoglycémie, froid, traumatisme chirurgical...

3-2- Transport sanguin

La GH circule dans le sang sous forme libre et liée. La concentration plasmatique basale est faible chez l'adulte (1 à 4 ng/ml), plus élevée chez l'enfant (environ 10 ng/ml) et le nouveau-né (de 30 à 70 ng/ml).

3-3- Régulation de la sécrétion

La régulation de cette sécrétion est assurée par des hormones hypothalamiques. La somatolibérine ou GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) stimule la sécrétion de GH et la somatostatine ou GHIH (Growth Hormone Inhibiting Hormone) l'inhibe. La somatolibérine est stimulée par l'hypoglycémie, le sommeil profond, le stress et l'exercice. La sécrétion pulsatile de GH est due à l'alternance de sécrétion de GHRH et GHIH. Il existe également un rétrocontrôle négatif par la GH sur ces hormones hypothalamiques. On observe notamment une diminution de sécrétion avec l'âge.

3-4- Effets métaboliques

Comme la plupart des hormones peptidiques, l'hormone de croissance agit en se fixant sur un récepteur spécifique à la surface des membranes plasmiques. Les effets de l'hormone de croissance sont de type anabolique et touchent tous les métabolismes :

- Métabolisme des glucides : la GH stimule la glycogénolyse hépatique et s'oppose à l'utilisation cellulaire du glucose à des fins énergétiques. Elle élève la glycémie (action « diabétogène »)
- Métabolisme lipidique : elle stimule la lipolyse et augmente la quantité d'acides gras libres dans le plasma (utilisés à des fins énergétiques).
- Métabolisme protéique : l'hormone de croissance est nécessaire pour la croissance normale et la synthèse des protéines. Elle agit à divers niveaux du métabolisme des acides aminés, en positivant le bilan azoté : augmentation du transport des AA à travers la membrane cellulaire et de la synthèse protéique dans les cellules musculaires, diminution de la quantité d'AA libres dans le plasma, diminution du catabolisme des AA.

4- L'ADRÉNALINE

L'adrénaline est une hormone appartenant à la famille des catécholamines. Elle est sécrétée par le système nerveux sympathique et par les cellules chromaffines de la médullosurrénale.

4-1- Structure et biosynthèse

L'adrénaline est formée d'un noyau catéchol et d'une chaîne latérale aminée. Sa biosynthèse se fait à partir de la tyrosine (voir cours hormones de la médullosurrénale).

4-2- Dégradation

L'adrénaline a une brève durée d'action (de l'ordre de 2 minutes), car elle est rapidement dégradée par deux enzymes, la catéchol-oxy méthyltransférase (COMT) et la monoamine-oxydase (MAO).

4-3- Mécanisme d'action

Les cellules cibles de l'adrénaline sont les hépatocytes et les cellules musculaires. Le mécanisme d'action de ces deux hormones est le même que celui du glucagon sauf qu'elles possèdent leurs récepteurs spécifiques différents de celui du glucagon.

4-4- Effets métaboliques

- Au niveau du foie, l'adrénaline stimule la glycogénolyse et la néoglucogenèse, avec une inhibition de la glycogénosynthèse
- Au niveau du muscle, l'adrénaline augmente la glycogénolyse.
- Au niveau du tissu adipeux l'adrénaline entraîne l'hydrolyse des triacylglycérols en activant la triglycéride lipase.

LES HORMONES DE RÉGULATION DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Décrire le métabolisme du calcium et du phosphore.
- 2- Citer les différentes hormones impliquées dans la régulation du métabolisme phosphocalcique, ainsi que leur lieu de production.
- 3- Connaître la nature biochimique et les particularités structurales de ces hormones.
- 4- Décrire les étapes de la biosynthèse de chacune de ces hormones.
- 5- Indiquer, quand il y a lieu, les voies de dégradation de ces hormones.
- 6- Connaître leurs tissus cibles et leur mécanisme d'action au niveau cellulaire.
- 7- Saisir les interrelations de ces différentes hormones dans la régulation du métabolisme phosphocalcique
- 8- Citer les principaux paramètres biochimiques utilisés pour l'exploration des troubles du métabolisme phospho-calciques et décrire leurs indications.

PLAN

1. INTRODUCTION

2. RAPPEL MÉTABOLIQUE

2.1. LE CALCIUM

- a. Apports et absorption du calcium
- b. Répartition du calcium dans l'organisme
- c. Élimination du calcium

2.2. LE PHOSPHORE

- a. Apports et absorption du phosphore
- b. Répartition dans l'organisme
- c. Élimination du phosphore

3. LES HORMONES DE RÉGULATION DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

3.1. LA PARATHORMONE

3.1.1. STRUCTURE ET BIOSYNTHÈSE

3.1.2. MÉTABOLISME

- a. Au niveau de la cellule parathyroïdienne
- b. Au niveau du foie
- c. Au niveau du rein

3.1.3. ACTIONS BIOLOGIQUES

- a. Action au niveau de l'os
- b. Action au niveau du rein
- c. Action au niveau du tube digestif

3.1.4. MÉCANISME D'ACTION

3.1.5. RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION

3.2. LA CALCITONINE

3.2.1. STRUCTURE ET BIOSYNTHÈSE

3.2.2. MÉTABOLISME

3.2.3. ACTIONS BIOLOGIQUES

- a. Action au niveau de l'os
- b. Action au niveau du rein
- c. Action au niveau du tube digestif

3.2.4. MÉCANISME D'ACTION

3.2.5. RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION

3.3. LA VITAMINE D

3.3.1. BIOSYNTHESE ET METABOLISME

3.3.2. ACTIONS BIOLOGIQUES

- a. Action au niveau de l'intestin
- b. Action au niveau de l'os
- c. Action au niveau du rein

3.3.3. MÉCANISME D'ACTION

3.3.4. RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION

4. EXPLORATION BIOCHIMIQUE DE L'ÉQUILIBRE PHOSPHOCALCIQUE

4.1. BILAN DE BASE

4.2. EXPLORATIONS COMPLÉMENTAIRES

1. INTRODUCTION

Le rôle le plus évident du calcium (Ca) et du phosphore (Pi) est de constituer l'essentiel de la charge minérale du squelette. Mais ces deux éléments possèdent d'autres rôles à tous les niveaux : intracellulaire, membranaire et extracellulaire. Au besoin, l'organisme n'hésite pas à les puiser dans le squelette pour réguler leurs concentrations sanguines.

C'est ainsi que le calcium sous forme ionisée intervient dans l'excitabilité neuromusculaire, le fonctionnement de nombreux systèmes enzymatiques et transports membranaires, la coagulation du sang et l'action de certaines hormones comme second messager. Le phosphore intervient dans certains processus de régulation enzymatique, dans la composition de substances organiques indispensables et la mise en réserve de l'énergie sous forme d'ATP.

En raison de l'importance vitale de ces ions, il existe un contrôle hormonal étroit de leurs concentrations sanguines en particulier de la calcémie ionisée. La régulation du métabolisme phosphocalcique fait intervenir trois sites : le tube digestif, l'os, et le rein au niveau desquels peuvent intervenir trois hormones : la parathormone (PTH), la calcitonine et la vitamine D.

2. RAPPEL MÉTABOLIQUE

2.1. LE CALCIUM

a. Apports et absorption du calcium

- Le calcium est apporté par l'alimentation par l'intermédiaire de dérivés laitiers. Les besoins sont évalués en moyenne à 1 g/j chez l'adulte.
- L'absorption du calcium se fait selon 2 mécanismes passif et actif. Elle intéresse 30 à 60 % du calcium ingéré.
 - *L'absorption passive s'effectue tout le long du grêle. Elle dépend des concentrations relatives de calcium entre la lumière intestinale et celle du plasma.
- L'absorption active a lieu surtout dans le duodénum et le jéjunum proximal. Elle se fait par l'intermédiaire du canal calcium TRPV6 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 6) exprimé au niveau de la bordure en brosse luminale de l'entérocyte. Le calcium entrant dans la cellule se lie à une protéine, la calcium binding protéine (CaBP) appelée aussi calbindine 9 K qui le transporte vers le pôle basolatéral. Le calcium quitte l'entérocyte via un échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ (3 Na^+ sont échangés contre 1 Ca^{++}) ou via une Ca ATPase.

b. Répartition du calcium dans l'organisme

b.1. Compartiment osseux

Le tissu osseux renferme plus de 99 % du calcium total de l'organisme. Ce calcium déposé dans la matrice osseuse lors du processus de minéralisation existe sous forme de cristaux d'hydroxyapatite (85 %) et sous forme de carbonate de calcium (15 %).

b.2. Compartiment intracellulaire

La majeure partie du calcium intracellulaire se trouve dans les organites intracellulaires, mitochondrie et réticulum endoplasmique, réalisant les pools calciques intracellulaires.

b.3. Compartiment extracellulaire

Le calcium extracellulaire représente 0,1 % du calcium total de l'organisme. Le calcium plasmatique se trouve sous 3 formes :

- Une forme liée aux protéines (40 %), en majorité à l'albumine.
- Une forme libre (50 %) : c'est le calcium ionisé qui constitue le calcium physiologiquement actif et qui subit la régulation hormonale.
- Une forme complexée à des anions (10 %).

c. Élimination du calcium

L'élimination du calcium est fécale et urinaire. L'élimination fécale est constituée du calcium alimentaire qui n'a pas été absorbé, augmenté du calcium contenu dans les différents sucs digestifs. Pour l'élimination urinaire, seul le calcium ultra filtrable filtre à travers le glomérule rénal et environ 95 % sont réabsorbés dans les tubules rénaux. La majeure partie (50 à 60 %) du calcium filtré est réabsorbée dans le segment proximal du néphron par deux mécanismes passif et actif. La réabsorption active fait intervenir des canaux calciques, permettant la pénétration de calcium au niveau de la membrane apicale, un échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ et une Ca^{++} -ATPase permettant la sortie du calcium au niveau de la membrane basolatérale. La branche ascendante large intervient pour 20 % dans la réabsorption tubulaire du calcium. Cette réabsorption serait à la fois passive et active. Le tube contourné distal est responsable de la réabsorption de 10 % du calcium filtré. L'absorption calcique à ce niveau est exclusivement active. Elle est soumise à une régulation hormonale étroite.

La réabsorption calcique dans le tube collecteur est modeste, 1 à 3 % du calcium filtré, selon un flux passif, sans régulation hormonale.

2.2. LE PHOSPHORE

a. Apports et absorption du phosphore

Le phosphore est apporté par l'alimentation (lait, viande, œufs, céréales...). Les besoins chez un adulte sont de 1 g/j. 60 à 80 % du phosphore ingéré sont absorbés. L'absorption se fait essentiellement au niveau du jéjunum et de l'iléon selon deux mécanismes, passif et actif.

- Le mécanisme passif ne dépend que des concentrations relatives de phosphore entre la lumière intestinale et celle du plasma.
- Le mécanisme actif fait intervenir un système de co-transport sodium/phosphore au niveau du pôle apical de la cellule intestinale. Au niveau du pôle basal, le phosphore quitte l'entérocyte par diffusion passive.

b. Répartition dans l'organisme

Environ 85 à 90 % du phosphore de l'organisme sont intégrés dans le tissu osseux et jouent un rôle structural en association avec le calcium sous forme de cristaux d'hydroxyapatite ; 10 à 15 % sont contenus dans les cellules des tissus mous et 1 % dans les liquides extracellulaires. Dans le plasma, le phosphore existe sous deux formes, organique et minérale (inorganique). Le phosphore organique est représenté par les phospholipides et les esters phosphoriques (ATP, ADP...). Le phosphore minéral, au pH sanguin physiologique existe sous forme divalente (80 %) = HPO_4^{2-} et sous forme monovalente

(20 %) = $H_2PO_4^-$. C'est le phosphore minéral qui est dosé sous le nom de phosphorémie. 10 % du phosphore inorganique sont liés aux protéines, donc environ 90 % du phosphore minéral sont ultra filtrables.

c. Élimination du phosphore

L'élimination du phosphore est essentiellement urinaire, par filtration glomérulaire et réabsorption tubulaire proximale, limitée par une réabsorption maximale ou T_m phosphate. Elle comporte une entrée du P_i par le pôle apical des cellules tubulaires par un mécanisme de cotransport Na^+/P_i , un transfert transcellulaire et une sortie par la membrane basolatérale par diffusion passive.

L'élimination fécale est constituée du phosphore non absorbé, augmenté du phosphore contenu dans les sucs digestifs.

3. LES HORMONES DE RÉGULATION DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

3.1. LA PARATHORMONE

C'est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules principales des glandes parathyroïdes. Elle représente l'hormone régulatrice essentielle du métabolisme phosphocalcique

3.1.1. STRUCTURE ET BIOSYNTHÈSE

La parathormone native correspond à un polypeptide monocaténaire de 84 acides aminés (AA) de PM 9500d et dont l'activité biologique est portée par les 34 premiers acides aminés.

La parathormone (PTH) est synthétisée sous la forme d'un précurseur : la prépro parathormone de 115 AA. Ce précurseur passe dans le réticulum endoplasmique où il subit l'action d'une enzyme protéolytique spécifique qui détachera une première séquence de 25 AA N-terminaux pour donner la pro parathormone (pro PTH), qui a encore une extension N-terminale de 6 résidus d'AA en plus de la séquence hormonale. La pro PTH passe dans l'appareil de Golgi où elle subit une deuxième protéolyse qui détache les 6 résidus supplémentaires.

Libérée de l'appareil de Golgi, la PTH peut avoir plusieurs destinées :

- Stockage dans des granules de sécrétion
- Dégénération
- Sécrétion immédiate

3.1.2. MÉTABOLISME DE LA PTH

a. Au niveau de la cellule parathyroïdienne

Une grande partie de la PTH nouvellement synthétisée est dégradée par digestion protéolytique dans la cellule parathyroïdienne elle-même. Cette dégradation génère des fragments NH_2 terminaux (PTH1-36, PTH1-34) et des fragments $COOH$ terminaux (PTH37-84, PTH 35-84). Les fragments NH_2 terminaux peuvent encore être dégradés en di et tripeptides. Ces différentes formes moléculaires sont sécrétées dans le sang où on retrouve :

- L'hormone intacte, la PTH 1-84.
- Des fragments NH_2 terminaux.
- Des fragments carboxy terminaux.

b. Au niveau du foie

La PTH1-84 intacte ayant échappé au catabolisme parathyroïdien, subit un métabolisme au niveau des cellules de Küpffer du foie où elle est hydrolysée en fragments NH_2 terminaux et carboxy terminaux.

c. Au niveau du rein

Les fragments carboxy terminaux provenant de la dégradation parathyroïdienne ou hépatique de la PTH1-84 sont excrétés au niveau du rein.

La demi-vie des fragments carboxy terminaux est très longue, par contre la demi-vie des fragments NH_2 terminaux est plus courte.

L'importance quantitative de chaque forme circulante est fonction de la calcémie. C'est ainsi qu'on détecte davantage de formes biologiquement actives lorsque la calcémie est basse.

3.1.3. ACTIONS BIOLOGIQUES

La PTH est, par excellence, l'hormone de la normocalcémie. Toutes ses actions tendent à accroître les mouvements des ions Ca^{++} vers le liquide extracellulaire, afin de maintenir une calcémie stable.

Elle agit sur l'os, le rein et indirectement sur l'intestin.

a. Action au niveau de l'os

La PTH stimule la résorption osseuse induisant un flux de calcium et de phosphore de l'os vers le sang, en effet elle :

- stimule la différenciation et l'activité des ostéoclastes matures. L'effet de la PTH sur l'ostéoclaste est indirect et se traduit via l'ostéoblaste qui, après stimulation par la PTH produit des facteurs de croissance activateurs des ostéoclastes. L'os est alors résorbé sous l'effet des enzymes lysosomiaux libérés par ces derniers.
- augmente l'activité ostéolytique des ostéocytes qui sécrètent une collagénase qui dégrade le collagène osseux. Les cristaux de phosphate tricalcique ancrés sur les fibres de collagène sont ainsi plus facilement détruits.

b. Action au niveau du rein

Elle augmente la réabsorption tubulaire du calcium en augmentant son transport actif. Le tube contourné distal constitue le site principal de régulation. La PTH stimule l'entrée apicale de calcium par l'activation des canaux calciques ; elle stimule l'échangeur Na^+/Ca^{++} des membranes basolatérales et augmente l'affinité pour la Ca^{++} -ATPase des tubules distaux.

La PTH est le principal facteur de régulation de la réabsorption tubulaire des phosphates. Elle augmente l'élimination du phosphore urinaire en inhibant sa réabsorption par diminution de l'efficacité du co-transport Na^+/P_i au niveau proximal.

La PTH augmente l'activité de la 1α hydroxylase rénale d'où augmentation de synthèse du calcitriol.

c. Action au niveau du tube digestif

Elle augmente indirectement l'absorption du calcium en stimulant la synthèse rénale de calcitriol.

3.1.4. MÉCANISME D'ACTION DE LA PTH

Les actions de la PTH nécessitent sa liaison, par son extrémité N-terminale, à un récepteur spécifique (figure 1). Il s'agit d'une protéine appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. La stimulation de ce récepteur dans les cellules cibles, entraîne l'activation

de plusieurs voies effectrices de la signalisation intracellulaire, la voie de l'adénylate cyclase et de la phospholipase C.

L'activation de l'adénylate cyclase induit la formation d'AMPc responsable d'une série de phosphorylations, modulant ainsi diverses activités enzymatiques.

La phospholipase C activée, agit sur un phospholipide membranaire, le phosphatidyl inositol pour donner le diacylglycérol et l'inositol triphosphate. Ce dernier se fixe sur certains organites intracellulaires et permet l'ouverture de canaux calciques d'où l'augmentation du calcium intracellulaire qui active une série de protéines calcium dépendantes.

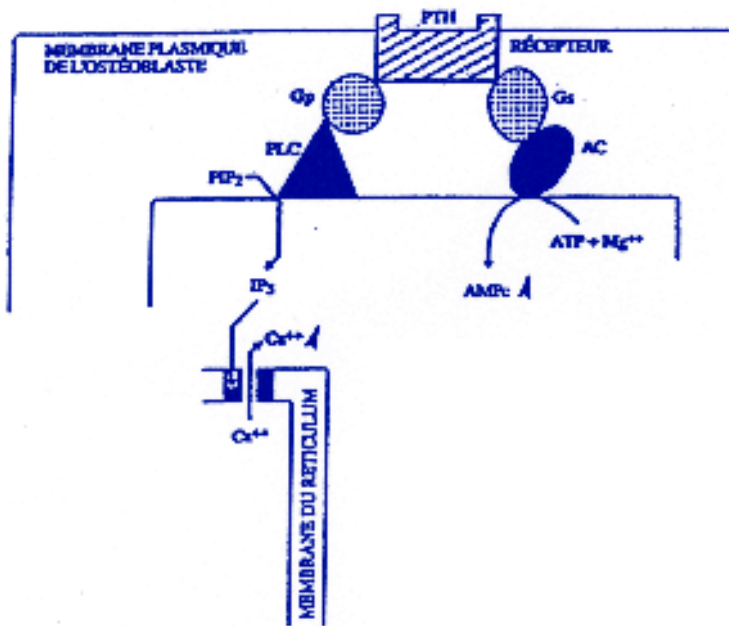


Fig. 1. Mécanisme d'action de la PTH au niveau de l'ostéoblaste

3.1.5. RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION

- La calcémie ionisée est le déterminant majeur de la sécrétion de PTH. Toute diminution du calcium ionisé stimule la sécrétion hormonale et inversement.

Les cellules parathyroïdiennes et les cellules tubulaires rénales possèdent dans leurs membranes plasmiques un récepteur sensible au calcium (Calcium-Sensing Receptor : CaSR) dont le calcium ionisé est le ligand physiologique. Le rôle de ce récepteur est d'adapter la sécrétion parathyroïdienne de PTH et la réabsorption du calcium par les cellules tubulaires rénales à la concentration du calcium ionisé plasmatique.

Ainsi une élévation de la calcémie ionisée active le récepteur et entraîne une inhibition de la sécrétion de PTH, et donc de la mobilisation du calcium osseux et de la réabsorption tubulaire rénale de calcium, dans le but de corriger l'hypercalcémie. Inversement, une baisse de la calcémie ionisée inactive le récepteur et entraîne une augmentation de la sécrétion de PTH, et une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale de calcium dans le but de corriger l'hypocalcémie.

- Le calcitriol a un effet inhibiteur direct sur la synthèse et la sécrétion de PTH par un effet génomique.

3.2. LA CALCITONINE

Il s'agit d'une hormone sécrétée par les cellules parafolliculaires ou cellules C du corps thyroïde.

3.2.1. STRUCTURE ET BIOSYNTHÈSE

La calcitonine est un polypeptide comprenant 32 AA. L'activité biologique nécessite la molécule entière de calcitonine.

Comme de nombreuses hormones polypeptidiques, la calcitonine est synthétisée sous la forme d'un précurseur la préprocalcitonine, transformée après clivages successifs en calcitonine.

3.2.2. MÉTABOLISME

La dégradation de la calcitonine se fait principalement au niveau du rein, mais aussi au niveau du foie.

3.2.3. ACTIONS BIOLOGIQUES

Le rôle principal de cette hormone est de stimuler les capacités corporelles à s'adapter à une surcharge calcique.

a. Action au niveau de l'os

L'ostéoclaste est la cellule cible de la calcitonine au niveau duquel :

- Elle diminue la motilité.
- Elle diminue la libération des enzymes lysosomiaux responsables de la résorption osseuse.

b. Action au niveau du rein

Elle diminue la réabsorption tubulaire du calcium et du phosphore.

Elle inhibe la 1 α hydroxylase rénale d'où diminution de synthèse du calcitriol.

c. Action au niveau du tube digestif

L'action de la calcitonine au niveau du tube digestif reste douteuse.

3.2.4. MÉCANISME D'ACTION DE LA CALCITONINE

Le récepteur de la calcitonine a une structure homologue aux récepteurs de la PTH. La signalisation intracellulaire de ce récepteur implique le couplage à des protéines G et semble mettre en jeu deux voies principales de transduction : stimulation de l'adénylate cyclase avec production d'AMPc et stimulation de la phospholipase C avec production de phosphoinositides et mobilisation du Ca^{++} intracellulaire.

3.2.5. RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION

Le principal régulateur de la sécrétion de la calcitonine est le calcium ionisé plasmatique. Une hypercalcémie aiguë entraîne une augmentation de la sécrétion de calcitonine et une hypocalcémie aiguë a l'effet inverse. Le calcitriol augmente les concentrations plasmatiques de calcitonine ; son action serait génomique par augmentation de la transcription du gène de la calcitonine.

3.3. LA VITAMINE D

La 1,25 (OH) 2 D3, encore appelée calcitriol est le principal métabolite actif de la vitamine D. Il s'agit d'une hormone stéroïde dérivée de la vitamine D3 ou cholécalficérol.

3.3.1. BIOSYNTHESE ET MÉTABOLISME

La synthèse cutanée du cholécalficérol est la source principale de vitamine D de l'organisme ; elle provient

de la photosynthèse d'un dérivé du cholestérol, le 7-déhydrocholestérol, sous l'action des rayons ultraviolets. L'apport alimentaire de vitamine D est quantitativement moins important et comporte la vitamine D2 ou ergocalciférol, d'origine végétale et la vitamine D3. Le transport de la vitamine D3 et de ses métabolites dans le sang se fait par une liaison non covalente à une protéine porteuse spécifique (DBP : Vitamin D Binding Protein). La vitamine D3 est captée par le foie où une première hydroxylation est réalisée avec formation de 25 OH vitamine D3, qui se lie à la DBP et constitue la forme circulante principale. La 25 OH Vit D3 formée dans le foie, est transportée vers le rein où elle subit une nouvelle hydroxylation, sous l'action d'une 1 α hydroxylase, aboutissant à la formation de 1,25 (OH) $_2$ Vit D3 (figure 2). L'activité 1 α hydroxylase est principalement observée dans le tube contourné proximal.

3.3.2. ACTIONS BIOLOGIQUES

L'effet principal de cette hormone est de fournir des quantités suffisantes de calcium et de phosphore au niveau de l'os pour permettre sa minéralisation.

a. Action au niveau de l'intestin

Le calcitriol augmente l'entrée du calcium dans la cellule, il stimule la synthèse de CaBP et favorise la synthèse de Ca-ATPase au niveau du pôle basal.

Il stimule également l'absorption intestinale du phosphore.

b. Action au niveau de l'os

Le calcitriol augmente la résorption ostéoclastique de l'os ancien, pour fournir du calcium à l'os nouveau.

Le calcitriol augmente aussi la minéralisation du collagène.

c. Action au niveau du rein

Le calcitriol augmente la réabsorption tubulaire distale de calcium et tubulaire proximale du phosphore.

3.3.3. MÉCANISME D'ACTION DU CALCITRIOL

Le calcitriol, hormone stéroïde, agit par une action essentiellement génomique impliquant un récepteur nucléaire.

Le calcitriol diffuse à travers la membrane plasmique et se lie à son récepteur intracellulaire de manière stéréospécifique. Ce complexe migre dans le noyau et se

lie à l'ADN au niveau d'éléments de réponse spécifiques (VDRE : Vitamin D responsive element) situés dans la région du promoteur du gène cible. Cette interaction aboutit à la modulation de la transcription de certains gènes.

3.3.4. RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION DU CALCITRIOL

La régulation de la sécrétion de calcitriol se fait au niveau de la 1 α hydroxylase rénale. Celle-ci est activée par la PTH, l'hypocalcémie, l'hypophosphatémie, l'hormone de croissance (GH) et la prolactine. Au contraire l'hypercalcémie, l'hyperphosphorémie importante et la calcitonine inhibent l'activité de l'enzyme.

4. EXPLORATION BIOCHIMIQUE DE L'ÉQUILIBRE PHOSPHOCALCIQUE

Elle revêt une importance fondamentale en particulier dans les affections squelettiques, car les renseignements cliniques et radiologiques sont souvent peu suggestifs. L'exploration biochimique comporte un bilan de base et des explorations complémentaires.

4.1. BILAN DE BASE

Il comprend le dosage de la calcémie, calciurie, phosphorémie et phosphaturie

* Calcémie totale : Les valeurs normales varient entre 2,2 et 2,6 mmol/l (88 à 104 mg/l)

La calcémie totale est une approche acceptable à condition de s'assurer que l'albuminémie est normale.

* Calcémie ionisée : Le prélèvement doit se faire en anaérobiose, le dosage est réalisé par une technique spécialisée (VN : 1,17- 1,30 mmol/l)

* Phosphorémie : les valeurs chez l'adulte sont : 0,80 – 1,45 mmol/l (25 – 45 mg/l)

* Calciurie : est mesurée sur les urines de 24 heures. Le rapport Ca urinaire/créat urinaire mesuré sur un échantillon d'urine prélevé pendant 2 heures est un bon complément.

* Phosphaturie : mesurée sur urines de 24 heures. Elle dépend des apports alimentaires et de la réabsorption rénale.

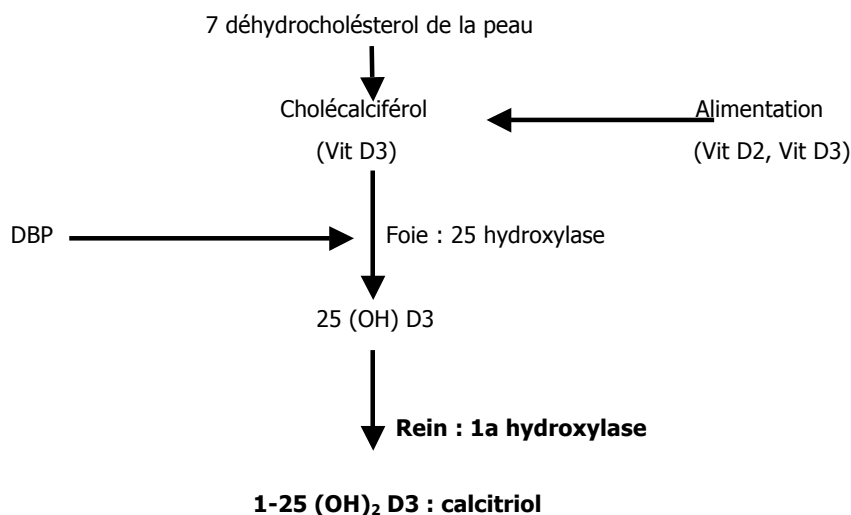


Figure 2. Métabolisme de la vitamine D

4.2. LES EXPLORATIONS COMPLÉMENTAIRES

4.2.1 Dosages hormonaux

Ces dosages hormonaux (dosage de la PTH, de la vitamine D et de la calcitonine) sont demandés selon le contexte clinique et les résultats de la calcémie et de la phosphorémie.

a. Dosage de la PTH

Le dosage de la PTH s'effectue par une technique immunologique et permet de déterminer les taux de la PTH intacte c'est-à-dire la PTH 1-84, du fragment N terminal et du fragment C terminal.

Le résultat est à interpréter en fonction de la calcémie, de la vitamine D et de la fonction rénale. Ce dosage permet donc de faire la différence entre les hypercalcémies secondaires à une hyperparathyroïdie dans lesquelles la PTH est augmentée, et les hypercalcémies dues à la sécrétion d'une PTH-related peptide (hypercalcémies paranéoplasiques) qui ont un taux bas de PTH.

b. Dosage de la vitamine D

Le taux sérique de la 25 OH D3 est le meilleur paramètre pour définir la réserve en vitamine D de l'organisme, car il est stable sur plusieurs semaines et n'est pas régulé. La valeur recommandée est supérieure à 30 ng/ml. La 1, 25 (OH) 2 D3 (calcitriol) est dosée en deuxième intention. Le dosage de la 25 OH D3 et du calcitriol permet de faire la différence entre les hypocalcémies dues à un défaut d'apport ou d'ensoleillement (25 OH D3 bas) et les hypocalcémies dues à un défaut du métabolisme de la vitamine D (25 OH D3 normal et calcitriol bas).

c. Dosage de la calcitonine

Est réalisé dans certains laboratoires spécialisés.

4.2.2. Dosage de l'AMP cyclique néphrogénique

L'AMPc urinaire est constitué de l'AMPc filtré et non réabsorbé, augmenté de l'AMPc sécrété par les cellules tubulaires rénales sous l'influence de la PTH (AMPc néphrogénique). Le taux de l'AMPc néphrogénique est un bon reflet de la sécrétion de PTH.

Intérêt de son dosage : hypercalcémie paranéoplasique avec sécrétion de PTHr-p. Dans ce cas, PTH normale ou diminuée et AMPc néphrogénique augmentée.

PCEM 2

**THÈME XII
SYSTEME
ENDOCRINIEN**

**HISTOLOGIE –
EMBRYOLOGIE**

Prérequis

- Tissus épithéliaux, tissus conjonctifs et embryologie générale (thème 3)
- Vaisseaux sanguins (thème 9)

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Préciser les arguments morphologiques, structuraux et ultrastructuraux permettant de conclure au caractère endocrinien d'une glande.
2. Décrire à l'aide de schémas annotés l'organisation architecturale des différentes glandes endocrines.
3. Décrire les principales caractéristiques structurales et ultrastructurales des différentes glandes endocrines en associant leur rôle histophysiologique
4. Décrire l'origine embryologique des différentes glandes endocrines.
5. Citer les principales techniques histologiques qui permettent de reconnaître les différentes cellules endocrines en indiquant l'intérêt et les limites de chaque technique.
6. Décrire à l'aide de schémas annotés les relations morphologiques entre hypothalamus et hypophyse. En déduire l'importance histophysiologique
7. Citer les caractéristiques ultrastructurales permettant de différencier les cellules endocrines élaborant des polypeptides de celles élaborant des stéroïdes
8. Définir le système endocrinien diffus
9. Reconnaître sur lames et sur diapositives les différentes glandes endocrines

PLAN

1. GÉNÉRALITÉS

2. LE COMPLEXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

3. LE PANCRÉAS ENDOCRINE

4. LES SURRÉNALES

5. LA THYROÏDE

6. LES PARATHYROÏDES

7. LE SYSTÈME ENDOCRINIEN DIFFUS

1. GÉNÉRALITÉS

1.1. DÉFINITION :

Le système endocrinien est constitué par des organes ou des regroupements cellulaires spécialisés, élaborant des hormones. Ces hormones agissent sur des cellules cibles, pouvant être situées à distance du lieu de fabrication de l'hormone.

Les hormones sont libérées dans le milieu extracellulaire et véhiculées par le sang. Le réseau capillaire accompagnant les cellules endocrines est ainsi très développé.

1.2. CLASSIFICATION DES GLANDES ENDOCRINES

1.2.1. Selon la morphologie des glandes :

a) les cellules endocrines constituent des organes bien définis.

Par exemple, l'hypophyse, les surrénales, les où les cellules endocrines sont agencées essentiellement en cordons. Dans la thyroïde, les cellules sont regroupées en vésicules ou follicules.

b) les cellules endocrines constituent des formations au sein d'organes ayant aussi une fonction non endocrine. Différents aspects architecturaux sont réalisés par le regroupement des cellules en

- îlots : le pancréas endocrine est constitué par l'ensemble des îlots de Langerhans, dispersés au sein du pancréas exocrine.

- Petits amas cellulaires : les cellules de Leydig au niveau de la glande interstitielle du testicule située entre les tubes séminifères.

- Thèques : les follicules ovariens évolutifs et certains follicules involutifs comportent une organisation périphérique en thèques.

- masse pleine : c'est le cas des corps jaunes progestatif et gestatif.

- villosités placentaires (aspect particulier : cf. thème3).

c) De nombreuses cellules endocrines sont disséminées au niveau des structures épithéliales de plusieurs organes.

Les muqueuses digestives et respiratoires sont parmi les plus riches. Ces différentes cellules endocrines disséminées ont été regroupées sous le terme de « Système Endocrinien Diffus ».

L'identification de la nature de la (des) sécrétion(s) élaborée(s) par chaque type de cellule endocrine a bénéficié du développement des techniques immuno-histo-chimiques.

1.2.2. Selon le système de contrôle :

La plupart des glandes endocrines sont sous contrôle antéhypophysaire : thyroïde, surrénales, ovaires, testicules. Seules les glandes parathyroïdes et le pancréas endocrine semblent « indépendants » de l'antéhypophyse.

2. LE COMPLEXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

L'hypophyse occupe une place particulière dans le système endocrinien par la diversité des hormones qu'elle sécrète et la variété des tissus et organes qu'elle contrôle.

Son fonctionnement est lui-même sous la dépendance de formations nerveuses, les neurones sécréteurs de l'hypothalamus sus-jacent, auxquelles elle est reliée par des connexions neurovasculaires. Les rapports étroits anatomiques et fonctionnels entre l'hypothalamus et l'hypophyse justifient l'appellation de complexe hypothalamo-hypophysaire.

2.1 MICROANATOMIE (FIG. 1)

Le complexe hypothalamo-hypophysaire est situé à la base du cerveau.

L'hypothalamus, région ventrale du diencephale, forme les parois et le fond du troisième ventricule. De sa partie inférieure, se détache la tige pituitaire qui rejoint l'hypophyse.

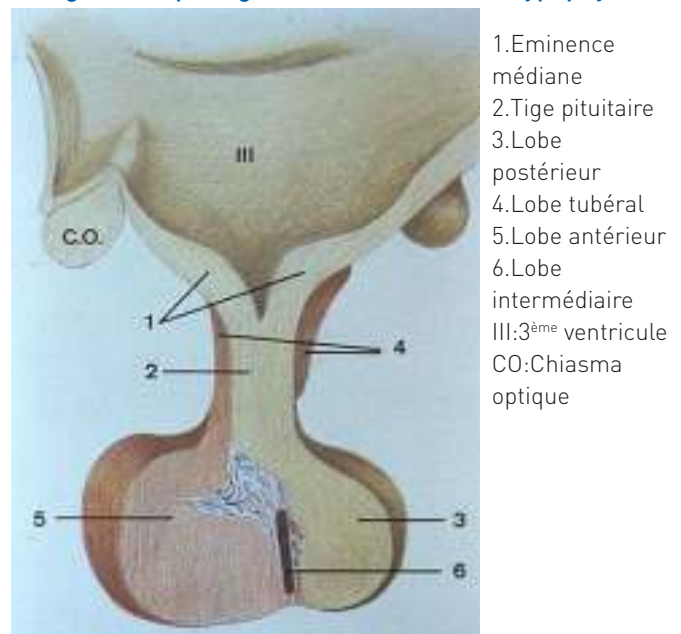
L'hypophyse est une glande ovoïde, dont la taille est comprise entre 1,2 et 1,4 cm chez l'homme. Elle est située dans la selle turcique, petite fossette de la face supérieure du sphénoïde. Elle est constituée par l'accolement de deux parties distinctes qui diffèrent par leur origine embryologique, leur structure et leurs fonctions :

- l'antéhypophyse ou adénohypophyse : elle répond à tous les caractères d'une glande endocrine et comprend un lobe antérieur, un lobe tubéral et un lobe intermédiaire.

- La posthypophyse ou neurohypophyse : elle correspond à du tissu nerveux, se situe en continuité directe avec l'hypothalamus et comprend un lobe postérieur, une tige pituitaire et une éminence médiane.

La proximité du chiasma optique, situé en avant et au-dessus de l'hypophyse, explique la fréquence des troubles oculaires qui accompagnent les tumeurs hypophysaires.

Fig. 1 : Coupe sagittale et médiane de l'hypophyse



2.2 EMBRYOLOGIE (fig 2)

Dès le début de la 4^e semaine du développement apparaît au niveau du plafond du stomodaeum, juste en avant de la membrane pharyngienne, une évagination en doigt de gant : **le diverticule de Rathke** [d'origine épiblastique]. Ce diverticule induit à son contact une évagination du plancher du diencephale : **l'infundibulum** [d'origine neur ectoblastique, le diencephale se développant au ni-

veau de la partie antérieure du tube neural).

Le diverticule se développe et forme la **poche de Rathke**. Cette poche est d'abord attachée au pharynx par le **canal pharyngo-hypophysaire**. Ce dernier ne tardera pas à s'oblitérer, détachant ainsi vers la 8e semaine, la poche de Rathke de son feuillet d'origine. Il peut persister des vestiges du canal pharyngo-hypophysaire. Ces vestiges sont susceptibles de donner une tumeur rare appelée « craniopharyngiome ».

La poche de Rathke comprend :

- un feuillet antérieur qui donnera les lobes antérieur et tubéral.
- un feuillet postérieur qui donnera le lobe intermédiaire.
- une cavité qui, quand elle persiste, donnera la fente hypophysaire.

Le développement se fait surtout aux dépens du lobe antérieur grâce à la pénétration de bourgeons vasculaires dans le feuillet antérieur. Par contre, du fait d'une vascularisation insuffisante, le feuillet postérieur formera, chez l'Homme, un lobe intermédiaire de taille réduite. Le feuillet antérieur est aussi à l'origine du lobe tubéral en donnant deux expansions latérales qui vont s'étendre vers la base du diencéphale. La fente hypophysaire disparaîtra avec l'âge, ne laissant subsister que de petites formations vésiculaires kystiques.

La neurohypophyse se différencie après l'adénohypophyse. L'infundibulum s'étire de façon progressive parallèlement à la formation de la poche de Rathke. La région demeurée en contact avec le feuillet postérieur de la poche de Rathke se renfle pour donner naissance au lobe postérieur, tandis que la zone d'étiement donne naissance à l'éminence médiane et à la tige pituitaire.

2.3 HISTOLOGIE DE L'ADÉNOHYPOPHYSÉ

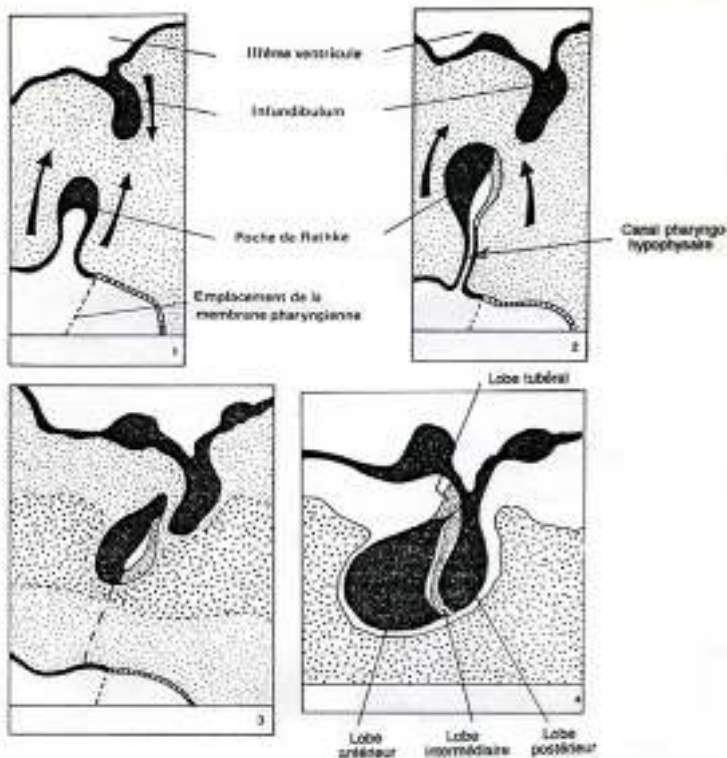


Fig. 2. Développement de l'hypophyse.

1 et 2. Migration des deux ébauches (poche de Rathke et infundibulum) l'une vers l'autre.

3. Prolifération des parois de la poche de Rathke et isolement de celle-ci.

4. Formation des différentes parties de l'hypophyse.

2.3.1 Le lobe antérieur (fig3)

Il représente 70 % de l'hypophyse et la presque totalité de l'adénohypophyse. Il est constitué d'épais cordons cellulaires anastomosés, limités par une lame basale et séparés les uns des autres par un mince feutrage réticulinique. Ce dernier est peu abondant et contient de nombreux capillaires fenêtrés, à lame basale continue. Les cellules glandulaires sont en périphérie des cordons, alors que le centre est occupé par des cellules dites « folliculaires » ou « stellaires ».

De nombreuses techniques ont été mises en œuvre afin

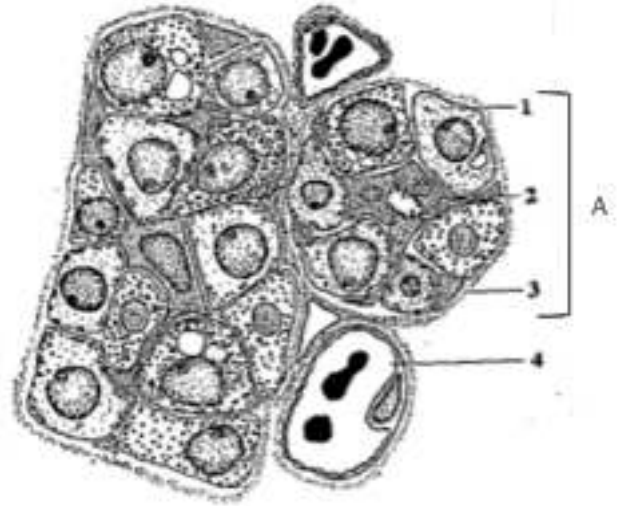


Fig3: Organisation du parenchyme glandulaire adénohypophysaire.

1. Cellule glandulaire. 2. Cellule folliculo-stellaire. 3. Lame basale. 4. Capillaire.

A. Cordons de cellules adénohypophysaires.

de distinguer les cellules les unes des autres.

- Les colorations usuelles permettent de distinguer trois types de cellules :
 - des cellules chromophiles acidophiles
 - des cellules chromophiles basophiles
 - des cellules chromophobes, peu ou pas colorées, à cytoplasme clair.
- La technique au tétrachrome de Herlant permet d'ajouter un type de cellules acidophiles :
 - des cellules acidophiles orange (les plus acidophiles)
 - des cellules acidophiles rouges
 - des cellules basophiles bleues à violettes
 - des cellules chromophobes
 - le réseau de fibres de collagène est coloré en bleu par le bleu d'aniline
- La technique cytochimique par la coloration par le PAS permet de caractériser les cellules élaborant les hormones glycoprotéiques (PAS positives).
- L'étude ultrastructurale permet de décrire, pour chaque variété de cellules endocrines, sa forme, sa taille, son équipement en organites ainsi que la localisation, l'aspect, et la densité de ses grains de sécrétion.
- L'immunohistochimie, en utilisant des anticorps dirigés contre les différentes hormones hypophysaires connues, permet de préciser la densité et la localisation de chaque variété de cellules endocrines. C'est aussi par immunohistochimie qu'il a été possible de mettre en évidence l'existence de cellules à sécrétion plurihormonale tel que l'élaboration de deux hormones

(LH et FSH) par une même cellule.

Au total, ils existent cinq types de cellules hypophysaires élaborant les six hormones hypophysaires principales et des cellules folliculo-stellaires, vraisemblablement non endocrines.

a) les cellules somatotropes :

Elles élaborent une hormone protéique, la GH ou hormone de croissance. Ce sont les plus nombreuses des cellules adénohypophysaires (50 %). Elles siègent préférentiellement dans les régions postéro-latérales de la glande. Ce sont des cellules très acidophiles, bien colorées par l'orange. Elles contiennent de volumineux grains de sécrétion. Le nombre total des cellules et leur contenu en hormones restent remarquablement stables au cours de la vie.

b) les cellules à prolactine :

La prolactine est une hormone protéique lactogène qui régule également les fonctions exocrines et endocrines des organes génitaux dans les deux sexes. Très peu nombreuses chez l'homme et chez la femme en dehors de la grossesse, les cellules augmentent en nombre et en taille à partir du quatrième mois de la grossesse. Après l'accouchement elles deviennent très actives, l'ergastoplasme et l'appareil de Golgi sont très développés. Après le sevrage, le nombre de ces cellules diminue rapidement.

c) les cellules cortico-mélano-lipotropes :

Elles synthétisent un précurseur, une glycoprotéine de grande taille, dont le clivage donne l'ACTH (hormone corticotrope), la LPH (hormone lipotrope) et la MSH (hormone mélanotrope). La LPH est scindée en deux peptides, les enképhalines et les endorphines, connues pour leur action sur le système nerveux central. Ce sont les cellules les plus volumineuses de l'adénohypophyse, particulièrement nombreuses dans sa zone médiane. Elles sont fortement basophiles et PAS positives en raison de la nature glycoprotéique du précurseur ; leurs granulations sont de taille variable et souvent de faible densité.

d) les cellules thyrotropes :

Ce sont les moins abondantes des cellules adénohypophysaires (environ 5%). Elles élaborent une hormone glycoprotéique, la TSH, hormone thyroestimulante. De taille moyenne et de forme irrégulière, elles sont basophiles, colorables par le bleu alcian et PAS positives. Elles sont peu riches en grains de sécrétion de petite taille.

e) les cellules gonadotropes :

Elles élaborent deux hormones glycoprotéiques, la FSH ou hormone folliculo-stimulante et la LH ou hormone lutéinisante, qui stimulent les fonctions endocrines et exocrines de l'appareil génital dans les deux sexes. 80 % d'entre elles sécrètent simultanément les deux hormones ; 10 % la seule FSH et 10 % la seule LH. Ce sont des cellules dispersées ou assemblées en petits amas, retrouvées le plus souvent le long des membranes basales, proches des capillaires. Elles sont faiblement PAS positives. Leur taille et leur richesse en organites varient considérablement avec l'âge et le sexe.

f) les cellules folliculo-stellaires :

Elles ont leur corps cellulaire situé vers le centre des cordons mais gardent un contact avec la lame basale

grâce à de longs et fins prolongements. Elles limitent également la paroi des follicules à contenu « colloïde » qui peuvent se rencontrer dans le lobe intermédiaire. Ces cellules, relativement riches en organites (REG et appareil de Golgi, glycogène, lysosomes et microfilaments), sont cependant très pauvres en grains. Leur rôle n'est pas bien éclairci ; elles pourraient avoir un rôle macrophagique, permettant d'éliminer l'excès de produit de sécrétion des cellules glandulaires, et constituer un stock de cellules capables de générer les autres types cellulaires.

2.3.2 Le lobe intermédiaire

La taille du lobe intermédiaire varie selon les espèces et l'âge. Chez l'enfant, il est volumineux ; chez l'adulte, il ne représente que 2% de l'hypophyse. Contrairement aux animaux, il n'est pas bien individualisé chez l'espèce humaine. Les cellules hormonogènes, essentiellement cortico-mélano-lipotropes pauvres en ACTH et riches en α -MSH, sont éparpillées ou en petits amas. On peut aussi noter de petites formations folliculaires à contenu « colloïde », parfois kystique, issues de la fragmentation de la fente hypophysaire.

2.3.3 Le lobe tubéral

Expansion du lobe antérieur, le lobe tubéral contient les mêmes types cellulaires que celui-ci, représentés en majorité par des cellules gonadotropes. Sa fonction semble être le support de la vascularisation irriguant le lobe antérieur.

2.4 HISTOLOGIE DE L'HYPOTHALAMUS ET DE LA NEUROHYPOPHYSE (fig 4)

Comme tout tissu nerveux, ils sont constitués de neurones, de cellules gliales (jouant de nombreux rôles : soutien, nutrition, phagocytose...) et de vaisseaux sanguins. L'hypothalamus renferme, à côté de neurones élaborant des neuromédiateurs classiques (acétylcholine, noradrénaline, dopamine, sérotonine), des neurones qui synthétisent des hormones. Ces neurones sont groupés et forment des « noyaux hypothalamiques » ; ce sont des cellules « neuroendocrines ». Les hormones sont synthétisées dans le corps cellulaire des neurones, acheminées le long de l'axone et libérées dans les espaces capillaires au niveau de synapses.

2.4.1 L'hypothalamus

L'hypothalamus renferme, à côté de neurones élaborant des neuromédiateurs classiques (acétylcholine, noradrénaline, dopamine, sérotonine), des neurones spécialisés, qui synthétisent des hormones. Ces neurones sont groupés, formant des « noyaux hypothalamiques ». Les hormones sont synthétisées dans le corps cellulaire de ces cellules « neuroendocrines », acheminées le long de l'axone puis libérées par leur terminaison axonale dans les espaces péri-capillaires au niveau de synapses.

Selon la taille des cellules nerveuses, on distingue deux sortes de noyaux hypothalamiques :

2.4.1.1 Les noyaux parvocellulaires :

Ces noyaux sont constitués de neurones à petit corps cellulaire et dont les axones se terminent à proximité du très riche réseau vasculaire de l'éminence médiane. Ces cellules synthétisent de nombreux petits neuropeptides

dont la fonction principale est la régulation de l'adénohypophyse : ils sont dits facteurs ou hormones hypophysiotropes, bloquant ou stimulant spécifiquement chaque hormone adénohypophysaire.

Les hormones stimulantes sont appelées Releasing Factors ou Releasing hormones (RF, RH) ou libérines :

- la TRH qui active les cellules thyroïdiques
- la GnRH ou LHRH qui active les cellules gonadotropes
- la CRH qui active les cellules cortico opio lipotropes
- la GRH qui active les cellules somatotropes
- le PRH qui active les cellules à prolactine

Les hormones inhibitrices sont les Inhibiting Factors (IF) ou statines :

- la somatostatine ou SRIF qui bloque les cellules à GH
- le PIF bloquant les cellules à prolactine

2.4.1.2 Les noyaux magnocellulaires:

Ils sont au nombre de deux, le noyau supraoptique et le noyau paraventriculaire, et renferment des neurones de grande taille qui sont en relation avec la neurohypophyse. Leurs produits de sécrétion sont contenus dans des grains et associés à des protéines transporteuses, les neurophysines. Ces grains sont formés dans les corps cellulaires situés dans les noyaux, transportés par flux axonal le long de la tige pituitaire jusqu'au lobe postérieur où ils sont stockés, puis sécrétés au contact des capillaires.

Ces produits de sécrétion sont l'ocytocine et la vasopressine ou hormone antidiurétique (ADH), liées respectivement aux neurophysines I et II. Par immunofluorescence, on a montré que les noyaux supraoptiques et paraventriculaires participent conjointement à l'élaboration des deux hormones.

2.4.2 La neurohypophyse

C'est une expansion de la base du diencephale qui se distingue du reste du tissu nerveux central par l'absence de barrière hémato-encéphalique et de corps cellulaires de neurones.

2.4.2.1 L'éminence médiane :

Elle est traversée par les axones des noyaux magnocellulaires qui transportent l'ocytocine et la vasopressine. Elle contient également les axones provenant des noyaux parvocellulaires, qui se terminent au contact des nombreuses anses capillaires du réseau primaire du système porte, où sont libérés les facteurs hypophysiotropes.

2.4.2.2 La tige pituitaire :

Reliant l'éminence médiane au lobe nerveux de l'hypophyse, elle est essentiellement constituée par les axones des neurones synthétisant l'ocytocine et la vasopressine en direction du lobe postérieur de l'hypophyse.

2.4.2.3 Le lobe postérieur (Fig. 5) :

Il est constitué par un riche réseau capillaire de type fenêtré, associé aux parties terminales des axones des neurones à ocytocine et à vasopressine. Ces axones présentent, sur leur trajet, des zones de dilatation sous forme de masses arrondies très colorables et bien visibles au microscope optique, appelées **corps de Herring**. C'est à ce niveau qu'est stocké le neurosécrétat avant d'être libéré, en fonction des besoins, dans les espaces péri capillaires. Entre les fibres nerveuses se trouvent des cellules gliales ; certaines sont de banals astrocytes, d'autres sont particulières à l'hypophyse et nommées des **pituicytes**. Ce sont de volumineuses cellules, riches en organites et dont le rôle n'est pas clairement élucidé.

2.5 VASCULARISATION ET HISTOPHYSIOLO-

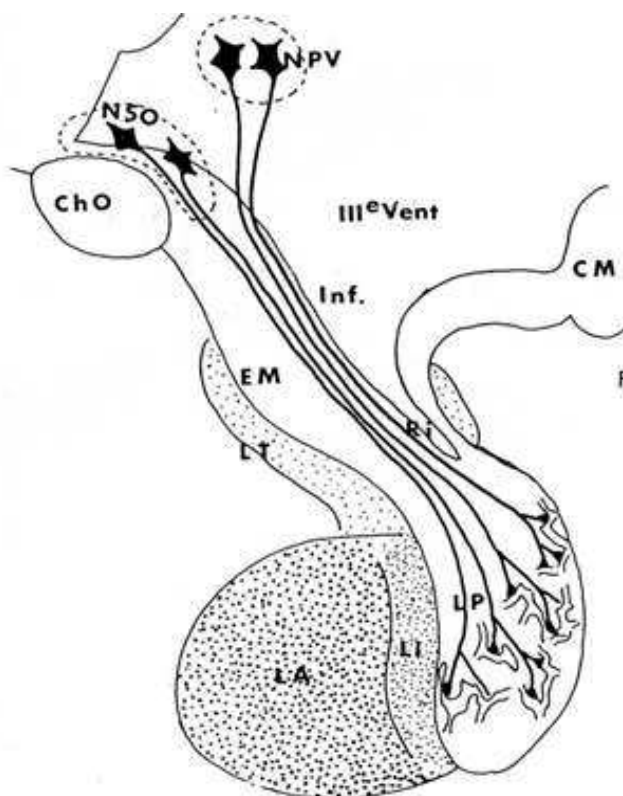


Fig. 4 : Le système hypothalamo-posthypophysaire

Les neurones des noyaux magnocellulaires supra-optique (NSO) et paraventriculaire (NPV) et leurs axones qui se ramifient et se terminent dans le lobe postérieur (LP) au contact des capillaires. LA : lobe antérieur; LI : lobe intermédiaire; LT : lobe tubéral; ChO : chiasma optique; Inf. : infundibulum. La neuro-hypophyse comprend le lobe postérieur, la tige où s'engage le récessus infundibulaire (Ri) et l'éminence médiane (EM).

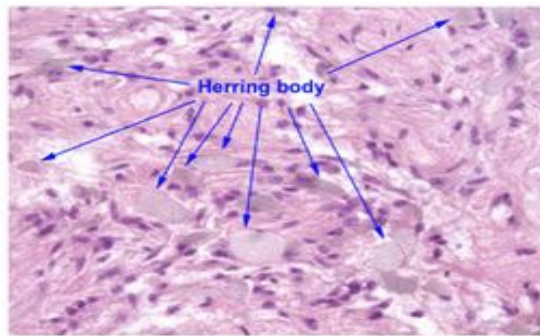
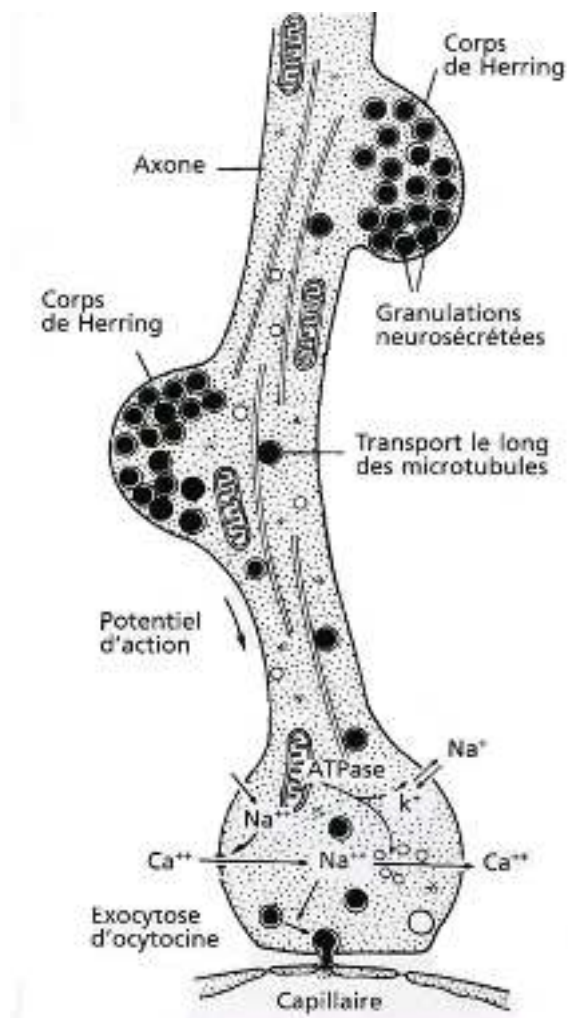


Fig 5 : Corps de Herring

rales qui se ramifient en un réseau capillaire très dense dans l'éminence médiane et la partie supérieure de la tige pituitaire : le réseau capillaire primaire du système porte. Ce réseau est drainé par des veinules portales qui cheminent dans le lobe tubéral et atteignent le lobe antérieur. A ce niveau, les capillaires qui en proviennent forment le réseau capillaire secondaire entre les cordons cellulaires. Celui-ci est drainé à son tour par des veines efférentes qui rejoignent la circulation de retour.

La régulation des sécrétions hypophysaires s'explique par le mode de vascularisation, en particulier le système porte hypothalamo-hypophysaire. Le sang qui arrive à l'adénohypophyse a traversé l'éminence médiane et contient donc des hormones d'origine hypothalamique et qui sont hypophysiotropes.

2.5.3 Le réseau post-hypophysaire provient de l'artère hypophysaire inférieure qui se divise en plusieurs branches dans le lobe postérieur de l'hypophyse pour former un réseau capillaire qui reçoit les hormones hypothalamiques ocytocine et vasopressine. Ce réseau capillaire se résout en veines qui rejoignent la circulation de retour.

Il existe des anastomoses entre les réseaux hypothalamo-tubéro-antéhypophysaire et post-hypophysaires.

GIE DU SYSTÈME HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE (fig 6) :

La vascularisation du complexe hypothalamo-hypophysaire est hautement spécialisée et adaptée à la régulation de l'hypophyse par l'hypothalamus. Il existe trois réseaux vasculaires différents : un **réseau hypothalamique pur**, un **réseau hypothalamo-tubéro-antéhypophysaire** et un **réseau post-hypophysaire** en relation avec le précédent. L'hypophyse est irriguée à partir des carotides internes et le sang veineux est drainé par les veines jugulaires. De la carotide interne partent une artère hypophysaire supérieure destinée à l'adénohypophyse et une artère hypophysaire inférieure destinée au lobe nerveux de l'hypophyse.

2.5.1 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.

2.5.2 Le réseau hypothalamo-tubéro-antéhypophysaire vascularise l'éminence médiane, la tige pituitaire et l'antéhypophyse. Il provient des artères hypophysaires supérieures. Ces dernières donnent des collaté-

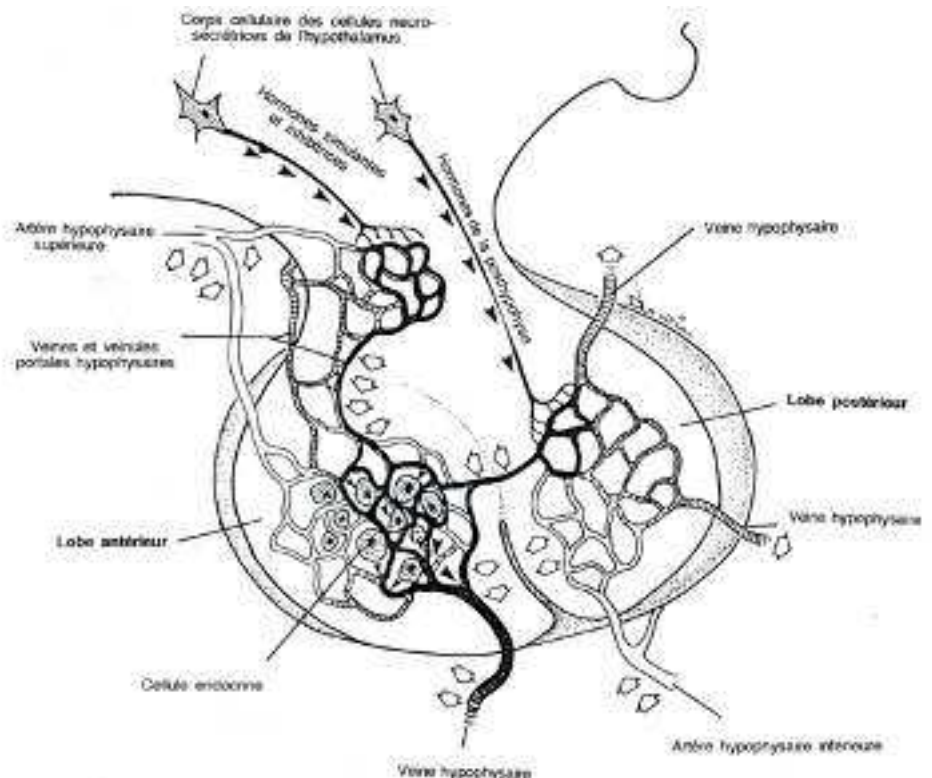


Fig. 5 Représentation schématisée de l'hypophyse et de sa vascularisation. illustrant

1 La circulation portale hypophysaire et le chemin suivi par les hormones hypothalamiques hypophysiotropes (stimulantes et inhibitrices) agissant sur l'adénohypophyse (côté gauche du schéma)
2 Le chemin suivi par les hormones hypothalamiques (vasopressine et ocytocine) de la neurohypophyse pour se disséminer dans les capillaires du lobe postérieur (côté droit du schéma)
Flèche blanche = flux sanguin
Flèche noire = transport de l'hormone

C'est une petite glande située au niveau du toit du 3^{ème} ventricule, vers le cervelet.

Elle est constituée de lobules de cellules spécialisées séparés par des septums constitués de cellules gliales et renfermant des fibres nerveuses amyéliniques et des capillaires sanguins.

Les cellules spécialisées, ou « pinéaloctes » sont des neurones qui synthétisent la mélatonine et l'acheminent par leur axone au niveau de capillaires sanguins. Avec le vieillissement, s'accumulent des concrétions calciques appelées « sable pinéal » que l'on retrouve sur des clichés radiographiques.

Cette glande reçoit des signaux en provenance de la rétine et joue un rôle important dans les rythmes biologiques, en particulier circadiens.

3. LE PANCRÉAS ENDOCRINE

3.1 GÉNÉRALITÉS :

Le pancréas endocrine est représenté par l'ensemble des îlots de Langerhans éparpillés au sein du parenchyme pancréatique. Chaque îlot est une petite formation schématiquement sphérique, mesurant 100 à 200 microns de diamètre. Le nombre des îlots de Langerhans est très variable suivant les individus (200 000 à 1 800 000).

L'ensemble des îlots constitue environ 1 % de la masse totale du pancréas. Ils sont plus nombreux au niveau de la queue qu'au niveau du corps et de la tête du pancréas.

3.2 EMBRYOLOGIE HISTOGENÈSE

Seule l'embryologie de la partie endocrine du pancréas est traitée ici. La mise en place du pancréas dans son ensemble et les malformations correspondantes sont traitées avec le thème 14.

Au cours du développement embryonnaire, 2 générations successives d'îlots se différencient dans le pancréas :

- Les îlots primaires ou îlots de Laguesse :

Ils prennent naissance à partir des parois des canaux excréteurs. Ils se forment entre le troisième et le quatrième mois de la vie fœtale et sont caractérisés par l'association de cellules endocrines et de cellules ganglionnaires réalisant des **complexes neuro-insulaires**. Au cours du 7^e mois, ces îlots primaires dégèrent puis disparaissent entièrement.

- Les îlots secondaires ou îlots de Langerhans :

Ils prennent naissance à partir de la paroi des canaux excréteurs et des acini. Ces îlots cellulaires sont accompagnés d'un riche réseau capillaire. Ils se différencient dès le 4^e mois de la vie fœtale.

L'histogenèse des îlots se poursuit après la naissance.

3.3 HISTOLOGIE (FIG. 6, 7, 8)

Sur une coupe histologique colorée à l'hématoxyline-éosine, les îlots de Langerhans se reconnaissent aisément à leur teinte beaucoup plus claire que le parenchyme exocrine et à leur riche vascularisation. Les capillaires sont de type fenêtré. Les îlots sont entourés d'un fin réseau réticulique.

Les cellules sont polyédriques ou arrondies pourvues d'un noyau central nucléolé. L'étude ultrastructurale montre des organites développés (en rapport avec la synthèse d'hormones polypeptidiques), de nombreux mi-

crofilaments et microtubules (en rapport avec les phénomènes d'extrusion) et des grains de sécrétion.

Certaines techniques histochimiques sont d'un intérêt certain pour l'analyse cellulaire des îlots, cependant l'immunohistochimie, utilisant des anticorps anti-hormones pancréatiques, est actuellement la méthode la plus précise.

Sur des arguments immunohistochimiques, on décrit 4 types cellulaires :

3.3.1. Les cellules A ou cellules à glucagon :

Elles sont rares dans les îlots de la tête du pancréas et sont, par contre, nombreuses au niveau du corps et surtout de la queue.

Elles se disposent en périphérie de l'îlot, réalisant une sorte de couronne périphérique.

En ME on retrouve de nombreux organites cellulaires. Les grains de sécrétion (grains alpha) limités par une membrane mesurent en moyenne 230 nm. Ils présentent une zone dense aux électrons, souvent excentrée, entourée d'une zone périphérique plus claire.

3.3.2. Les cellules B ou cellules à insuline

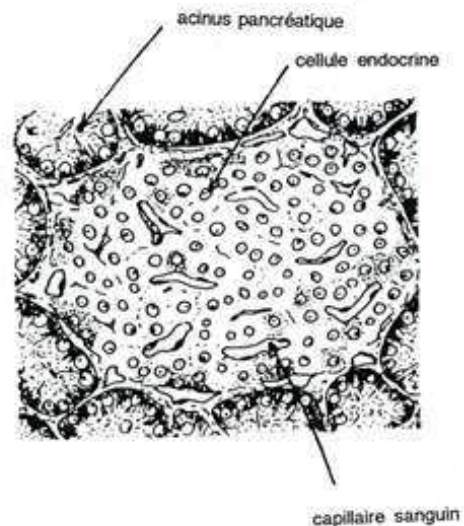


Fig 7 : îlot de Langerhans

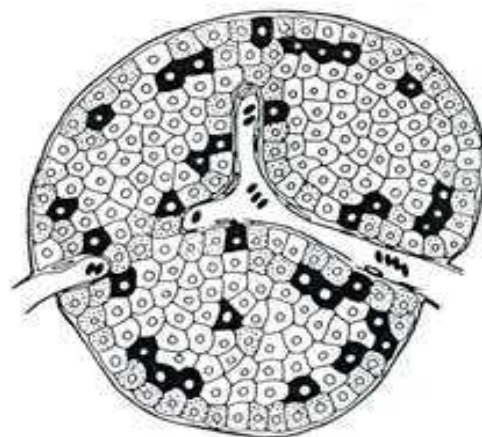


Fig8 : Répartition des cellules endocrines dans l'îlot de Langerhans

Elles sont retrouvées dans tous les îlots pancréatiques. Elles sont les plus nombreuses et se localisent préférentiellement dans la zone centrale des îlots. Leur cytoplasme se colore électivement en violet par la coloration à la fuscine paraldehyde.

En ME, les grains de sécrétion (grains bêta) limités par une membrane, mesurent en moyenne 270 nm de diamètre. Le plus souvent, ils présentent un contenu irrégulier, d'aspect cristallin entouré par un espace plus clair.

3.3.3. Les cellules D ou cellules à somatostatine

Elles sont retrouvées dans tous les îlots. Elles sont peu nombreuses, éparses et siègent préférentiellement en périphérie des îlots, souvent entre cellules à glucagon et cellules à insuline. Elles agissent par paracrinie sur ces deux types de cellules pour moduler leur sécrétion.

En ME, les grains de sécrétion (grains delta) limités par une membrane, mesurent en moyenne 330 nm. Leur contenu est homogène et de faible densité aux électrons.

Certains auteurs ont montré que ces cellules élaborent également de la gastrine.

3.3.4. Les cellules PP (à polypeptide pancréatique)

Ces cellules se rencontrent au niveau de la tête du pancréas et sont absentes dans le corps et dans la queue. Elles siègent préférentiellement en périphérie des îlots.

En ME, leurs grains de sécrétion (grains PP) sont plus petits (diamètre moyen 150 nm). Leur contenu est dense et entouré par un halo clair.

ment involué.

Pendant la vie intra-utérine, le cortex fœtal est fonctionnel. Il synthétise des corticostéroïdes et des androgènes surrénaliens. L'aldostérone n'est synthétisée qu'à la fin de la gestation.

4.3 HISTOLOGIE ET HISTOPHYSIOLOGIE DE LA CORTICOSURRÉNALE :

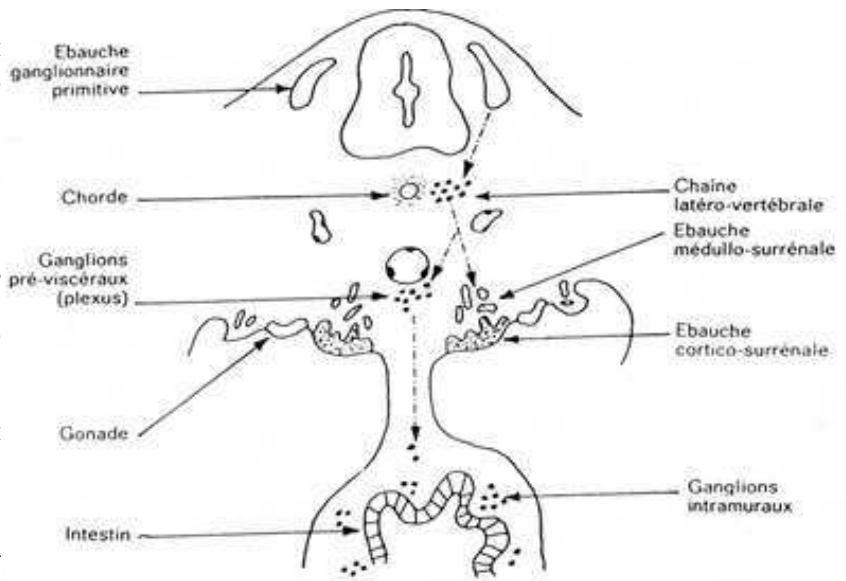


Fig 9 : Schéma d'une coupe d'embryon montrant l'origine des surrénales

4. LES SURRÉNALES

4.1 GÉNÉRALITÉS

Les glandes surrénales sont des organes aplatis, situés aux pôles supérieurs des reins. À la coupe, on distingue macroscopiquement :

- une zone périphérique ferme, jaunâtre, le cortex ou corticale ou cortico surrénale
- une zone centrale molle, grisâtre, la médullaie ou médullosurrénale.

4.2 EMBRYOLOGIE DES SURRÉNALES (Fig. 9)

L'ébauche corticale est d'origine mésodermique. Elle provient, dès la fin du premier mois, d'une prolifération de l'épithélium cœlomique située entre le mésentère dorsal et l'ébauche gonadique. Les cordons cellulaires s'enfoncent dans le mésenchyme, puis se détachent de l'épithélium cœlomique.

L'ébauche médullaie est d'origine neurectoblastique. Elle provient des ébauches sympathiques (futurs chaînes latéro-vertébrales) issues des crêtes neurales. De l'ébauche sympathique migrent des cellules, les sympathogonies qui viennent en contact avec les cordons mésodermiques de l'ébauche corticosurrénaliennne (à six semaines de développement environ).

Puis les éléments mésodermiques, qui se développent plus rapidement, vont entourer complètement les groupes de sympathogonies et constituer le cortex fœtal formé de grandes cellules acidophiles.

Au troisième mois, une deuxième poussée de l'épithélium cœlomique vient entourer le cortex fœtal et sera à l'origine du cortex permanent définitif.

Durant la période suivante, le cortex fœtal involue alors que le cortex permanent se développe et achève son organisation définitive en 3 zones.

Trois mois après la naissance, le cortex fœtal a totale-

La corticosurrénale est entourée par une épaisse capsule et est constituée de 3 zones. La plus externe est la zone glomérulée, à laquelle fait suite la zone fasciculée, beaucoup plus épaisse. La plus interne ou zone réticulée est au contact de la médullaie (Fig. 10).

4.3.1. Le squelette conjonctif

La corticosurrénale est entourée d'une capsule conjon-

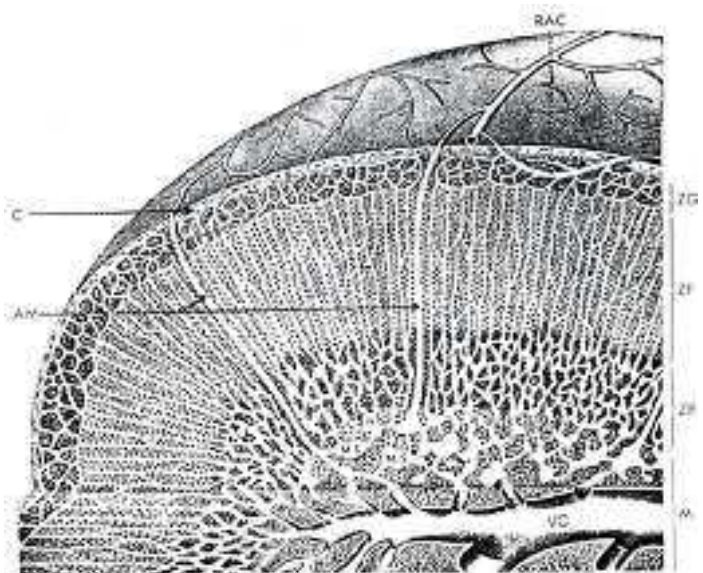


Fig 10 : Schéma d'une corticosurrénale de Rat. Les zones sont : Zone glomérulée (ZG), zone fasciculée (ZF), zone réticulée (ZR) entourées par la capsule (C). On voit l'artère médullaie (AM) et une artère corticale (AC) qui s'écoulent dans la médullaie.

tive riche en faisceaux de collagène et comportant 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 tissu conjonctif lâche est riche en fibres de réticuline et contient des fibroblastes et des histiocytes.

À la jonction corticomédullaire, on observe parfois une mince condensation conjonctive.

4.3.2. La zone glomérulée

Elle est peu épaisse, constituée de massifs cellulaires plus ou moins sphériques, séparés les uns des autres par un fin réseau conjonctif renfermant de nombreux capillaires sanguins de petit calibre.

Les cellules sont relativement petites (10 à 15 microns). Le cytoplasme est faiblement chromophile et contient quelques petites vacuoles lipidiques. Le noyau est généralement petit, arrondi et central.

En ME (Fig. 11), les cellules de la corticosurrénale présentent, outre l'appareil de Golgi, l'ergastoplasme et les polysomes, un aspect caractéristique de cellules élaborant des stéroïdes :

- le réticulum lisse est abondant et présente un aspect tubulaire
- les mitochondries sont très nombreuses et possèdent des crêtes tubulaires ou vésiculaires
- le cytoplasme comporte des liposomes (peu fréquents dans la zone glomérulée). Ce sont des vacuoles lipidiques de taille variable, non limitées par une membrane.

La synthèse de ces hormones a lieu au niveau des mitochondries et du réticulum lisse.

4.3.3. La zone fasciculée

C'est la zone la plus épaisse. Elle est formée de longs cordons cellulaires plus ou moins anastomosés entre eux perpendiculaires à la surface et séparés par des capillaires dont le calibre augmente en se rapprochant de la médullaire. Les cellules sont plus volumineuses (25 à 35 microns). Le noyau est relativement petit, souvent arrondi et central.

Le cytoplasme est caractérisé par sa richesse en vacuoles lipidiques (liposomes). Cet aspect vacuolaire a fait donner à ces cellules le nom de **spongiocytes**. La partie externe de la zone fasciculée est plus riche en liposomes que la partie interne. La vitamine C est retrouvée en abondance.

En ME, les caractéristiques de cellules stéroïdogènes sont retrouvées avec une richesse particulière en réticulum lisse tubulaire et en liposomes.

4.3.4. La zone réticulée

Elle est formée de cordons cellulaires anastomosés, réalisant un réseau qui ménage des espaces riches en capillaires. Les cellules sont plus petites que celles de la zone fasciculée. Le noyau est relativement dense, souvent central.

Le cytoplasme présente une chromophilie plus marquée et une pauvreté en vacuoles lipidiques. Un pigment jaune brun de type lipofuscine est présent dans le cytoplasme chez l'adulte, après la trentaine. La chromophilie du cytoplasme s'explique en particulier par sa richesse en ARN.

En ME, on retrouve les caractéristiques des cellules stéroïdogènes avec cependant 3 particularités : richesse

en polysomes, pauvreté en liposomes, présence de pigments de lipofuscine

4.3.5. Aperçu histophysiologique

La zone glomérulée élabore des minéralocorticoïdes,

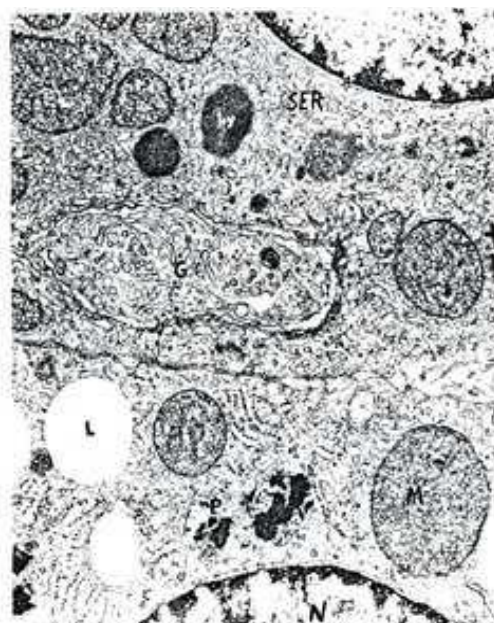


Fig 11 : Cellule de la corticosurrénale en ME

L : gouttelette lipidique N : noyau
REL : reticulum endoplasmique lisse
M : mitochondrie à crêtes tubulaires
G : appareil de Golgi
P : lipofuscine
Ly : lysosome

corticostérone et surtout aldostérone.

Les zones fasciculée et réticulée synthétisent les glucocorticoïdes (cortisol et cortisone) et les androgènes surrénaliens.

La biogenèse des hormones corticostéroïdes dépend des activités enzymatiques qui sont réparties entre les trois zones (la 18 hydroxylase est présente à tous les niveaux ; la 17a hydroxylase est absente de la zone glomérulée). La répartition des enzymes entre réticulum lisse et mitochondries est la suivante :

- 11 **b** hydroxylase et 18 hydroxylase sont mitochondriales
- 17 **a** hydroxylase et 21 hydroxylase sont au niveau du réticulum lisse.

La libération des hormones corticosurrénaliennes se fait par simple diffusion à travers les membranes.

4.4 HISTOLOGIE ET HISTOPHYSIOLOGIE DE LA MÉDULLOSURRÉNALE :

4.4.1. Structure de la médullosurrénale (Fig. 12)

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.

Les cellules médullosurrénaliennes sont plus ou moins chargées de grains colorés en brun par une réaction histo-chimique appelée **réaction phéochrome** (car elle utilise des sels de chrome) ; d'où le nom de cellules phéochromes données aux cellules de la médullosurrénale.

On distingue à l'aide de cette technique, **2 types cellulaires** :

- **Le premier type** est constitué de cellules globuleuses, à noyau central et à cytoplasme clair, faiblement coloré par les colorations usuelles. La réaction phéochrome montre un cytoplasme très riche en grains, d'où le nom de cellules **rhagiochromes**. Ces cellules ont tendance à former des lobules compacts.
- **Le deuxième type** comprend des cellules plus grandes prismatiques, polarisées. Le noyau est situé au pôle basal, tandis que le pôle apical est en contact avec un versant veineux. Le cytoplasme se colore bien par les colorants habituels et est relativement pauvre en grains par la technique aux sels de chrome, d'où le nom de cellules **hyalochromes**. Ces cellules ont tendance à constituer des rangées palissadiques le long des capillaires.

Ces deux aspects sont liés à des stades différents de l'activité glandulaire.

En ME, les cellules médullosurrénaliennes contiennent les organites habituels. On identifie deux types de cellules, qui diffèrent par l'aspect de leurs grains de sécrétion (limités par une membrane). Les cellules qui élaborent la noradrénaline ont des grains osmiophiles bordés par un halo clair; celles qui élaborent l'adrénaline ont des grains osmiophiles homogènes.

On observe des synapses de type cholinergique entre les terminaisons nerveuses des nerfs splanchniques et les

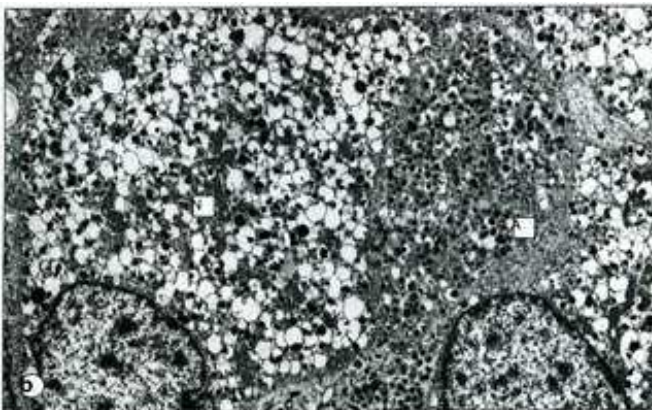


Fig 12 : Cellules de la médullosurrénale (A : à adrénaline ; N : à noradrénaline)

cellules de la médullosurrénale.

On retrouve parfois entre les cellules glandulaires médullosurrénaliennes un

- **troisième type de cellules** : les cellules ganglionnaires sympathiques, reconnaissables à leur très grande taille, à leur cytoplasme très basophile et à leur volumineux noyaux nucléolé, central (ce sont de véritables neurones).

4.4.2. Aperçu histophysiologique :

Les cellules de la médullosurrénale élaborent la **noradrénaline** et surtout l'**adrénaline**. Outre la tyrosine, la médullosurrénale est capable d'incorporer les différents précurseurs, dopa, dopamine et noradrénaline pour les transformer en adrénaline. Les activités enzymatiques se déroulent toutes dans le hyaloplasme, sauf l'oxydation de la dopamine en noradrénaline qui a été localisée dans les grains de sécrétion. Cette oxydation nécessite la présence de glucocorticoïdes. Du fait de la vascularisation

très particulière de la surrénale (voir ci-dessous), 10 à 20 % des cellules de la médullosurrénale ne reçoivent pas de glucocorticoïdes en provenance de la zone fasciculée. Elles libèrent donc de la noradrénaline.

C'est par l'intermédiaire de la stimulation des nerfs splanchniques que se fait la réponse de la médullosurrénale en libérant ses catécholamines. **Les cellules de la médullosurrénale sont l'équivalent de neurones post-ganglionnaires sympathiques.**

Le renouvellement hormonal est très rapide et la libération des catécholamines se fait vraisemblablement par exocytose.

4.5 VASCULARISATION DES SURRÉNALES (Fig. 13)

L'apport sanguin est assuré par trois artères capsulaires, qui forment un plexus dans la capsule de la glande.

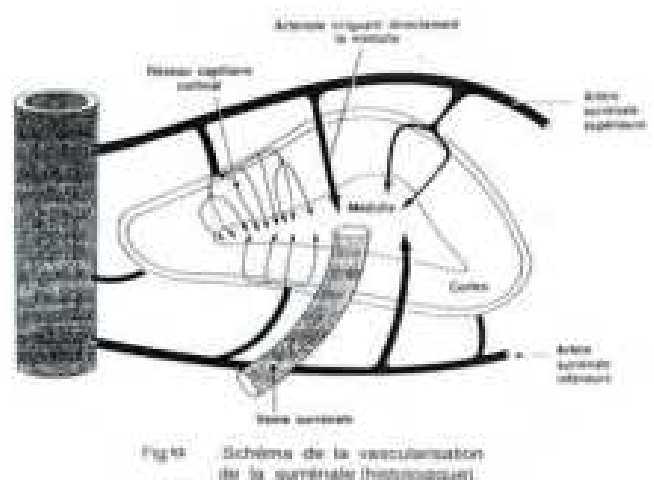
Le système vasculaire de la corticale est constitué par un réseau anastomosé de capillaires sinusoides irrigués par les branches des plexus capsulaires. Les sinusoides circulent entre les cordons de cellules glandulaires jusque dans la médulla, et se drainent dans de petites veines qui convergent vers la veine centrale de la médulla.

D'autre part, quelques petites artères partent du plexus capsulaire, traversent la corticale et se ramifient en un réseau de capillaires dilatés dans la médulla avant de se drainer vers la veine centrale de la médulla.

Ainsi, la majorité de la médullosurrénale est irriguée par du sang qui a reçu auparavant les hormones corticosurrénaliennes (ce qui est important pour la méthylation de la noradrénaline en adrénaline pour 80 à 90 % des cellules de la médulla).

Dans la zone corticale comme dans la médulla, les capillaires sont de type fenêtré.

5. LA THYROÏDE



5.1 GÉNÉRALITÉS

La thyroïde pèse 20 à 30 g chez l'adulte. Elle est constituée de 2 lobes latéraux réunis par un isthme et est plaquée contre les 2e et 3e cartilages trachéaux. De l'isthme, se détache souvent la pyramide de Lalouette qui s'élève sur la face antérieure du larynx.

- des hormones thyroïdiennes synthétisées par les thyrocytes (ou thyrocytes, ou cellules folliculaires).
- et de la calcitonine (hormone hypocalcémisante) synthétisée par les cellules « C » ou cellules claires ou cellules parafolliculaires.

b) Les troubles de la migration thyroïdienne :

- * La thyroïde linguale résulte de l'absence de migration de l'ébauche thyroïdienne. Cette dernière se développe sur place, c'est-à-dire au niveau du foramen cæcum, sans subir de migration. Elle sera donc située sur la face supérieure de la base de la langue, au niveau du sommet du V lingual. Elle peut représenter le seul tissu thyroïdien retrouvé chez le patient.
- * Une migration déviée explique la **thyroïde intratrachéale**, qui se réduit habituellement à quelques amas de vésicules thyroïdiennes au sein de la paroi trachéale.
- * La **thyroïde plongeante** résulte d'une migration plus marquée, atteignant la loge antéro-supérieure du médiastin.

c) La persistance du canal thyroglosse :

est à l'origine des kystes médians du cou ou kystes du tractus thyroglosse, qui siègent toujours sur le trajet de la migration de l'ébauche thyroïdienne. Le kyste mesure quelquefois plusieurs cm de diamètre. Il est volontiers en contact avec l'os hyoïde et impose l'ablation de cet os, lors de la kystectomie.

5.2.3. Histogenèse

L'histogenèse thyroïdienne débute à la 3^e semaine du développement et comprend schématiquement 2 étapes :

- **un stade préfolliculaire** : les éléments endodermiques se présentent sous forme d'amas cellulaires pleins, accompagnés de tissu mésenchymateux.
- **un stade folliculaire** : au centre des amas cellulaires, une substance colloïde se forme, indiquant le début de l'activité de synthèse hormonale.

5.3. HISTOLOGIE

La glande est enveloppée par une capsule conjonctive qui envoie de minces travées conjonctives, cloisonnant le parenchyme glandulaire sans le subdiviser nettement en lobules. Ces travées conjonctives renferment des vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que des filets nerveux.

5.3.1. Le parenchyme glandulaire

La glande thyroïde est constituée essentiellement de follicules thyroïdiens. Le follicule (ou vésicule) est l'unité morphologique et fonctionnelle de la glande.

Les follicules thyroïdiens sont des formations schématiquement sphériques, de taille très variable (50 à 500 microns de diamètre). Ils sont constitués par un épithélium folliculaire périphérique, entourant une cavité centrale qui renferme une substance appelée colloïde. La taille des follicules, l'aspect de l'épithélium et de la colloïde varient selon l'état fonctionnel de la glande. Nous décrivons le follicule en activité moyenne.

5.3.1.1 l'épithélium folliculaire (Fig. 17 et 18)

Il est séparé du tissu conjonctif environnant par une lame basale et comprend deux types cellulaires : la cellule folliculaire et la cellule parafolliculaire.

a) La cellule folliculaire ou thyrocyte

C'est la cellule principale de l'épithélium folliculaire. Elle est à la fois exocrine (thyroglobuline excrétée dans

la lumière) et endocrine (hormones thyroïdiennes). Il en résulte une polarité très marquée : pôle apical au contact avec la colloïde ; pôle basal au contact avec la lame basale et en rapport étroit avec les capillaires.

En microscopie photonique, la cellule a une forme cubique ou légèrement cylindrique. Le noyau est arrondi, central ou légèrement basal et pourvu d'un ou deux nucléoles. Le pôle apical possède des gouttelettes PAS positives comme la colloïde. Le cytoplasme renferme de nombreuses enzymes : phosphatases, peroxydases, désiodases, enzymes protéolytiques....

L'étude ultrastructurale permet de confirmer la polarité de la cellule :

- le pôle apical est caractérisé par la présence de microvillosités, de vésicules d'exo et d'endocytose, de lysosomes, de peroxysomes et de nombreux microfilaments et microtubules. Un à deux cils sont retrouvés par cellule.
- l'ergastoplasme prédomine dans la région basale
- les complexes golgiens sont supranucléaires
- les mitochondries sont dispersées dans tout le cytoplasme
- la membrane plasmique du côté basal décrit de nombreuses invaginations
- les cellules sont unies entre elles par des complexes de jonction.

b) la cellule parafolliculaire ou cellule C

La cellule est globuleuse, à cytoplasme clair et à noyau souvent central. Elle est difficile à identifier par les techniques classiques.

L'étude ultrastructurale montre :

- des jonctions de type desmosome entre les thyrocytes et les cellules C
- la cellule C est située entre la lame basale et les thyrocytes et n'a aucun contact avec la colloïde
- les caractères de cellules fabriquant des peptides : ergastoplasme et Golgi abondants, et deux types de granules de sécrétion limités par une membrane et à contenu dense aux électrons.

L'étude immunohistochimique a montré que les granules cytoplasmiques contiennent de la calcitonine et de la somatostatine. L'élévation de la calcémie entraîne une dégranulation des cellules C et la diminution de la calcémie une accumulation des granules de sécrétion.

Les cellules C sont situées préférentiellement à la partie moyenne des 2 lobes thyroïdiens.

5.3.1.2 La colloïde

Elle est plus ou moins abondante et présente des affinités tinctoriales variables. Elle peut être éosinophile ou faiblement basophile. Dans les follicules en activité, on note des vacuoles claires appelées vacuoles de résorption, situées en périphérie de la colloïde, juste au contact des thyrocytes.

La colloïde est constituée pour 70 % de thyroglobuline. La fraction glucidique est responsable du caractère PAS positif de la colloïde. Le reste est représenté par des protéines iodées et non iodées.

5.3.2. La composante conjonctivo-vasculaire et l'innervation

Le tissu conjonctif est peu abondant. Il comporte des

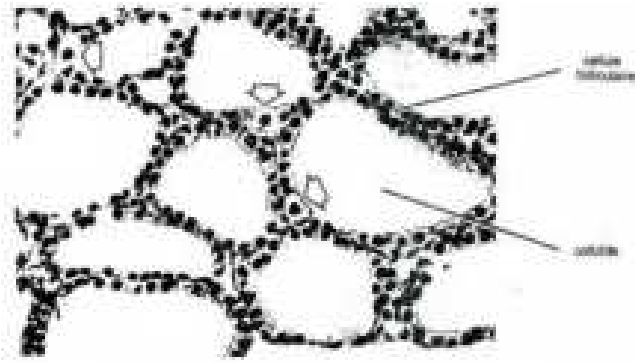
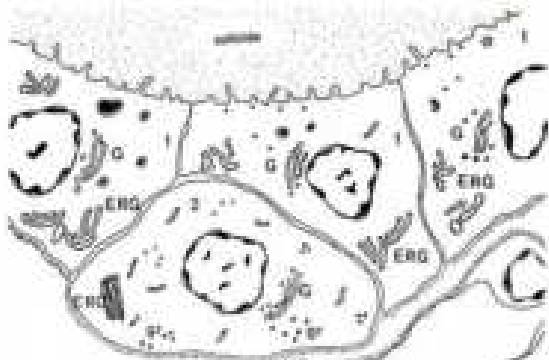


Fig 17 : Thyroïde en microscopie optique - Flèche : cellule parafolliculaire



**Fig 18 : Follicule thyroïdien en microscopie électronique
1 : cellule folliculaire 2 : cellule parafolliculaire**

fibroblastes, des mastocytes, des fibres de collagène et des fibres de réticuline.

La vascularisation est très développée. Les capillaires sanguins forment un réseau dense autour des follicules et sont en majorité de type fenêtré.

Le parenchyme thyroïdien comporte des lymphatiques drainés par les ganglions satellites.

L'innervation est essentiellement vasomotrice. Il existe aussi des terminaisons sympathiques et parasympathiques au contact des cellules folliculaires.

5.4. HISTOPHYSIOLOGIE

5.4.1. Les variations morphologiques

Les follicules thyroïdiens peuvent prendre des aspects variables en fonction de leur activité. Dans une glande en activité normale, des follicules sont au repos, d'autres en hyperactivité, la majorité ayant une activité moyenne. Dans les stades extrêmes de glande au « repos » et de glande en hyperactivité, la majorité des follicules ont la même activité et donc le même aspect. Mais toutes les situations intermédiaires peuvent évidemment exister.

a) Glande au repos ou en hypoactivité :

La glande est constituée en majorité de follicules présentant les caractéristiques suivantes :

- Les follicules sont de grande taille, à épithélium aplati et à colloïde abondante, dense et éosinophile
- Les vacuoles de résorption sont absentes
- Le noyau des thyrocytes est petit, à chromatine dense
- Les organites cytoplasmiques sont en nombre nettement réduit
- pas de gouttelettes PAS positives au pôle apical.

b) Glande en hyperactivité

La glande est constituée en majorité de follicules présentant les caractéristiques suivantes :

- Les follicules sont de petite taille, à épithélium prisma-

tique haut et à colloïde peu abondante, pâle, basophile.

- Les vacuoles de résorption sont nombreuses.
- Le noyau des thyrocytes présente une chromatine fine et un nucléole proéminent.
- Les organites cytoplasmiques sont très développés
- Le pôle apical est particulièrement riche en microvillosités, en lysosomes, en vacuoles et en « gouttelettes de colloïde ».

5.4.2. Les étapes de l'activité des thyrocytes

Le thyrocyte sécrète les hormones thyroïdiennes : T3 (triiodothyronine) et T4 (thyroxine). Leur formation résulte de l'hydrolyse de la thyroglobuline.

L'activité des thyrocytes comprend schématiquement les étapes suivantes :

- La synthèse de la thyroglobuline se fait au niveau de l'ergastoplasme
- La fixation glucidique est très précoce, dans l'ergastoplasme, et se poursuit dans l'appareil de Golgi.
- La molécule d'iodure I⁻ est captée dans le liquide interstitiel par une « pompe à iodure », protéine intégrée (symport Na⁺/I⁻). Ce transport, à travers la membrane plasmique, nécessite de l'énergie. L'iodure est instantanément acheminé vers le pôle apical de la cellule.
- L'iodure I⁻ est oxydé en I⁺ et fixé sur les résidus tyrosyls de la thyroglobuline au niveau de la membrane apicale (étape réalisée par une thyropéroxydase). Au même niveau s'effectuent les dernières étapes de la maturation de la thyroglobuline iodée : les résidus tyrosyls se réorganisent pour former les molécules de T3 et de T4 au sein de la thyroglobuline iodée.
- La thyroglobuline est stockée dans la colloïde plus ou moins longtemps selon l'activité de la glande. Le renouvellement est plus rapide en cas d'hyperactivité.
- La résorption de la thyroglobuline iodée par les thyrocytes s'effectue par endocytose. Les vésicules d'endocytose fusionnent avec des lysosomes donnant des phagolysosomes.
- Les enzymes lysosomales effectuent la protéolyse de la thyroglobuline iodée libérant de la T3 et de la T4. Ces deux hormones sont libérées dans les capillaires sanguins après passage à travers la membrane plasmique du côté basal.

5.4.3. Les facteurs régulant l'activité glandulaire

Deux facteurs sont essentiels pour la régulation de la thyroïde : la TSH (hormone hypophysaire régulée par le TRH hypothalamique) et la concentration sanguine en iode.

6. LES PARATHYROÏDES

Les parathyroïdes sont généralement au nombre de 4, une supérieure et une inférieure, accolées à la face postérieure de chaque lobe thyroïdien. Les glandes parathyroïdes sont petites. Elles pèsent 50 mg en moyenne. Elles sont indispensables à la vie. Elles sécrètent la parathormone (hormone hypercalcémiant).

6.1. EMBRYOLOGIE (FIG.16)

Au cours de la quatrième-cinquième semaine du développement, les parois latérales de l'intestin pharyngien émettent des évaginations, les poches entobran- chiales,

d'origine endodermique.

Chaque 3e poche entobrancheiale (droite et gauche) forme un amas dorsal, ébauche d'une parathyroïde inférieure, et un amas ventral, ébauche d'un lobe thymique. Chaque ébauche parathyroïdienne inférieure va accompagner partiellement le lobe thymique correspondant lors de sa migration et va s'accoler à la partie postéro inférieure homolatérale du corps thyroïde.

Chaque 4e poche entobrancheiale forme un amas dorsal, l'ébauche de la parathyroïde supérieure. Cette ébauche va migrer pour gagner la partie postéro supérieure homolatérale du corps thyroïde.

Ces données embryologiques expliquent la possibilité de trouver des parathyroïdes accessoires à l'intérieur du corps thyroïde ou du thymus.

6.2. HISTOLOGIE

6.2.1. Le squelette conjonctif

Chaque parathyroïde est recouverte d'une mince capsule conjonctive. De fines cloisons conjonctives partent de la capsule sans délimiter des lobules. Elles renferment également de nombreux adipocytes dont le nombre augmente avec l'âge.

6.2.2. Le parenchyme glandulaire (Fig. 19)

Il se présente sous l'aspect de cordons épithéliaux entourés d'un riche réseau capillaire. La glande parathyroïde de l'adulte comporte 2 types cellulaires :

a) Les cellules principales

Ce sont de loin les plus nombreuses. Elles élaborent la parathormone. Elles sont fréquemment agencées en pseudo-follicules autour d'un capillaire central.

Elles sont de petite taille (10 à 12 microns de diamètre), de forme polyédrique, à noyau central et à cytoplasme sombre ou clair. Deux sous-variétés de cellules principales ont été décrites :

- Les cellules principales sombres

L'aspect sombre du cytoplasme est dû à la richesse en organites et en grains de sécrétion. L'ergastoplasme, les polysomes, les mitochondries et les complexes golgiens sont les organites les plus représentés. Les grains de sécrétion ont un diamètre de 200 nm et sont délimités par une membrane. Il y a peu de glycogène

- Les cellules principales claires

Leur cytoplasme chromophile est nettement plus pauvre en organites et en grains de sécrétion et renferme de nombreuses vacuoles. Ces cellules sont plus

riches en glycogène que les cellules précédentes.

Ces 2 sous-variétés (sombres et claires) semblent correspondre à des états fonctionnels différents d'un même type cellulaire. La présence de cellules à un stade intermédiaire vient appuyer cette interprétation.

b) Les cellules oxyphiles

Elles sont nettement moins nombreuses et plus volumineuses que les cellules principales. Elles sont absentes chez le fœtus et l'enfant et augmentent avec le vieillissement.

En microscopie optique, elles présentent un noyau central très chromophile et un cytoplasme pourvu de très nombreux « grains éosinophiles ».

L'étude ultrastructurale montre une grande richesse en mitochondries expliquant l'aspect granulaire en microscopie optique, alors que les autres organites sont réduits. L'activité des cellules oxyphiles n'est pas modifiée par les variations de la calcémie. Leur rôle n'est pas élucidé.

6.3. APERÇU HISTOPHYSIOLOGIQUE

Les parathyroïdes sécrètent la parathormone dont le rôle est de mobiliser le calcium du tissu osseux et d'augmenter la calcémie en stimulant l'activité ostéolytique des ostéoclastes. Elle diminue également l'excrétion rénale du calcium et stimule son absorption par l'épithélium intestinal.

L'activité des cellules principales parathyroïdiennes est directement contrôlée par le taux de calcium du milieu extracellulaire.

7. LE SYSTÈME ENDOCRINIEN DIFFUS

Il existe de nombreuses cellules neuroendocrines dispersées qui produisent des hormones sous forme d'amines biogènes (sérotonine...) ou des peptides actifs agissant à distance (endocrinie), ou localement (paracrinie).

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

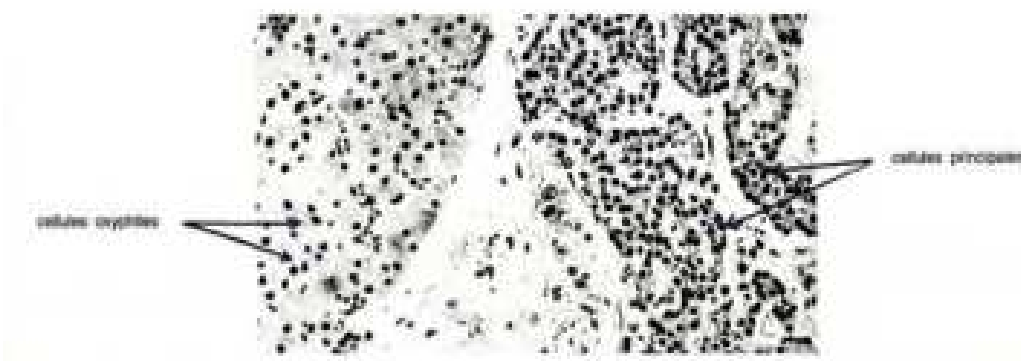


Fig 19 : Parathyroïde en microscopie optique

Il existe une **très grande diversité morphologique et fonctionnelle** du système endocrinien diffus

et plus de 20 types de sécrétions ont été décrits.

Les cellules faisant partie de ce système sont disséminées dans divers tissus et organes. Elles se présentent sous forme de cellules isolées ou regroupées en petits amas, habituellement difficiles à reconnaître avec les colorations usuelles.

Ces cellules sont de forme très variable (triangle, poire, bouteille) et sont comprimées entre deux cellules épithéliales du tissu hôte. Elles reposent sur la même lame basale que les cellules voisines. Généralement, le pôle apical de ces cellules ne présente pas de rapport avec la surface épithéliale. Leur cytoplasme est souvent clair. Elles peuvent être en relation avec des fibres nerveuses réalisant des complexes (ou corps) neuro-épithéliaux endocrines comme dans l'arbre trachéobronchique.

Pour mettre en évidence les cellules de ce système, on peut utiliser différentes techniques :

- des techniques argentiques ou au bichromate de potassium
- l'étude ultrastructurale met en évidence des grains de sécrétion limités par une membrane, à contenu dense aux électrons entouré par un halo clair.

L'aspect et la taille de ces grains de sécrétion sont variables et caractéristiques de la catégorie cellulaire (de 100 à 800 nm).

- les techniques immunohistochimiques permettent d'identifier avec précision ces cellules par leur sécrétion hormonale. Citons parmi ces sécrétions, la sérotonine, la gastrine, la somatostatine, le VIP, la substance P, la CCK, la sécrétine, la glicentine, la bombésine...

Elles sont très nombreuses dans l'appareil digestif, l'appareil respiratoire, la thyroïde, dans la vessie et la prostate. Appartiennent à ce groupe, les cellules C de la thyroïde, les cellules à rénine de l'appareil juxtaglomérulaire. Les paraganglions du système nerveux autonome appartiennent aussi à ce système neuroendocrinien. On en trouve essentiellement au contact des carotides, de l'aorte et ils seraient sensibles à la pression artérielle en oxygène et au pH.

Les cellules du système endocrinien diffus dérivent des crêtes neurales.

PCEM 2

THÈME XII
SYSTEME
ENDOCRINIEN
PHYSIOLOGIE

GÉNÉRALITÉS SUR LES GLANDES ENDOCRINES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Décrire le rôle du système endocrinien.
2. Comparer les systèmes endocriniens et nerveux
3. Définir un messenger hormonal.
4. Décrire le rôle d'une protéine de transport
5. Décrire les propriétés de la liaison hormone & récepteur.
6. Indiquer les stimuli de la sécrétion hormonale
7. Définir la notion de feed-back
8. Schématiser la boucle de feed back négatif
9. Décrire les régulations des récepteurs

PLAN

INTRODUCTION

1. DÉFINITION

2. CLASSIFICATION DES HORMONES

2.1 CLASSIFICATION CHIMIQUE

2.2 CLASSIFICATION FONCTIONNELLE

3. MÉTABOLISME

3.1 BIOSYNTHESE ET SECRETION

3.2 TRANSPORT HORMONAL

4. RÉCEPTEURS HORMONAUX

4.1 NOTION DE RÉCEPTEURS HORMONAUX

4.2 SIÈGE DES RÉCEPTEURS

4.3 CARACTÉRISTIQUES DE LA LIAISON HORMONE & RÉCEPTEUR

4.5 CONTRÔLE DE L'INTERACTION HORMONE & RÉCEPTEUR

5. RÉGULATION ENDOCRINE

5.1 STIMULI DE LA SÉCRÉTION HORMONALE

5.2 PRINCIPE DE FEED-BACK EN PHYSIOLOGIE ENDOCRINIENNE

5.3 NOTIONS FONDAMENTALES EN PHYSIOLOGIE ENDOCRINIENNE.

INTRODUCTION

Le fonctionnement harmonieux d'un organisme pluricellulaire nécessite une coordination entre les différents tissus et organes. Cette coordination se fait principalement par deux voies complémentaires : une voie rapide assurée par le système nerveux végétatif et une voie lente assurée par le système endocrinien.

Le système endocrinien assure :

1. l'homéostasie du milieu intérieur : maintien dans des limites très étroites de la glycémie, de la pression artérielle moyenne, de la volémie, de la calcémie...
2. le développement et la croissance : hormones de croissance.
3. la reproduction et la pérennité de l'espèce : hormones sexuelles.
4. la lutte contre le stress et l'adaptation à l'environnement : catécholamines et glucocorticoïdes

1. DÉFINITION

L'hormone est une molécule informative extracellulaire appelée également messenger chimique qui est synthétisée par un groupe de cellules ou une glande endocrine. Elle est déversée dans le milieu intérieur et agit sur des cellules cibles possédant des récepteurs spécifiques. Les produits de la neurosécrétion tels que les « Hypothalamic Releasing Factors » (hormones hypothalamiques) sont considérés comme de véritables hormones parce qu'elles sont transportées dans le sang bien que seulement sur une courte distance entre l'hypothalamus et l'hypophyse

Cette molécule signal peut agir :

- Sur la cellule qui l'a produite : voie autocrine. Exemple : insuline
- À distance : voie endocrine. Exemple : hormones thyroïdiennes.
- Localement (sur les cellules voisines) : voie paracrine. Exemple : somatostatine.

Plusieurs structures anatomiques font partie des glandes endocrines, mais seulement un petit nombre sont de « véritables » glandes endocrines, c'est-à-dire des structures spécialisées uniquement dans la sécrétion des hormones. Parmi les « véritables » glandes endocrines, on peut citer : l'hypothalamohypophyse, la thyroïde, les parathyroïdes, les glandes surrénales, le pancréas endocrine, les gonades, l'épiphyse et le placenta.

D'autres organes sont capables d'assurer à la fois une fonction endocrine et un autre rôle physiologique ; il s'agit par exemple de l'hypothalamus, du cœur, des reins, du foie ou des gonades...

Le système endocrinien a un fonctionnement complexe. Ainsi :

- une glande endocrine peut sécréter plusieurs hormones, exemple le pancréas endocrine.
- une hormone donnée peut avoir des effets différents sur différentes cellules cibles. Elle est appelée hormone ubiquitaire : exemple : les catécholamines circulantes.
- un processus physiologique peut être contrôlé par plusieurs hormones. Exemple : la croissance.
- Il est fréquent que les différentes glandes endocrines

agissent les unes sur les autres afin de moduler leurs fonctionnements mutuels. Exemple : hormones de l'axe Hypothalamo – Hypophysaire (cf cours axe hypothalamo-hypophysaire).

2. CLASSIFICATION DES HORMONES

On peut envisager deux classifications : une classification chimique et une classification fonctionnelle.

2.1 CLASSIFICATION CHIMIQUE

(cf biochimie)

2.2 CLASSIFICATION FONCTIONNELLE

Les hormones peuvent être classées en fonction de leur rôle physiologique exp :

- Hormones de la croissance : GH, Hormones thyroïdiennes, etc.
- Hormones hyperglycémiantes : Glucagon, catécholamines, etc.
- Hormones de la reproduction : Œstrogènes, testostérone, etc.
- Hormones de l'équilibre hydro électrolytique : Aldostérone, ADH, etc.
- Hormones thermorégulatrices : Hormones thyroïdiennes, catécholamines, etc.

Les hormones peuvent être classées selon leur site d'action :

- Hormones à action ubiquitaire : glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, hormone de croissance, insuline.
- Hormones à « action restreinte ou réservée à certains tissus ou organes ; les hormones antéhypophysaires pour les glandes endocrines cibles, l'hormone antidiurétique et les minéralocorticoïdes pour le rein.

Le caractère ubiquitaire ou localisé de l'action d'une hormone dépend en fait de la présence de récepteurs. Par exemple, tous les tissus disposent de récepteurs pour les hormones thyroïdiennes. Quelques tissus spécialisés contiennent des récepteurs à la prolactine ou aux androgènes. C'est la différenciation cellulaire qui confère à l'hormone sa spécialisation fonctionnelle.

3. MÉTABOLISME GÉNÉRAL D'UNE HORMONE

3.1 BIOSYNTÈSE ET SÉCRÉTION

(cf. BIOCHIMIE)

3.2 TRANSPORT HORMONAL

Une fois libérées, les hormones sont déversées dans l'espace péri cellulaire d'où elles gagnent généralement la circulation pour atteindre les cellules cibles. La plupart des hormones de petit poids moléculaire circulent sous formes liées à l'albumine ou à des protéines spécifiques telles que le cortisol à la transcortine ou cortisol binding globulin ou CBG, la thyroxine à la Thyroxin Binding Globulin ou TBG, la testostérone à la Sex Binding globulin ou SBP.

Les protéines de transport :

1. facilitent le transport des hormones liposolubles qu'elles rendent temporairement hydrosolubles

2. retardent la perte de petites molécules hormonales par le mécanisme de filtration rénale.
3. ce qui diminue la perte d'hormones accessible, déjà présente dans la circulation sanguine.
4. fournissent une réserve d'hormones

4. RÉCEPTEURS HORMONAUX

4.1 NOTION DE RÉCEPTEUR HORMONAL

Le récepteur est une structure de nature protéique ou glycoprotéique qui se lie à l'hormone. Le rapprochement physique hormone & récepteur déclenche une cascade d'événements à l'origine de la réponse biologique. Par ailleurs, cette réponse ne dépend pas uniquement du messenger hormonal, mais également du récepteur de la cellule cible. Exemple : récepteurs α et β des catécholamines.

4.2. SIÈGE DES RÉCEPTEURS

a. récepteurs intracellulaires

Ils concernent les hormones lipidiques comme les stéroïdes ainsi que les hormones thyroïdiennes. Ces hormones lipophiles passent à travers la membrane par un mécanisme passif. Une fois à l'intérieur de la cellule, les hormones continuent leur trajet puisqu'elles franchissent la membrane nucléaire et interagissent via des récepteurs protéiques avec le génome (hormones stéroïdes et thyroïdiennes) ces hormones stimulent ou inhibent la synthèse de protéines spécifiques (enzymes, transporteurs.....) dans les cellules cibles. Cet impact nécessite quelques heures pour se développer, mais l'effet est durable.

b. Les récepteurs transmembranaires

Les récepteurs transmembranaires ou de surface sont des protéines localisées au niveau de la membrane plasmique de la cellule cible. Ce sont les récepteurs des hormones hydrophiles à savoir les glycoprotéines, les protéines et les peptides, les monoamines et les prostaglandines.

Les hormones en se fixant sur un site spécifique du récepteur induisent la formation de seconds messagers (AMPc, Ca^{++} , IP3, GMPc.....) qui à leur tour génèrent une série d'événements à l'origine de la réponse biologique. Il est important de signaler qu'à partir d'une molécule signal ou premier messenger on forme de milliers voir des millions de molécules de substrat : c'est le phénomène d'amplification qui explique en grande partie que de faibles concentrations hormonales suffisent pour obtenir une réponse biologique.

4.3 CARACTÉRISTIQUES DE LA LIAISON HORMONE & RÉCEPTEUR

La liaison hormone & récepteur se caractérise par :

- **la spécificité** : un récepteur est spécifique d'une hormone ou d'un groupe d'hormones. Les récepteurs hormonaux reconnaissent une hormone de façon hautement spécifique. Ceci résulte de structures complémentaires de l'hormone et du récepteur.

Ainsi, plus le site est spécifique plus les concentrations hormonales requises pour avoir un effet biologique sont faibles.

- **la saturabilité** : définit le taux d'occupation des récepteurs. Le nombre de récepteurs étant limité, la quantité saturante est la quantité d'hormone qui aboutit à une occupation de 100 % des récepteurs. Un effet physiologique a lieu dans la plupart des cas à des taux d'occupation inférieurs à 100%. Les récepteurs inoccupés sont appelés récepteurs de réserve.
- **l'affinité** : c'est une propriété qui décrit la force de liaison entre le ligand et la protéine réceptrice (récepteur). Elle détermine la probabilité qu'un ligand lié de quitter la surface du récepteur et de retourner à l'état libre. Cette propriété assure l'occupation du récepteur en présence de concentration hormonale faible.
- **la réversibilité** est une propriété qui met fin aux effets physiologiques de l'hormone. Elle indique que la réaction de liaison n'est pas à sens unique et qu'à tout moment il existe une probabilité non négligeable de séparation spontanée du complexe hormone récepteur. La saturabilité et la réversibilité représentent une protection contre un envahissement massif de la cellule par l'hormone.

4.4 NOTION D'AGONISTE ET D'ANTAGONISTE

a. L'agoniste :

c'est une substance chimique qui se lie au récepteur et lui fait transmettre l'effet hormonal aussi bien que l'hormone naturelle.

b. L'antagoniste :

c'est une substance qui occupe avec une grande affinité le site de liaison, mais ne stimule pas les étapes ultérieures. Ainsi, non seulement il est inactif, mais il antagonise l'action de l'hormone naturelle en occupant le récepteur.

4.5 CONTRÔLE DE L'INTERACTION HORMONE & RÉCEPTEUR

L'exposition des cellules cibles à des concentrations hormonales importantes ou faibles est capable de modifier le nombre de récepteurs fonctionnels voire même le nombre total de récepteurs.

Ainsi, pour optimiser la réponse biologique ; la baisse de la concentration hormonale, entraîne une augmentation du nombre de récepteurs : « **up regulation** » ou régulation à la hausse alors que l'augmentation de la concentration hormonale diminue le nombre de récepteurs : « **down regulation** » ou régulation à la baisse.

Cette régulation à la baisse ou à la hausse du nombre de récepteurs peut être homologue dépendant de l'hormone elle-même ou hétérologue dépendant d'une autre hormone.

a. Régulation homologue

• Régulation homologue à la baisse (Down Regulation)

La régulation homologue négative passe par des différentes étapes allant de la désensibilisation à l'internalisation.

- Désensibilisation : c'est un phénomène réversible si l'agoniste est rapidement retiré du lieu. Le nombre total de récepteurs ne diminue pas.
- Séquestration : Au-delà de la désensibilisation, sous l'effet des agonistes, les récepteurs se trouvent piégés dans des vésicules. Ce phénomène ne comporte pas

la dégradation des récepteurs dont le nombre total ne varie pas. Il est ainsi possible de réafficher les récepteurs à la surface de la cellule cible dès le retrait de l'agoniste.

- Internalisation : Le contact prolongé (plusieurs heures) avec l'agoniste diminue le nombre total de récepteurs qui se trouvent englobés dans des vésicules d'endocytose et qui subissent une dégradation enzymatique.

•Régulation homologue à la hausse (up Regulation)

Elle est plus rare et se manifeste par une augmentation rapide et transitoire du nombre de récepteurs suite à l'application de l'hormone elle-même.

b. Régulations hétérologues

- Régulation hétérologue à la hausse

* Permissivité

L'effet d'une hormone sur une cellule cible nécessite une exposition antérieure ou simultanée à d'autres hormones afin d'augmenter la réponse de la cellule cible.

* Potentialisation

La réponse biologique obtenue quand les hormones x et y sont administrées simultanément est supérieure à la somme des réponses séparées. Cet effet passe généralement par une augmentation du nombre de récepteurs de l'hormone x suite à l'application de l'hormone y : y entraîne une hypersensibilité tissulaire à x.

- Régulation hétérologue à la baisse

* Désensibilisation

L'administration simultanée de deux hormones x et y donne une réponse biologique inférieure à celle obtenue lors de l'application de x seule. On dit que y désensibilise le tissu cible à x (y diminue le nombre de récepteurs de x au niveau du tissu cible).

5. RÉGULATION ENDOCRINIENNE

5.1 STIMULI DE LA SÉCRÉTION HORMONALE

a. Nerveux

Le système nerveux innerve les glandes endocrines et contrôle ainsi le niveau de sécrétion hormonale

Exemple : le système nerveux sympathique stimule la sécrétion de glucagon.

b. Hormonal

Une hormone peut contrôler sa propre sécrétion ou la sécrétion d'une autre hormone.

Exemple : Le glucagon stimule la sécrétion d'insuline.

c. Humoral

Le taux sanguin d'un paramètre biologique peut moduler la sécrétion hormonale.

Exemple : l'augmentation de la calcémie inhibe la sécrétion de parathormone.

La sécrétion hormonale, quelle soit déclenchée par un mécanisme nerveux, humoral ou hormonal est contrôlée par un mécanisme de Feed Back ou rétrocontrôle

5.2 PRINCIPE DE RÉTROCONTRÔLE OU FEED-BACK EN PHYSIOLOGIE ENDOCRINIENNE

a. Définition :

C'est un processus par lequel la réponse à un message ou signal, influence par voie de retour, la structure émettrice de ce signal.

Le mécanisme de base est la rétroaction ou feed-back. Ce mécanisme consiste à maintenir à une valeur déterminée une variable biologique en comparant sa valeur actuelle à la valeur prescrite (valeur de consigne ou de référence) et en utilisant la différence entre ces deux valeurs pour actionner un dispositif qui tend à corriger cette différence.

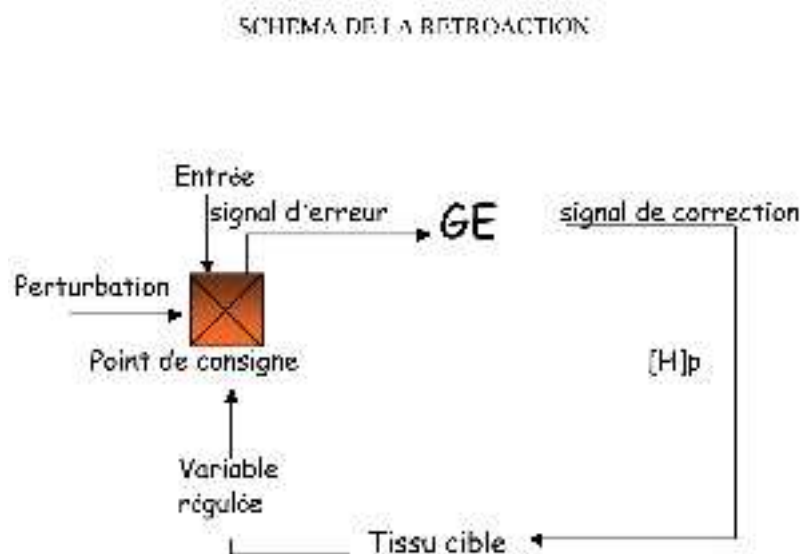
b. Notion de feed back négatif

Le système de rétroaction négative : le plus courant, il s'agit d'un système dans lequel une augmentation ou une diminution de la variable régulée entraîne des réponses qui tendent à amener la variable dans une direction opposée à celle du changement initial.

c. notion de feed back positif

La perturbation du système déclenche une succession de phénomènes qui amplifient davantage la perturbation ou la réponse donc le signal initial ce qui aboutit à une réponse elle-même amplifiée. Exemple : sécrétion d'ocytocine au cours de l'accouchement.

Ce mécanisme de contrôle, schématisé par la boucle figurant ci-dessous, comprend :



- Une entrée d'informations à partir de la valeur réglée qui est considérée comme une entrée en retour, une rétroaction.
- Dans ce système à rétroaction, le mécanisme est finalisé, cette finalité étant définie par la valeur de consigne ou valeur de référence.
- La valeur de consigne peut être fixée et l'on parle de mécanisme régulateur, ou varié par programmation et l'on parle de servomécanisme.
- La différence entre la variable régulée à un instant t et le point de consigne déclenche un signal d'erreur à l'origine d'une modification du niveau de sécrétion hormonale (signal de correction).

5.3 NOTIONS FONDAMENTALES EN PHYSIOLOGIE ENDOCRINIENNE

- Les systèmes de régulation homéostatiques ne peuvent pas maintenir la constance complète de toutes les caractéristiques du milieu intérieur. Par conséquent toute variable réglée à une gamme plus ou moins étendue de valeurs normales selon les conditions de l'environnement.
- Le point de réglage de certaines variables réglées par les systèmes de régulation homéostatiques peut être réajustée, c.-à-d. qu'il peut être élevé ou abaissé de façon physiologique.
Les systèmes de régulation homéostatiques ne peuvent pas maintenir la constance complète de toutes les caractéristiques du milieu intérieur. Par conséquent toute variable réglée à une gamme plus ou moins étendue de valeurs normales selon les conditions de l'environnement.
- Le point de réglage de certaines variables réglées par les systèmes de régulation homéostatiques peut être réajusté, c.-à-d. qu'il peut être élevé ou abaissé de façon physiologique.

- Il n'est pas possible aux systèmes de régulation homéostatiques de maintenir constamment toutes les variables dans des limites étroites si bien que la constance de certaines variables est modifiée de façon à maintenir d'autres variables relativement constantes : notion de priorités physiologiques.
- Les conditions du milieu intérieur ne sont évidemment pas stables : l'apport des nutriments est discontinu. Mais en plus, les besoins de l'organisme varient en fonction de l'état (croissance, sommeil, agression). La production hormonale va donc devoir s'adapter à ces conditions.
- L'augmentation de la sécrétion hormonale peut aussi être produite en réponse à des signaux provenant de l'environnement. Un environnement menaçant provoque la libération des hormones hypophysaires (GH, ACTH.) et surrénaliennes (cortisol, catécholamines). Dans de telles réponses aux stimuli externes, un composant sensoriel du système nerveux détecte le stimulus et la sécrétion est affectée d'une façon similaire à un simple réflexe. Il n'y a pas de rétroaction négative, mais la sécrétion hormonale est arrêtée avec la cessation du stimulus externe.

LE SYSTEME HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir le système hypothalamo hypophysaire
2. Décrire le principe de fonctionnement de l'appareil hypothalamo hypophysaire.
3. Citer les différentes hormones hypophysiotropes.
4. Citer les hormones antéhypophysaires.
5. Décrire le rôle physiologique de chaque hormone antéhypophysaire.
6. Indiquer les facteurs qui régulent la sécrétion de chacune de ces hormones.
7. Décrire le rôle physiologique de l'hormone antidiurétique.
8. Indiquer les facteurs qui régulent la sécrétion de l'hormone antidiurétique.
9. Décrire le rôle de l'ocytocine.
10. Indiquer les facteurs qui régulent la sécrétion de l'ocytocine

PLAN

INTRODUCTION

HORMONES HYPOTHALAMIQUES

HORMONES ANTEHYPOPHYSAIRES

HORMONES POST HYPOPHYSAIRES

LA PROLACTINE

L'HORMONE DE CROISSANCE

LA VASOPRESSINE

L'OCYTOCINE

1 INTRODUCTION

Le cerveau ne communique pas seulement avec l'organisme par l'intermédiaire de nerfs, mais aussi par des entrées et sorties hormonales qui se font au niveau d'une structure formée par la glande hypophyse (pituitaire) et une zone située à la base du cerveau, l'hypothalamus. **L'ensemble constitue le système hypothalamo-hypophysaire.** Ce système assure la coordination et la régulation de la fonction de différentes glandes endocrines périphériques : thyroïde, gonades, surrénales...

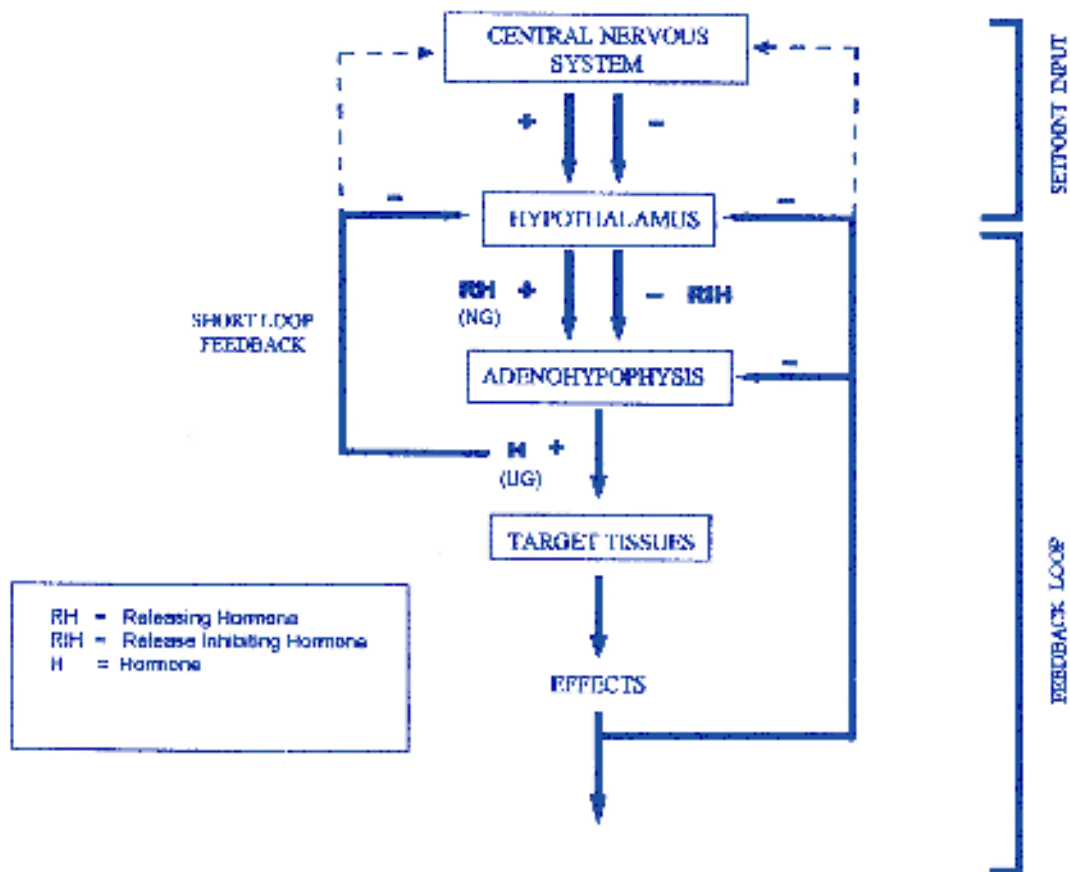
L'hypothalamus contient des neurones sécrétoires et un ensemble de structures qui interviennent dans la régulation des fonctions végétatives et des comportements qui leurs sont associés (faim, soif, sexualité...). Il est directement sensible aux modifications du milieu intérieur (pression, volume, température, composition chimique) grâce à la présence de récepteurs spécifiques et agit sur l'organisme grâce aux systèmes neuroendocrinien et nerveux végétatifs dont il contrôle le fonctionnement. L'hypothalamus dont le poids ne dépasse pas 1 % du poids du cerveau est une structure indispensable à l'homéostasie du milieu intérieur.

L'hypophyse est reliée à l'hypothalamus par l'infundibulum ou tige pituitaire. Chez l'homme, l'hypophyse est formée de deux lobes :

- **l'antéhypophyse ou adénohypophyse**, reliée indirectement à l'hypothalamus par des neuro hormones hypothalamiques acheminées par un système veineux porte hypothalamo- hypophysaire.
- **La posthypophyse ou neurohypophyse** dérive d'un tissu nerveux. Les hormones de la post-hypophyse sont synthétisées au niveau de certains noyaux hypothalamiques, rassemblées dans des granules de sécrétions et cheminent le long des axones pour être stockées dans la post-hypophyse.

2. LES HORMONES HYPOTHALAMIQUES

Des neurones hypothalamiques différents de ceux qui synthétisent les hormones libérées par la post-hypophyse sécrètent des hormones qui contrôlent la sécrétion de toutes les hormones antéhypophysaires. Ces hormones hypothalamiques sont appelées : hormones hypophysiotropes ou libérines ou releasing hormones...



Exception faite d'une hormone : la prolactin inhibiting hormone (PIF), toutes les hormones hypophysiotropes sont le premier maillon d'une chaîne de trois hormones : une hormone hypophysiotrope (1) contrôle la sécrétion d'une hormone antéhypophysaire (2) qui, à son tour, contrôle la sécrétion d'une hormone d'une glande endocrine périphérique (3). Cette dernière agit sur ses cellules cibles. La valeur adaptative de ce type de chaîne réside dans le fait qu'elles permettent :

- Plusieurs rétrocontrôles hormonaux
- L'amplification de la réponse en partant d'un petit nombre de neurones hypothalamiques pour aboutir à un signal hormonal périphérique

2.1 THYROLIBÉRINE OU THYROTROPIN RELEASING HORMONE (TRH)

Première des hormones hypophysiotropes isolée et purifiée en 1969. La TRH est sécrétée essentiellement dans la région périventriculaire et ventrobasale de l'hypothalamus suite à des stimulations nerveuses provoquées par la sensation de froid ou par des réflexes d'origine métabolique. Libérée dans le sang porte-hypophysaire, la TRH se lie à des récepteurs membranaires des cellules thyroïdes et lactotropes déclenchant ainsi la libération de l'hormone thyroïdienne (TSH) et de la prolactine.

La TRH est également sécrétée dans le tube digestif, le pancréas et le testicule.

2.2 SOMATOLIBÉRINE OU GROWTH HORMONE OU RELEASING HORMONE (GH - RH)

Elle est sécrétée de façon assez diffuse dans l'hypothalamus, elle augmente la sécrétion de l'hormone de crois-

sance ou GH. La sécrétion de GH-RH dans le sang porte hypophysaire est rythmique et synchronisée avec celle de la GH hypophysaire. Elle est sécrétée pendant le sommeil lent profond. Sensible à la glycémie, l'hypoglycémie stimule la synthèse et la sécrétion de GHRH alors que l'hyperglycémie la freine. L'exercice physique stimule également la sécrétion de GHRH.

2.3 SOMATOSTATINE OU GROWTH INHIBITING RELEASING HORMONE (GH-RIH)

Elle est présente dans le système nerveux central et périphérique ainsi que dans de nombreux organes ou tissus, particulièrement le pancréas (cellules D des îlots de Langerhans), le tractus gastro-intestinal et certaines glandes annexes. La sécrétion spontanée de somatostatine est cyclique et en contraste de phase avec celle du GH-RH. La GH-RIH exerce, sur la libération hypophysaire de GH, une inhibition tonique dont le maximum correspond au nadir des cycles de l GH-RH et GH.

2.4 CORTICOLIBÉRINE OU CORTICOTROPIN RELEASING HORMONE (CRH)

Libérée dans l'éminence médiane, on en trouve aussi dans le système digestif et le placenta. Elle entraîne la sécrétion de corticotropine (ACTH) par les cellules corticotropes antéhypophysaires. Elle est à l'origine des variations nyctémérales et des variations en réponse aux agressions de l'ACTH et du cortisol.

2.5 GONADOLIBÉRINE OU GONADOTROPIN RELEASING HORMONE (GNRH)

Synthétisée surtout dans l'aire pré optique, sécrétée dans l'éminence médiane, elle stimule la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) et folliculo-stimuline (FSH)

des cellules gonadotropes antéhypophysaires. La sécrétion pulsatile de GnRH est indispensable à la sécrétion de FSH et LH.

2.6 PROLACTIN INHIBITING FACTOR (PIF)

Le PIF est en fait la dopamine qui inhibe de façon tonique la sécrétion de prolactine par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse.

3. HORMONES ANTEHYPOPHYSAIRES

À la différence de la post-hypophyse qui libère des hormones synthétisées dans l'hypothalamus, l'hypophyse antérieure synthétise elle-même les hormones qu'elle sécrète dans le sang. Différents types de cellules produisent six hormones peptidiques.

3.1 HORMONE THYREOTROPE (THYREOSTIMULINE, TSH)

Elle a un rôle trophique sur la glande thyroïde et stimule la synthèse et la sécrétion d'hormones thyroïdiennes.

3.2 HORMONE SOMATOTROPE (HORMONE DE CROISSANCE, STH, GH)

Elle joue le rôle est fondamental dans la croissance normale. La GH stimule la sécrétion hépatique d'une hormone peptidique appelée facteur de croissance homologue à l'insuline ou facteur de croissance insuline like ou IGF1. La GH joue un rôle important dans les métabolismes intermédiaires.

3.3 HORMONES CORTICOTROPE (ADRENO-CORTICOTROPINE, ACTH), HORMONE DE STIMULATION DES MÉLANOCYTES (MSH), LES LIPOTROPINES ET LES β ENDORPHINES

Elles dérivent toutes d'un précurseur unique, la pro opiomélanocortine (POMC). L'ACTH a un rôle trophique sur le cortex surrénalien et stimule la synthèse des hormones stéroïdes et la libération du cortisol. Tous ces messagers concourent à la lutte contre le stress.

3.4 HORMONES GONADOTROPES (FSH, LH)

Elles jouent des rôles différents en fonction du sexe. Chez la femme, FSH et LH sont sécrétées de façon coordonnée pour assurer la croissance du follicule, l'ovulation et la maintenance du corps jaune. La FSH stimule la sécrétion d'œstrogènes 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 la femme, il n'existe pas de cycles de sécrétion de FSH et LH et leurs concentrations plasmatiques moyennes restent constantes d'un jour à l'autre. La LH stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig et la FSH stimule la spermatogenèse.

3.5 LA PROLACTINE

la prolactine est la seule hormone antéhypophysaire dont la principale fonction n'est pas le contrôle de la sécrétion d'une hormone par une glande endocrine.

4. LA POST-HYPOPHYSE

Les hormones post hypophysaires sont au nombre de deux, toutes deux peptidiques et de structure voisine l'une de l'autre. La première est appelée vasopressine ou hormone antidiurétique (ADH). La seconde est appelée ocytocine.

La biosynthèse de ces deux hormones a lieu au niveau des noyaux supra-optiques. Le transport axonal de ces deux hormones a lieu grâce à des protéines de transport appelées neurophysines.

5. LA PROLACTINE

5.1. SÉCRÉTION

Elle est sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Sa concentration plasmatique, mesurée par radio-immunologie est voisine de 6 ng/ml chez l'enfant et l'homme adulte et de 9 ng/ml chez la femme. La demi-vie de la prolactine est d'environ 30 minutes. Elle augmente tout au long de la grossesse pour atteindre une concentration de 200 ng/ml en fin de grossesse. Elle s'abaisse progressivement durant les jours et les semaines du post-partum jusqu'à la normalisation et apparition des premières règles. Durant la période d'allaitement, la tétée provoque à chaque fois une élévation de 10-20 fois de la concentration plasmatique de prolactine.

5.2. EFFETS PHYSIOLOGIQUES

La prolactine contrôle la montée laiteuse après l'accouchement. Cette montée est précédée d'une préparation de la glande mammaire par : les œstrogènes, la progestérone, le cortisol et l'insuline...

L'action de la prolactine est directe sur la glande mammaire dont les conduits galactophores ont proliféré puis ont subi un développement lobulo-alvéolaire suivi d'une hyperplasie au cours de la grossesse. La prolactine augmente le nombre de ses propres récepteurs puis active la formation d'ARN m spécifique de la caséine, l'une des principales protéines du lait. Elle active également la synthèse des lipides du lait. À des concentrations élevées, la prolactine inhibe la pulsativité de Gn RH et bloque ainsi l'ovulation chez la femme et la spermatogenèse chez l'homme.

5.3. RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION DE PROLACTINE

5.3.1 LES FACTEURS INHIBITEURS

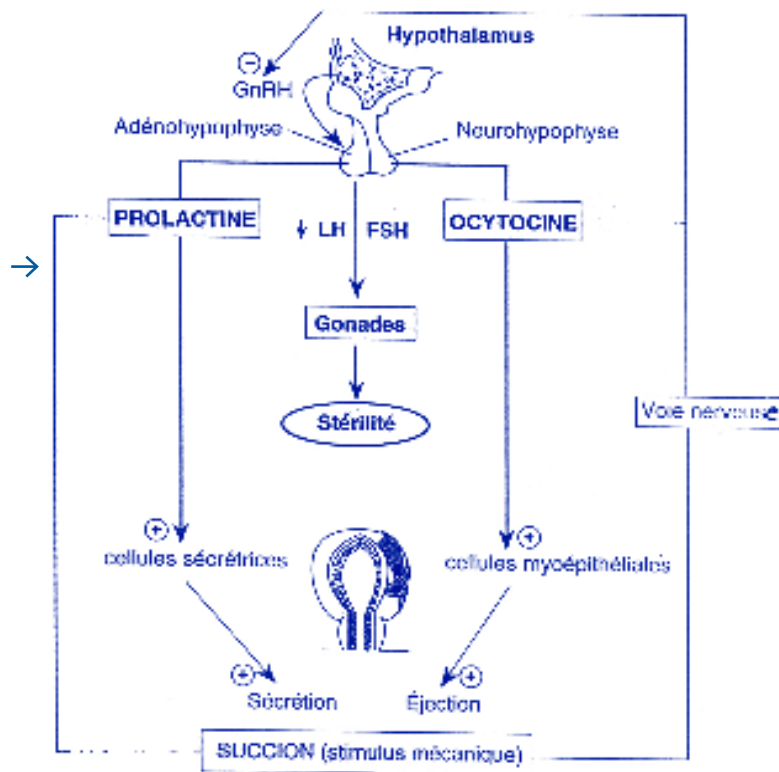
L'hypothalamus exerce un effet inhibiteur tonique sur la sécrétion de prolactine par l'hypophyse. En effet, déconnectée de l'hypothalamus et transférée sous la capsule rénale ou dans un milieu de culture l'hypophyse sécrète abondamment la prolactine.

- La dopamine et les agonistes dopaminergiques réduisent in vivo comme vitro la synthèse et la sécrétion de prolactine.
- La progestérone par contre, stimule la production de dopamine et atténue donc l'élévation de la prolactine pendant la grossesse.
- L'acide gamma aminobutyrique (GABA) et la gonadotropin releasing hormone associated peptid (GAP) inhibent aussi la sécrétion de prolactine par une action directe et spécifique.

5.3.2 LES FACTEURS STIMULATEURS

- **Les réflexes neuroendocriniens** : la sécrétion de prolactine est augmentée par divers stimuli périphériques tels que la succion du mamelon au cours de la tétée et la stimulation du col utérin.

L'élévation de la prolactinémie qui accompagne la stimulation du mamelon n'est plus observée après dénerivation mammaire. La quantité de prolactine sécrétée dépend de la durée et de l'intensité de la stimulation mammaire au cours de la tétée. Les influx nerveux sensitifs en provenance du mamelon gagnent la corne dorsale de la moelle puis via des fibres médullaires le tronc cérébral et l'hypothalamus où plusieurs peptides et neuromédiateurs sont mobilisés pour aboutir à la libération concomitante de prolactine, qui entretient la sécrétion de lait, et d'ocytocine qui assure son éjection.



- **La thyrolibérine** (TRH) stimule in vivo comme in vitro la sécrétion de prolactine. Les hormones thyroïdiennes (T3 et T4) influencent la réponse des cellules à la TRH. Celle-ci est affaiblie par l'hyperthyroïdie et augmentée par l'hypothyroïdie, en raison d'un effet inhibiteur de la T3 sur la transcription du gène de prolactine.

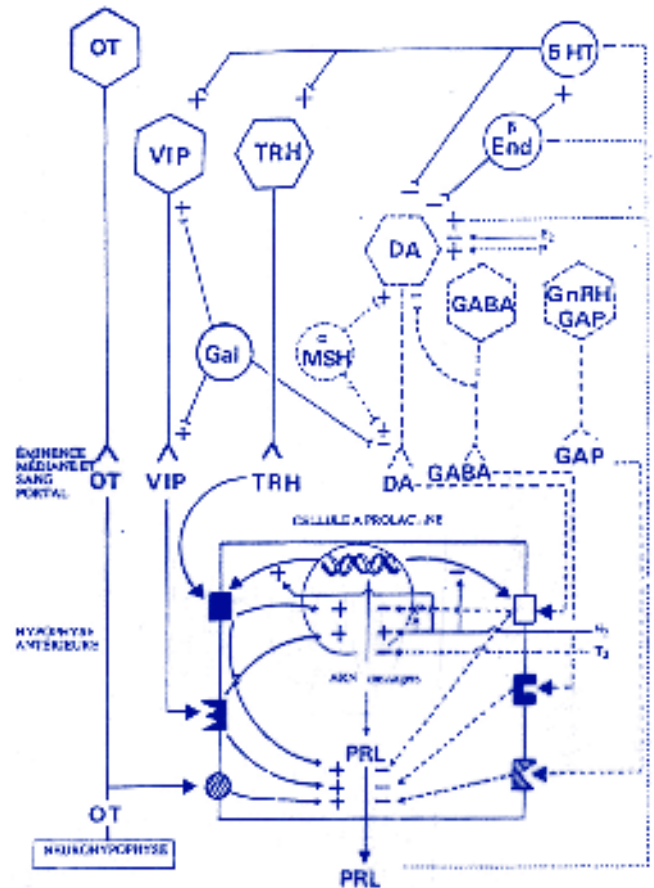
- **Les œstrogènes** sont capables de moduler l'action de la dopamine sur les cellules à prolactine en diminuant le nombre de récepteurs dopaminergiques. La conséquence étant une augmentation de la prolactinémie comme on le constate en période préovulatoire. Les taux élevés d'œstrogènes pendant la grossesse sont en partie responsables de l'élévation régulière de la prolactinémie au cours de cette période.

- **Le Vaso Intestinal Peptide** (VIP) est un puissant stimulateur de la sécrétion de prolactine.

- **L'ocytocine** présente dans le sang porte hypophysaire et la neurohypophyse stimule directement la sécrétion de prolactine. L'immunoneutralisation de l'ocytocine endogène retarde et atténue l'élévation de la prolactinémie induite par la tétée.

- **Les peptides opioïdes**, principalement la **endorphine**, augmentent la sécrétion de prolactine probablement en inhibant la sécrétion de dopamine et en stimulant simultanément la sécrétion de sérotonine. Celle-ci inhiberait à son tour la libération de dopamine dans le sang portal, mais stimulerait celle de la TRH et du VIP.

- **L'angiotensine II** stimule aussi la sécrétion de prolactine par action directe sur les cellules lactotropes. Les méthodes immuno histochimiques ont permis de localiser la rénine, l'angiotensinogène et l'enzyme de conversion dans les cellules lactotropes. Ces observations suggèrent l'existence d'une possible régulation autocrine de la sécrétion de prolactine par un système rénine-angiotensine local.



Contrôle de la sécrétion de prolactine

5.4. ANOMALIES DE LA SÉCRÉTION DE PROLACTINE

5.4.1 LES HYPOPROLACTINEMIES

Elle s'observe en particulier chez la femme lors de la nécrose ischémique de l'hypophyse (syndrome de Sheehan) au cours d'un accouchement hémorragique accompagné d'un état de choc.

5.4.2 LES HYPERPROLACTINEMIES

Elle peut être secondaire à une lésion hypothalamique ou à une tumeur sécrétant la prolactine.

Chez la femme, elle se manifeste par une lactation persistante et une aménorrhée : syndrome galactorrhée aménorrhée.

Chez l'homme, elle se manifeste par une impuissance avec trouble de la libido.

6. L'HORMONE DE CROISSANCE

L'harmonie de la croissance dépend de facteurs génétiques, de certaines pathologies (cardiopathies congénitales, achondroplasie...), du milieu dans lequel vit le sujet, de facteurs nutritionnels et du fonctionnement des glandes endocrines (hypophyse, thyroïde, surrénale). En effet, plusieurs hormones participent à la régulation de la croissance corporelle principalement l'hormone de croissance ou somathormone (GH). Ainsi, toute perturbation de la sécrétion de la GH s'accompagne de graves troubles de la croissance. La GH joue un rôle essentiel dans la croissance, mais participe également aux régulations métaboliques. (Thème XV)

7. LA VASOPRESSINE (À D H)

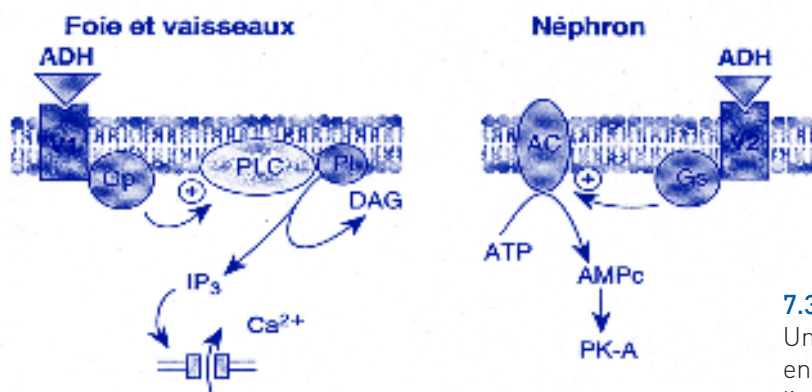
La vasopressine est l'appellation ancienne de l'ADH, car cette hormone a été découverte grâce à son pouvoir vasoconstricteur (hypertenseur) à forte concentration.

7.1. SÉCRÉTION

La liaison entre neurophysine et ADH est rompue dans le sang. La demi-vie de l'ADH est 10 à 20 minutes (dosage radio immunologique). Le taux d'ADH plasmatique à l'état normal est entre 1 et 3 pg/mL. Les lieux de destruction de l'hormone sont le rein et le foie.

7.2. EFFETS PHYSIOLOGIQUES

L'ADH agit sur deux types de récepteurs : V1 (vaisseaux, foie...) et V2 (reins).



- au niveau du rein

L'ADH agit sur les portions les plus distales (canal collecteur) du néphron où elle favorise la réabsorption de l'eau. En effet, l'urine arrivant au niveau du tube distal est hypoosmotique par rapport au plasma. En absence d'ADH, cette urine restera hypoosmotique, le canal collecteur étant imperméable à l'eau. En présence d'ADH, il y a modification de la structure de la membrane apicale et la perméabilité à l'eau est rétablie si bien que l'urine peut se mettre en équilibre avec le milieu interstitiel très concentré (cf cours concentration des urines : thème X). Elle favorise également la réabsorption de l'urée au niveau de la partie terminale du canal collecteur. C'est donc dans le canal collecteur que s'effectue la concentration grâce au gradient établi par l'anse de Henlé.

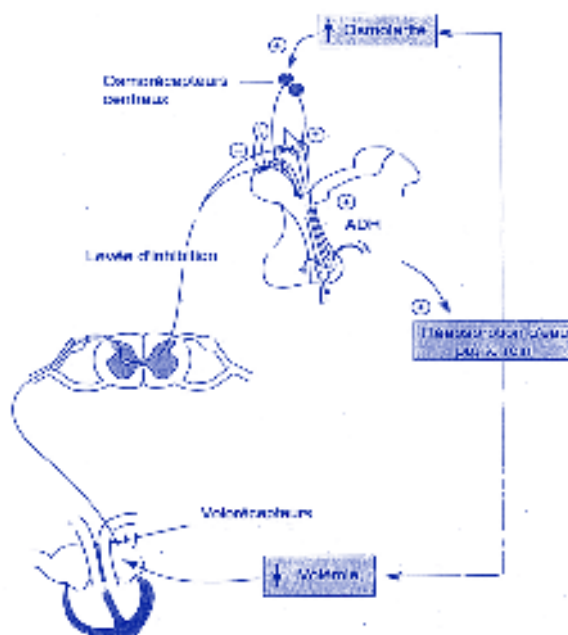
7.3. RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION DE L'ADH

Trois mécanismes règlent la sécrétion de l'hormone antidiurétique : l'osmolarité, le volume des liquides extracellulaires, l'angiotensine II.

7.3.1 L'OSMOLARITE PLASMATIQUE

L'injection de NaCl hypertonique dans la carotide entraîne des antidiurèses importantes. Physiologiquement, c'est donc la déshydratation qui en augmentant l'osmolarité des liquides extracellulaires entraîne la sécrétion d'ADH. Il existe des cellules osmosensibles au niveau de l'hypothalamus qui détecte en permanence les fluctuations de l'osmolarité plasmatique.

L'élévation de l'osmolarité plasmatique stimule ces osmorécepteurs et déclenche la sécrétion d'ADH. En même temps elle déclenche la sensation de soif.



7.3.2 LE VOLUME DES LIQUIDES EXTRACELLAIRES

Une diminution du volume des liquides extracellulaires entraîne une sécrétion importante d'ADH alors que l'expansion du volume plasmatique produit une polyurie avec diminution de la sécrétion d'ADH. La sécrétion d'ADH a lieu grâce à un réflexe neuroendocrinien (réflexe de Gauer Henry) qui prend naissance au niveau des baro et des volorécepteurs situés au niveau des systèmes à haute et basse pression. La diminution du volume sanguin intra thoracique entraîne une libération d'ADH alors que l'augmentation du volume intra thoracique l'inhibe.

7.3.3 LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE

L'injection intraveineuse ou intrahypothalamique d'angiotensine II est capable d'augmenter la sécrétion d'ADH et déclenche une sensation de soif. Par ailleurs l'ADH pourrait inhiber la sécrétion ou la libération de rénine.

7.3.4 LES FACTEURS NON SPÉCIFIQUES

- La sécrétion d'ADH est stimulée par :
 - La nicotine

- Ⓓ le stress tel que l'hypoglycémie
- Ⓓ les nausées et vomissements
- Ⓓ la chaleur
- Ⓓ **La sécrétion d'ADH est inhibée par :**
- Ⓓ le froid.
- Ⓓ l'alcool éthylique

7.4. ANOMALIES DE LA SÉCRÉTION D'ADH

7.4.1 LES HYPOSÉCRÉTIONS

Un manque d'ADH est à l'origine du diabète insipide qui se traduit par une diurèse anormalement élevée et des urines hypoosmotiques.

7.4.2 LES HYPERSÉCRÉTIONS

Se manifestent par une diurèse faible avec des urines concentrées et une tendance à l'hyponatrémie. C'est le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH).

8. L'OCYTOCINE

8.1. SÉCRÉTION

La concentration plasmatique de l'ocytocine est de quelques pg/ml. La demi-vie est de l'ordre de quelques minutes.

8.2. EFFETS PHYSIOLOGIQUES

Chez les mammifères femelles, l'ocytocine agit sur l'utérus et la glande mammaire.

- sur l'utérus

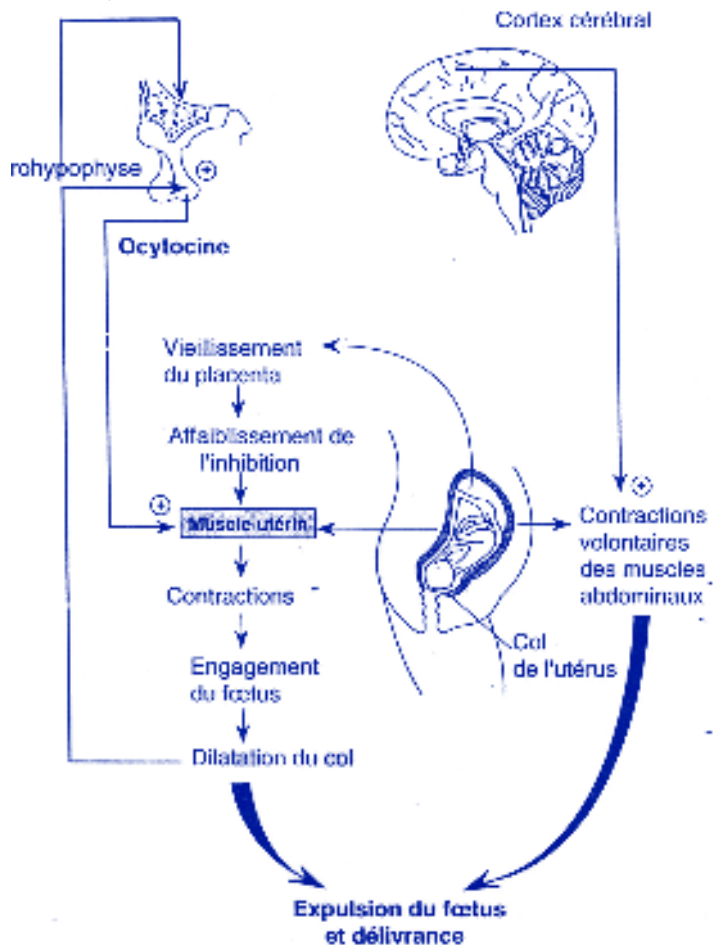
Elle entraîne la contraction du muscle utérin, en particulier lors de l'expulsion, c'est pourquoi cette hormone est largement employée en thérapeutique lorsque les contractions utérines sont insuffisantes. La sensibilité de l'utérus croît au cours de la gestation pour atteindre son maximum à l'accouchement. Elle est donc fonction de l'imprégnation en progestérone et œstrogènes.

- sur la glande mammaire

Elle entraîne une contraction des cellules myoépithéliales des acini et des fibres musculaires des canaux excréteurs, ce qui provoque l'éjection du lait. En l'absence de succion, le lait est retenu dans la glande mammaire par des éléments sphinctériens du mamelon.

8.3. RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION

C'est par voie nerveuse que se fait le contrôle de la sécrétion d'ocytocine, à partir de l'utérus et de la glande mammaire. Pour l'utérus, les récepteurs se trouvent dans la paroi du vagin et du col utérin. Pour la glande mammaire, ils sont situés à la base du mamelon. De là, l'influx gagne la moelle puis l'hypothalamus : **réflexe neuroendocrinien**. Cette sécrétion est contrôlée par un mécanisme de rétrocontrôle positif ou Feed Back Positif. L'éjection du lait est un phénomène réflexe qui survient en réponse à la stimulation tactile du mamelon. Les stimuli auditifs ou visuels en relation avec la succion peuvent libérer le lait par un réflexe conditionné. Si on bloque l'influx nerveux par dénervation ou anesthésie locale, le réflexe est bloqué. L'ablation de la neurohypophyse abolit l'éjection du lait. Les états émotionnels tels que l'anxiété et la douleur peuvent aussi inhiber la libération d'ocytocine.



RÔLE DE L'HYPOTHALAMUS DANS LE CONTRÔLE DE LA BALANCE ÉNERGÉTIQUE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir l'équilibre énergétique
2. Décrire les signaux de la faim
3. Décrire les signaux de la satiété

Abréviations

NPY : Neuropeptide Y

Ag RP : Agouti Gene -Related Peptid

POMC : Peptide dérivé de la Pro Opio Mélando Cortine

CART : Cocain And amphétamine Related Transcript

PLAN

1. INTRODUCTION
2. LES NOYAUX HYPOTHALAMIQUES IMPLIQUÉS DANS LE CONTRÔLE DE LA BALANCE ÉNERGÉTIQUE
2.1 LE NOYAU ARQUÉ
2.2 LE NOYAU PARA-VENTRICULAIRE
2.3 LE NOYAU VENTRO-MÉDIAN
2.4 LE NOYAU DORSO-MÉDIAN
2.5 L'HYPOTHALAMUS LATÉRAL
3. LES SIGNAUX DE LA FAIM ET DE L'APPÉTIT
3.1 MESSAGERS NERVEUX
3.2 MESSAGERS HORMONAUX
3.3 AUTRES
4. LES SIGNAUX DE LA SATIÉTÉ
4.1 MESSAGERS NERVEUX
4.2 MESSAGERS HORMONAUX
4.3 MESSAGERS HUMORAUX
4.4 AUTRES
5. RÔLE DE L'HYPOTHALAMUS DANS L'INTÉGRATION DES SIGNAUX DE LA FAIM ET DE L'APPÉTIT
5.1 LA VOIE ANOREXIGÈNE
5.2 LA VOIE OREXIGÈNE
6. CONCLUSION

1. INTRODUCTION

En dépit des variations des apports alimentaires et des dépenses énergétiques quotidiennes, l'équilibre énergétique est étroitement régulé chez la plupart des individus sains et le poids corporel reste relativement stable : c'est l'**homéostasie énergétique**.

L'homéostasie énergétique correspond à une situation où l'apport énergétique résultant de la prise alimentaire est égal à la dépense d'énergie de l'organisme. Cet équilibre est caractérisé par une stabilité du niveau des réserves énergétiques et donc de la masse grasse et du poids.

La régulation de la balance énergétique ne peut avoir lieu sans l'intervention du système nerveux central et plus particulièrement celle de l'hypothalamus, doté de noyaux qui contrôlent les sensations de faim et de satiété et dont les neurones sont sensibles aux signaux métaboliques et hormonaux en provenance du tube digestif et du tissu adipeux. L'hypothalamus reçoit aussi des signaux sensoriels, émotionnels et cognitifs provenant d'autres aires cérébrales. Tous ces signaux, centraux et périphériques vont permettre d'adapter parfaitement la prise alimentaire à la dépense énergétique.

2. NOYAUX HYPOTHALAMIQUES IMPLIQUÉS DANS LE CONTRÔLE DE LA BALANCE ÉNERGÉTIQUE

2.1 Le noyau arqué joue un rôle fondamental dans la signalisation des messages périphériques du fait de sa situation entre le 3^{ème} ventricule et l'éminence médiane qui le rend accessible aux hormones qui ne peuvent pas traverser la barrière hémato-méningée telles que la leptine, l'insuline et la ghréline.

Le noyau arqué est à l'origine de deux groupes de neurones, le premier sécrétant deux neuropeptides orexigènes qui **stimulent la prise alimentaire et diminuent la dépense énergétique (NPY et Ag RP)** et le second à POMC (précurseur de deux neuropeptides anorexigènes qui **inhibent la prise alimentaire et augmentent le catabolisme et la dépense énergétique (CART et α -MSH)**. Lorsqu'un système est activé, le second est inhibé.

2.2 Le noyau para-ventriculaire est un centre d'intégration des messages nerveux en provenance des neurones qui libèrent les neurotransmetteurs NPY/AGRP et POMC/CART.

2.3 Le noyau ventro-médian longtemps considéré comme le centre de la satiété du fait de sa sensibilité à la leptine.

2.4 Le noyau dorso-médian contient des récepteurs de l'insuline et de la leptine et joue un rôle dans l'initiation de la prise alimentaire.

2.5 L'hypothalamus latéral, longtemps considéré aussi comme le centre de la faim, contient des récepteurs au NPY ainsi que des neurones directement sensibles au taux sanguin du glucose.

3. LES SIGNAUX DE LA FAIM ET DE L'APPÉTIT

La faim est responsable du déclenchement de la prise alimentaire. Les mécanismes initiant la sensation de faim sont complexes et nécessitent du fait de la diversité des signaux reçus par l'hypothalamus.

3.1 Messagers nerveux

L'hypothalamus dispose de neurones qualifiés comme orexigènes du fait qu'ils stimulent la prise alimentaire. Ces neurones libèrent le NPY et l'Ag RP et reçoivent via les nerfs VII, IX et X des signaux nerveux en provenance des récepteurs sensoriels et de la paroi du tube digestif.

Expérimentalement, il est démontré qu'après un jeûne prolongé, les neurones à NPY/Ag RP sont hyperactifs alors que les neurones à α -MSH sont silencieux conduisant ainsi à une stimulation de l'appétit et à une augmentation des réserves énergétiques.

De même, l'administration de NPY au niveau central induit, chez le rat, une hyperphagie ainsi qu'une obésité, en raison d'une accumulation excessive de graisse dans le tissu adipeux.

L'Ag RP exerce son effet orexigène en empêchant la liaison de l' α -MSH au niveau de son récepteur.

En plus de l'hypothalamus, d'autres structures cérébrales joueraient un rôle dans le contrôle du comportement alimentaire grâce aux connexions multiples qu'elles établissent avec l'hypothalamus :

- le Noyau du Tractus solitaire qui reçoit les informations d'origine vagale
- le thalamus qui joue un rôle dans la perception hédonique (plaisir)
- le système méso-limbique qui est impliqué dans la perception hédonique de l'alimentation, l'acquisition des expériences alimentaires.
- Certaines régions du lobe temporal du cerveau

3.2 Messagers hormonaux

Quand l'estomac est vide, les cellules pariétales sécrètent la ghréline la seule hormone orexigène qui interagit au niveau du noyau arqué avec le glucose pour stimuler le centre de la faim et la production de NPY (médiateur orexigène). La concentration sanguine de ghréline baisse peu de temps après l'ingestion des aliments

3.3 Autres

La stimulation de l'appétit détermine non seulement la quantité mais aussi le type de nourriture à consommer. Ainsi, différents neurotransmetteurs semblent moduler notre appétit aux différentes classes de nutriments. On citera à titre d'exemple les associations : norépinephrine/ glucides, la galanine/aliments gras et endorphines / protéines.

4. LES SIGNAUX DE LA SATIÉTÉ

La consommation de nourriture peut être interrompue par plusieurs signaux. De ce fait, mâcher et avaler de la nourriture suffit à satisfaire brièvement l'appétit. Des expériences réalisées chez l'animal ont montré que le fait de gonfler l'estomac avec un ballon inhibe la faim, même en absence d'aliment avalé. La satiété produite par ces mécanismes est toutefois de courte durée et une sensation de satiété plus ou moins durable n'est obtenue qu'après l'ingestion et l'absorption intestinale des aliments.

À l'instar de la sensation de faim, la sensation de satiété résulte de l'intégration de messages multiples : nerveux, humoraux et hormonaux provenant du tube digestif et du tissu adipeux.

4.1 Messagers nerveux

L'hypothalamus possède des neurones dits anorexigènes qui inhibent la prise alimentaire : neurones POMC (Pro Opio Mélano Cortine) du Cocain And amphétamine Related Transcript (CART). Ces neurones sont stimulés par les messagers impliqués dans la sensation de satiété et inhibés par les messagers impliqués dans la sensation de faim. Ces neuropeptides inhibent la prise alimentaire et augmentent le catabolisme et la dépense énergétique.

L' α -MSH exerce son effet satiétogène par l'intermédiaire d'un sous-type de récepteur des mélanocortines à savoir les MC4-R dont les mutations sont la principale cause d'obésité héréditaire.

4.2 Messagers hormonaux

• La leptine

La leptine est un peptide principalement sécrété par les adipocytes dont la concentration plasmatique est proportionnelle aux réserves de graisse «signaux d'adiposité». Ce messenger hormonal informe l'hypothalamus sur l'état des réserves énergétiques. Il active le système anorexigène (neurones à POMC/ α -MSH) et inhibe le système orexigène (neurones NPY/Ag RP). Il est actuellement admis que les sujets obèses présentent une résistance à cette hormone et non une baisse de la leptinémie.

• **Le peptide YY (PYY)** est sécrété au niveau de l'iléon et du côlon lors de la phase post prandiale. Le principal effet de ce peptide est de stimuler le centre hypothalamique de la satiété et de prolonger la sensation de satiété et ce, en inhibant la vidange de l'estomac. Son taux reste assez élevé après la prise d'un repas.

• **La Cholécystokinine (CCK)** sécrétée au niveau de la muqueuse duodénale et jéjunale à l'arrivée du chyme alimentaire (thème XIV) stimule également le centre de la satiété.

• **L'insuline** sécrétée par la cellule bêta du pancréas essentiellement indique comme la leptine, l'état des réserves de graisses de l'organisme. Lorsque la sécrétion d'insuline quotidienne moyenne augmente, l'apport alimentaire et le poids corporel augmentent.

4.3 Facteurs humoraux

L'hypothalamus dispose d'une population de neurones directement sensibles au taux sanguin de certains métabolites et plus particulièrement celui du glucose.

4.4 Autres

Les afférences vagales joueraient également un rôle dans la transmission des signaux pendant la phase céphalique, gastrique et intestinale de la digestion (thème XIV).

5. RÔLE DE L'HYPOTHALAMUS DANS L'INTÉGRATION DES SIGNAUX DE LA FAIM ET DE L'APPÉTIT

L'alternance des sensations de faim et de satiété dépend des interactions neuronales qui sont à leur tour tributaires des signaux nerveux et hormonaux en provenance des récepteurs sensoriels, de la paroi du digestif et du tissu adipeux. La régulation de la balance énergétique implique ainsi des mécanismes physiologiques complexes et qui sont à nos jours incomplètement élucidés. Cependant, il est actuellement prouvé qu'il existe des interactions inhibitrices entre les centres hypothalamiques régulateurs de la faim et régulateurs de la satiété. Ainsi, si l'activité des neurones orexigène **YY et Ag RP** l'emporte sur celle des neurones anorexigènes, l'appétit est stimulé et la sensation de faim se manifeste. Par contre, si l'activité des neurones anorexigènes **POMC/CART** l'emporte sur celle des neurones orexigène **YY/Ag RP**, l'appétit disparaît et la sensation de satiété se manifeste (Fig.1).

5.1 La voie anorexigène (α -MSH/CART)

Cette voie :

- stimule la production de neuropeptides anorexigènes du noyau PV : CRH, TRH ADH, ocytocine. Cet effet conduit à la sécrétion d'ACTH et de TSH par l'antéhypophyse et de glucocorticoïdes par la corticosurrénale (stimulation du métabolisme).

- inhibe la sécrétion de médiateurs orexigènes (hypocrétines/orexines) au niveau de l'hypothalamus latéral.

5.2 La voie orexigène

Elle exerce des effets opposés à ceux de la voie orexigène.

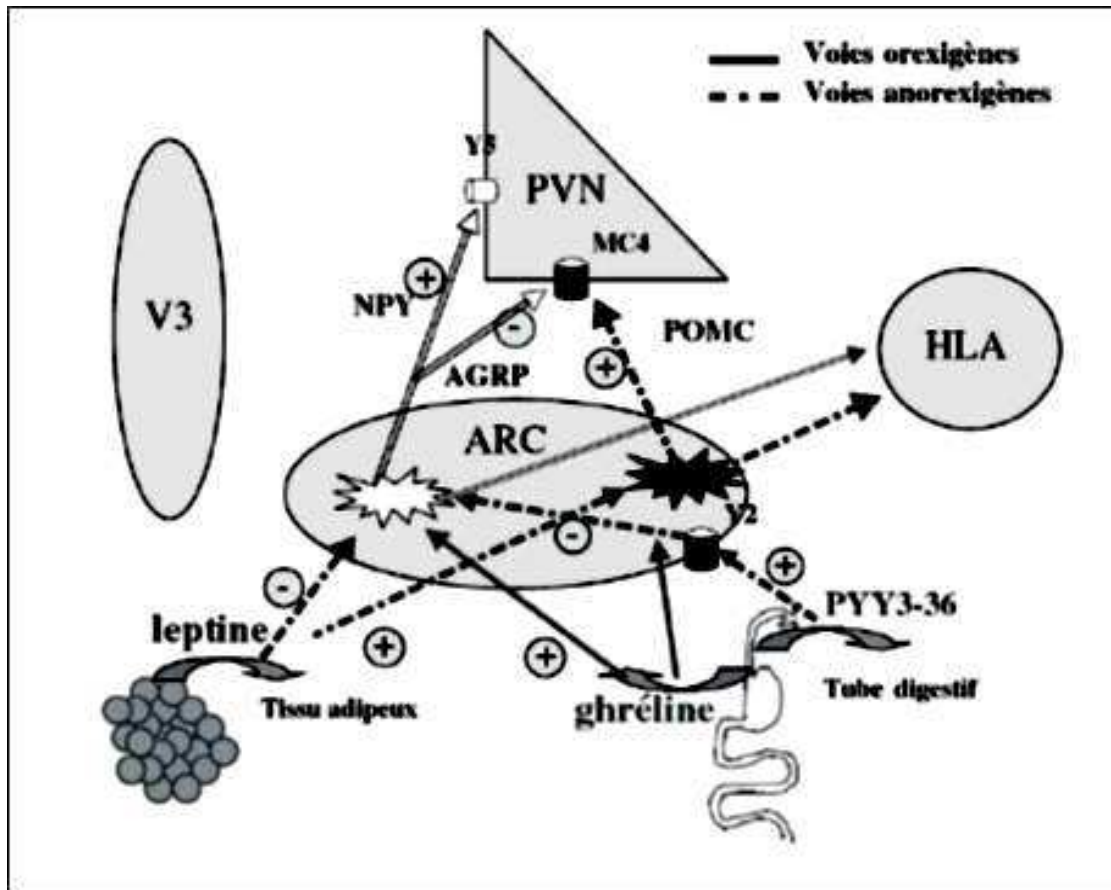


Figure 1. Principales voies de régulation de la faim et de la satiété au niveau hypothalamique (D'après le cours de l'Université Virtuelle Francophone)

6. CONCLUSION

Le déséquilibre de la balance énergétique est d'origine complexe et aboutit à long terme à une perte de poids ou à une obésité. La mesure du poids corporel et le calcul de l'Index de Masse Corporelle (IMC) sont des outils de pratique clinique qui permettent d'évaluer l'état de cette balance.

LA THYROÏDE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Décrire le cycle de l'iode
2. Préciser le rôle de l'iode dans la biosynthèse des HT
3. Expliquer les effets physiologiques des HT
4. Décrire la boucle de régulation de la sécrétion des HT
5. Indiquer les anomalies de la fonction thyroïdienne
6. Expliquer la cinétique de l'iode
7. Décrire les tests qui permettent d'explorer l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien

PLAN

INTRODUCTION

1. FONCTION THYROÏDIENNE

2. EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES HT

3. RÉGULATION DE LA FONCTION THYROÏDIENNE

4. ANOMALIES DE LA SÉCRÉTION DES H.T

5. EXPLORATION FONCTIONNELLE

INTRODUCTION

La glande thyroïde est située juste en dessous du larynx. Elle est responsable de la sécrétion des deux hormones thyroïdiennes (HT) : la triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4). Ces hormones accélèrent la transcription de nombreux gènes et donc entraînent un accroissement diffus de l'activité fonctionnelle de l'ensemble de l'organisme. La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes sont tributaires de l'hypophyse antérieure dont l'effet stimulant s'exerce via l'hormone thyroïdienne (TSH).

À la 11^e semaine de la vie, le fœtus peut synthétiser ses propres hormones sous l'effet de sa propre TSH. Cette sécrétion est indispensable au développement du système nerveux central et de la maturation osseuse du fœtus, car il ne peut recevoir que de très faibles quantités d'hormones maternelles.

L'absence de cette glande ou son insuffisance fonctionnelle engendre un nanisme dysharmonieux avec des troubles graves de la maturation du squelette et du système nerveux central (crétinisme). Chez l'adulte, on observe un ralentissement intellectuel et une diminution du métabolisme basal.

À l'inverse, l'excès d'hormones thyroïdiennes s'accompagne d'une activation des processus métaboliques et d'une augmentation de la consommation d'oxygène.

La thyroïde est faite d'un grand nombre de follicules remplis d'une substance colloïde et bordés des cellules principales. Le principal constituant de la substance col-

loïde est la thyroglobuline qui contient les HT. De plus, la synthèse des HT dépend de l'apport exogène en iode, oligoélément rare dont le taux dans la ration alimentaire peut varier d'un jour à l'autre.

Outre les cellules folliculaires responsables de la sécrétion des HT, la thyroïde contient des cellules épithéliales plus grandes appelées : cellules claires (cellules C) qui synthétisent et sécrètent la calcitonine. Celle-ci intervient dans la régulation du métabolisme phosphocalcique.

1. FONCTION THYROÏDIENNE :

La thyroïde a une double fonction sécrétoire : une exocrine (exocytose de la thyroglobuline dans la lumière folliculaire) et l'autre endocrine (sécrétion des HT dans le sang).

1.1 LA THYROGLOBULINE (TGB) :

La Tgb est le constituant protéique principal de la thyroïde. Elle est le précurseur dans lequel se forment les HT, elle migre vers le pôle apical où elle apparaît sous forme de vésicules puis passe dans la lumière folliculaire. La Tgb joue un rôle essentiel dans l'homéostasie hormonale thyroïdienne. Grâce à sa structure particulière, elle permet l'utilisation de l'iodure pour la synthèse des HT.

Elle assure le stockage des hormones sous une forme non active dans la lumière folliculaire. La thyroïde

contient ainsi assez d'hormones ou d'iode pour assurer un état euthyroïdien pendant deux mois sans nouvelle synthèse et compenser les inconvénients d'un apport alimentaire aléatoire.

1.2 ORIGINE ET ABSORPTION DE L'IODE :

De grandes variations quotidiennes ou géographiques de l'apport en iode peuvent être observées. Dans les régions à haut déficit, l'ingestion peut être inférieure à 0,05 mg/j, alors que dans certains pays, elle peut atteindre 1 mg/j. La quantité optimale nécessaire à l'Homme est de 0,2 mg/j. La majeure partie de l'iode alimentaire est sous forme d'iodure, les autres formes sont transformées dans l'intestin en iodure.

Cependant, l'iode peut être introduit dans l'organisme pour des raisons thérapeutiques ou diagnostiques. Il s'y ajoute l'iode endogène libéré par le métabolisme des HT. Ces iodures ont une demi-vie courte de 8 heures et sont éliminés par deux voies : soit captés par la thyroïde soit éliminés par voie rénale.

1.3 BIOSYNTHÈSE ET LIBÉRATION DES HORMONES THYROÏDIENNES :

La captation de l'iode par la thyroïde est régulée par la TSH et par une pompe intra thyroïdienne. Elle augmente lorsque la glande est stimulée par la TSH ou lorsque les réserves en hormones diminuent.

L'iode capté est alors oxydé. Ainsi activé, l'iode se fixe sur la tyrosine donnant les iodotyrosines dont la condensation conduit à la synthèse des HT. Toutes ces réactions sont activées par la TSH.

Dans les conditions normales, l'hormone formée est essentiellement la thyroxine ($T_4 = 3,5, 3', 5'$ tétra-iodothyronine). La sécrétion de T_4 s'accompagne d'une petite fraction de mono-iodothyronine (MIT) et de di-iodothyronine (DIT) biologiquement inactives. En périphérie, la T_4 est transformée en T_3 qui est biologiquement la plus active.

1.4 MÉCANISME D'ACTION DES HORMONES THYROÏDIENNES :

La mise en évidence des récepteurs spécifiques aux HT dans le noyau des cellules cibles a considérablement facilité la compréhension du mécanisme d'action cellulaire de ces hormones. La mise en évidence de ce récepteur repose sur les données expérimentales suivantes :

- L'affinité du site nucléaire à l'hormone dépend de son activité métabolique. En effet, l'affinité est plus importante pour T_3 que pour T_4
- Il existe une corrélation entre la stimulation de la consommation d'oxygène par les HT au niveau de divers organes et le contenu des sites de liaisons nucléaires (la rate et les testicules contiennent une quantité très faible de récepteurs contrairement au foie, l'antéhypophyse, le rein, le cœur qui en sont beaucoup plus riches)
- Il existe une corrélation entre le taux de saturation des sites nucléaires de la T_3 et l'intensité des effets biologiques.

À l'inverse des hormones stéroïdes, le transfert intranucléaire des HT ne met pas en jeu des récepteurs cytosoliques. L'accès des HT est extrêmement rapide après l'addition d'hormones au milieu d'incubation in vivo ou in vitro.

2. EFFETS DES HORMONES THYROÏDIENNES :

Les HT ont des effets multiples, métaboliques et tissulaires. Elles règlent le développement et la différenciation de l'organisme. Tous les tissus répondent d'une façon ou d'une autre à leur action. Elles stimulent ou inhibent l'activité d'un grand nombre d'enzymes.

La cinétique de l'effet des HT est particulièrement lente : l'effet d'une dose unique d'HT administré à un animal hypothyroïdien est précédé d'un temps de latence. De plus, l'effet métabolique ou tissulaire se poursuit plusieurs jours après l'injection.

Enfin, les HT modifient, en général dans le sens d'une potentialisation, l'effet de nombreuses hormones en particulier les catécholamines, le glucagon, la GH, l'insuline...

2.1 EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT :

Cet effet s'observe sur la croissance et la différenciation. La croissance est définie comme une augmentation de la masse totale de l'organisme. Elle peut résulter soit de l'augmentation de la taille des cellules due à la synthèse des protéines ou de matériel de réserves soit à une augmentation des mitoses cellulaires. La différenciation correspond à l'ensemble des modifications complexes qui conduisent à la diversification de la structure et des fonctions cellulaires et à la morphogenèse de l'organisme.

a. Période fœtale :

La croissance fœtale ne nécessite pas les HT. En effet, le poids et la taille de naissance des nouveau-nés hypothyroïdiens sont normaux de même que les fœtus anencéphales.

Par contre, la différenciation et la maturation osseuse dépendent étroitement de la présence des HT. En effet, l'absence des HT entraîne un retard d'apparition des points d'ossification épiphysaire et si ces points apparaissent, ils sont dysgénésiques avec des zones d'ossifications anarchiques.

b. Période post natale :

Pendant cette période, la maturation et la différenciation osseuse restent dépendante des HT. Le fait nouveau est la nécessité des HT pour la croissance. En effet, les HT ont un rôle direct sur la maturation des chondrocytes et indirect par l'intermédiaire de l'hormone de croissance (GH) dont elles augmentent la sécrétion et la synthèse et potentialisent son action au niveau des cartilages de conjugaison. La suppression de la fonction de l'une de ces deux hormones a permis l'analyse des effets propres de chacune d'elles sur le cartilage de conjugaison. La GH favorise surtout l'ostéogenèse à partir des chondrocytes alors que les HT préparent les chondrocytes à l'action de la GH. Le rôle des HT est beaucoup plus modeste sur les os plats alors qu'il est prépondérant sur les os longs et le développement des dents.

Enfin, les HT ont un rôle général de stimulation de la croissance cellulaire qui se marque probablement sur tous les tissus et c'est à ce titre que les HT font partie des facteurs de croissance. En effet, à la suite de l'ablation de la thyroïde chez le jeune, on observe un ralentissement de la croissance avec un nanisme dysharmonieux parce

que les os cessent de s'allonger par défaut de prolifération du cartilage de conjugaison. Par contre, l'ossification périostée est moins atteinte et de ce fait, les os plats ont un développement presque normal si bien que le sujet est petit avec une tête de taille normale et des membres courts.

2.2 EFFET SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL :

Les HT sont indispensables au développement et à la maturation du système nerveux. Dès la naissance, l'enfant hypothyroïdien présente un comportement anormal. Il est léthargique avec un ralentissement de tous les réflexes.

Les HT favorisent la myélinisation des fibres nerveuses et stimulent le développement et la croissance des axones, des corps cellulaires et des dendrites.

Les HT ont un rôle organisateur définitif dans le système nerveux si bien que tout déficit thyroïdien durant la vie fœtale ou à la naissance entraînera des anomalies irréversibles du développement nerveux. Dans les déficits plus tardifs, la qualité du développement neurologique ultérieur est directement liée à la précocité de l'apport des HT.

2.3 EFFET SUR LES MUSCLES SQUELETTIQUES :

La carence en HT entraîne une augmentation du volume et de la consistance des muscles squelettiques dont la contraction est ralentie alors que dans l'hyperthyroïdie cette contraction se fait à une vitesse presque normale, mais est relativement inefficace. L'administration à un hypothyroïdien de faibles doses d'HT augmente l'efficacité du travail musculaire, alors que de fortes doses la diminue. Ces anomalies cliniques trouvent leur traduction dans la mesure du temps de relaxation de la contraction du muscle.

2.4 EFFET SUR LE SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE :

Les modifications cardiovasculaires induites par les HT permettent de répondre aux besoins accrus en oxygène et en nutriments des tissus en état d'hypermétabolisme. Les HT exercent des effets chronotrope, dromotrope, inotrope et lusitrope positifs sur la fonction cardiaque. Il en résulte une accélération du rythme cardiaque, une amélioration de la conductivité, de la contractilité et de la fonction diastolique respectivement. Ces effets sont directs et secondaires à une potentialisation de l'action des catécholamines sur le cœur.

L'effet cardiaque est couplé à une vasodilatation périphérique due à l'augmentation du métabolisme de tous les tissus et à la calorigénèse.

L'augmentation du débit cardiaque d'une part, et la diminution des résistances vasculaires de l'autre font qu'en définitive, la pression artérielle moyenne n'est que peu modifiée au cours de l'hyperthyroïdie. En revanche, au cours de l'hypothyroïdie, la pression diastolique, reflet des résistances vasculaires, est fréquemment augmentée.

De point de vue électrophysiologique, les HT augmentent directement la dépolarisation diastolique ce qui augmente la fréquence cardiaque.

2.5 EFFET SUR LE SYSTÈME DIGESTIF :

Les HT augmentent la motricité intestinale, le débit sanguin intestinal, la consommation d'oxygène et l'absorption intestinale.

2.6 EFFET SUR LE SYSTÈME HÉMATOPOIÉTIQUE :

La masse globulaire tend à augmenter par un apport d'HT et diminue en cas de carence. L'effet des HT sur le métabolisme du fer et la synthèse de l'hémoglobine paraît modéré et indirect.

2.7 EFFET SUR LA FONCTION RÉNALE :

Les HT augmentent le taux de filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal. Cependant, en excès, elles diminuent la capacité de concentration hydrique du rein. Elles maintiennent donc une diurèse hydrique. L'hypothyroïdie s'accompagne d'opsiurie, parfois associée à une hyponatrémie.

2.8 EFFET SUR LES MÉTABOLISMES :

Les HT affectent tous les processus métaboliques. L'administration d'HT augmente la consommation d'oxygène, la production de chaleur et accélère le métabolisme glucidique, protidique et lipidique.

L'effet calorigène des HT est facilement démontré par la mesure de la consommation d'oxygène soit sur l'animal entier soit sur des cellules en culture. La consommation d'oxygène de divers tissus est affectée de façon différente par les HT. Le cerveau, les gonades, les vésicules séminales, les ganglions lymphatiques, la rate, le thymus ainsi que le derme ne montrent aucune augmentation de la consommation d'oxygène après traitement par la T4 alors que cette consommation est multipliée par 1,5 en moyenne dans tous les muscles y compris le cœur ainsi que le foie et le tractus digestif.

a. Calorigénèse:

Le rôle des HT dans la production de chaleur et la régulation de la température corporelle est prédominant. L'exposition au froid (4 °C) d'un animal thyroïdectomisé est mortelle alors que les animaux normaux s'adaptent parfaitement.

L'effet calorigène des HT passe par une augmentation de la consommation d'oxygène par l'organisme et par la potentialisation de l'action des autres hormones calorigéniques (GH, glucagon, catécholamines).

b. Métabolisme protidique :

Les HT sont anabolisantes à dose physiologique et catabolisantes à dose excessive. L'effet global des HT sur le métabolisme protidique est marqué par une augmentation de la synthèse des protéines. Ces HT affectent la synthèse de nombreux enzymes.

c. Métabolisme glucidique :

À dose physiologique les HT stimulent la synthèse du glycogène et l'inhibent à forte dose. Concernant l'équilibre glycémique, l'apparition d'une hyperglycémie post prandiale excessive en cas d'hyperthyroïdie permet de suspecter un rôle diabétogène aux HT. Cette anomalie peut être due à l'augmentation de l'absorption intestinale

du glucose, à la diminution du taux de sécrétion de l'insuline et l'accélération de sa dégradation. Cette action hyperglycémiante des HT en excès est à la fois directe et indirecte par potentialisation de l'effet d'autres hormones hyperglycémiantes.

d. Métabolisme lipidique :

L'effet des HT affecte aussi bien les triglycérides, les phospholipides que le cholestérol. Les HT sont lipolytiques directement et en potentialisant l'action des autres hormones lipolytiques. Les acides gras deviennent l'une des sources principales d'énergie une fois les réserves de glycogène et des protéines épuisées.

3. RÉGULATION DE LA FONCTION THYROÏDIENNE :

Cette fonction dépend de l'hypothalamus, de l'hypophyse et de l'apport en iode.

3.1 CONTROLE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE:

a. Hormone hypophysiotrope : TRH

La TRH ou thyrotropin releasing hormon est un tripeptide synthétisé au niveau de l'hypothalamus. Il est alors déversé dans le plexus veineux du système porte hypothalamo-hypophysaire de l'éminence médiane et atteint ainsi le lobe antérieur de l'hypophyse où il exerce son action stimulante sur les cellules thyrotropes pour augmenter la libération de TSH et induire sa synthèse.

La dopamine diminue les effets de TRH et entraîne une diminution de la sécrétion de TSH.

b. Thyréostimuline hormone : TSH

La TSH est une glycoprotéine synthétisée par les cellules thyrotropes de l'hypophyse antérieure. La régulation de la sécrétion de TSH se fait à la fois par la TRH et par les HT. En effet, les HT diminuent la sécrétion de TSH et toute diminution de leur taux entraîne une augmentation du taux plasmatique de TSH. C'est ainsi que de faibles variations de la concentration plasmatique des HT modulent la réponse de la TSH à la TRH. Une augmentation des HT atténue ou abolit la réponse de l'hypophyse à la TRH tandis qu'une diminution entraîne une potentialisation de la sécrétion de TSH sous l'action de TRH.

Plusieurs hormones interviennent dans la régulation de la sécrétion de TSH. Ainsi, les œstrogènes potentialisent les effets de TRH sur la libération de TSH et empêchent partiellement l'effet inhibiteur des HT. Les glucocorticoïdes et la somatostatine diminuent la sécrétion de TSH à l'état basal ou sous stimulation par la TRH.

La TSH a des effets multiples sur la glande thyroïde. Elle stimule toutes les étapes de synthèse, de libération des HT. De plus, la TSH à forte dose a un effet sur la croissance de la glande thyroïde : le volume de la glande et l'aspect des follicules se modifient dans le sens de l'hyperplasie.

À noter, que dans certaines circonstances pathologiques (maladie de Basedow), il existe dans le plasma des malades une immunoglobuline G ayant la même fonction que celle de TSH, mais plus prolongée nommée : long acting thyroid stimulator (LATS ou TSA ou TRAK).

3.2 IODE :

Des faibles doses d'iodure administrées d'une manière aiguë n'ont pas d'influence sur la captation thyroïdienne de l'iodure radio-actif. Par contre, une élévation importante de l'iodure plasmatique provoque une inhibition de l'organification d'iodure dans la thyroïde et une diminution de la synthèse des HT. Ainsi, la glande thyroïde se trouve capable de s'opposer quantitativement à l'apport aigu de forte dose d'iodure empêchant ainsi l'augmentation massive de la formation des HT. Les mécanismes de ces effets régulateurs sont mal connus et complexes.

3.3 LES ANTITHYROÏDIENS

Ces composés bloquent la synthèse des HT du fait qu'ils abaissent la concentration des HT dans la circulation conduisant ainsi à la formation d'un goitre réactionnel par augmentation de la sécrétion de TSH et sont donc goïtrogène.

Les agents antithyroïdiens sont classés en 2 groupes selon qu'ils inhibent :

- Le transport thyroïdien de l'iodure
- La transformation de l'iodure en iode organique et le couplage des iodotyrosines.

Dans le premier groupe, on trouve les anions monovalents, dont le thiocyanate de potassium et le perchlorate. Leur action est bloquée par de fortes doses d'iodure.

Parmi les composés appartenant au 2e groupe, le plus puissant est le propyl-thiouracile. Ils agissent compétitivement avec la peroxydase thyroïdienne. L'iodation des résidus tyrosines et le couplage des résidus d'iodotyrosine sont inhibés.

4. ANOMALIES DE LA SÉCRÉTION DES HORMONES THYROÏDIENNES

4.1 HYPOTHYROÏDIE :

Toute anomalie anatomique ou fonctionnelle de la GT aboutissant à une insuffisance de la synthèse et de la sécrétion d'HT déterminera un état hypothyroïdien. La perturbation partielle ou totale de la synthèse des HT par la GT entraîne une augmentation de la sécrétion de TSH et la formation de goitre compensateur.

Le tableau clinique de l'hypothyroïdie est caractérisé par :

- Augmentation des substances mucoprotéiques de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané. Cette infiltration mucoïde donne un épaississement des traits et un aspect bouffi du visage d'où le nom de myxoédème donné à ce type d'hypothyroïdie.
- Asthénie et frilosité
- Bradycardie et HTA
- Bradypsychie avec tendance dépressive
- Constipation
- Chez l'enfant : un nanisme dysharmonieux avec crétinisme

Biologiquement :

- Hypercholestérolémie
- Anémie
- hypoglycémie

4.2 HYPERTHYROÏDIE :

L'hyperthyroïdie se définit par l'élévation du taux plasmatique d'HT libres. Elle est responsable de manifestations cliniques regroupées sous le terme de thyrotoxicose. On reconnaît 2 grandes variétés : L'adénome toxique et le goitre toxique multinodulaire d'une part, le goitre diffus toxique ou maladie de Basedow d'autre part.

Le tableau clinique de l'hyperthyroïdie est le reflet de la stimulation du métabolisme provoquée par l'excès d'HT.

Ainsi, on observe :

- Amaigrissement et thermophobie
- Tachycardie avec élargissement de la pression différentielle
- Troubles du comportement avec agitation et irritabilité
- Fatigue et amyotrophie

Biologiquement :

- Hypercalcémie
- hypocholestérolémie
- le taux d'HT circulantes est très élevé, la TSH est indétectable ou à la limite inférieure des valeurs normales.
- Présence des anticorps anti-récepteurs de la TSH (TRAK) dans la maladie de Basedow

LES SURRÉNALES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Décrire les différentes modifications survenant après ablation de la glande surrénale ou suite à une Insuffisance surrénale.
2. Décrire les symptômes de l'hypersécrétion surrénalienne.
3. Décrire les effets physiologiques des glucocorticoïdes.
4. Expliquer la régulation de la sécrétion des glucocorticoïdes (cortisol)
5. Citer les différents tests statiques permettant l'exploration de la sécrétion des Glucocorticoïdes.
6. Citer les différents tests dynamiques d'exploration de la sécrétion des glucocorticoïdes.
7. Décrire les effets physiologiques de l'aldostérone.
8. Indiquer l'effet d'une administration prolongée de l'aldostérone.
9. Expliquer le rôle du peptide atrial natriurétique.
10. Décrire la régulation de la sécrétion d'aldostérone.
11. Citer les conditions et les tests permettant d'explorer la fonction minéralocorticoïde.

PLAN

1. IMPORTANCE DES HORMONES SURRÉNALIENNES

1.1 INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE LENTE

1.2 INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE AIGÜE

2. LES GLUCOCORTICOÏDES

2.1 EFFETS PHYSIOLOGIQUES

2.2 RÉGULATION DE LA FONCTION CORTICOTROPE

2.3 ANOMALIES DE LA SÉCRÉTION DE CORTISOL

2.4 EXPLORATIONS FONCTIONNELLES

3. LES MINERALOCORTICOÏDES

3.1 EFFETS PHYSIOLOGIQUES

3.2 EFFETS DE L'ADMINISTRATION PROLONGÉE D'ALDOSTÉRONÉ

3.3 RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION D'ALDOSTÉRONÉ

3.4 ANOMALIES DE LA SÉCRÉTION D'ALDOSTÉRONÉ

3.5 EXPLORATIONS FONCTIONNELLES

[illegible]

La glande corticosurrénale est constituée par trois zones :

- Une zone glomérulée externe sécrétant les minéralocorticoïdes, dont le principal est l'aldostérone qui intervient dans le métabolisme hydrominéral.
- Une zone fasciculée intermédiaire est la plus épaisse, sécrétant les glucocorticoïdes dont le principal est le cortisol qui intervient essentiellement dans le métabolisme glucidique d'où appartenance à la famille des glucocorticoïdes.
- Une zone réticulée interne, sécrétant les androgènes.

Toutes les hormones corticosurrénaliennes dérivent du cholestérol (cf. biochimie).

Les corticosurrénales peuvent être la cible de certaines pathologies (tumeurs, tuberculose, maladies auto-immunes, traumatisme lombaire...) conduisant à une carence en hormones corticosurréniennes. Cette carence peut s'exprimer de façon progressive (insuffisance surrénalienne lente) ou de façon aiguë.

81

b. Effets du Cortisol sur le métabolisme protidique

L'un des effets principaux du cortisol sur le métabolisme protidique est la réduction du stockage protéique dans presque toutes les cellules de l'organisme à l'exception des cellules hépatiques (effet anabolisant). Ce phénomène est provoqué à la fois par la diminution de la synthèse protéique et de l'augmentation du catabolisme des protéides existant dans les cellules extra hépatiques. Ces effets catabolisants du cortisol sont nets au niveau du tissu lymphoïde et de la peau. À l'état physiologique, l'effet catabolisant du cortisol est contrecarré par l'effet anabolisant de l'insuline qui joue ainsi un rôle tampon. Ainsi, le rapport des taux plasmatiques de ces deux hormones **[insuline] p/[cortisol] p joue un rôle fondamental dans l'orientation métabolique (catabolisme ou anabolisme)**. À côté de son effet catabolisant, le cortisol inhibe l'incorporation des acides aminés dans les cellules périphériques ce qui favorise leur afflux vers le foie là où ils seront destinés à la néoglucogenèse.

c. Effets du cortisol sur le métabolisme lipidique

Le cortisol induit également la mobilisation des acides gras à partir du tissu adipeux : il stimule la lipolyse par un effet direct et un effet permissif sur la lipolyse induite par d'autres hormones (catécholamines, glucagon, hormone de croissance). Ce phénomène augmente la concentration des acides gras libres plasmatiques lesquels seront orientés vers le foie (néoglucogenèse). L'hypercorticisme chronique entraîne chez l'homme un dépôt de graisses au niveau de la face et du tronc et une perte de la masse grasseuse au niveau des extrémités : aspect cushingoïde.

d. Effets du cortisol sur le métabolisme hydrosodé

À l'état physiologique le cortisol inhibe l'expression du gène de l'ADH ce qui explique en partie l'opsiurie (retard à l'élimination d'une charge hydrique) de l'insuffisant surrénalien. Le cortisol, exerce une activité hydroélectrolytique similaire à celle des minéralocorticoïde, mais beaucoup plus faible en agissant sur le tubule distal et les tubes collecteurs rénaux en augmentant la réabsorption hydrosodée. Il facilite également l'élimination des ions K^+ et H^+ , ce qui explique la rétention hydrosodée (hypervolémie et hypertension artérielle) en cas d'hypercorticisme.

e. Effets cardiovasculaires

Le cortisol exerce un effet inotrope positif et un effet vasoconstricteur. Ces effets sont à la fois directs et indirects, car le cortisol potentialise les effets cardiovasculaires des catécholamines et de l'angiotensine II (AgII). Ceci explique en partie l'hypertension tension artérielle observée en cas d'hypercorticisme.

f. Effets hématologiques du cortisol

Cette action est surtout le fait de dose pharmacologique de glucocorticoïdes.

- Les glucocorticoïdes lysent le tissu lymphoïde et diminuent le nombre des lymphocytes circulants.
- Les glucocorticoïdes inhibent également l'accumulation des neutrophiles, des lymphocytes, monocytes et polynucléaires au niveau des sites d'inflammation
- Par ailleurs, pour des raisons inconnues, le cortisol

augmente la production de globules rouges et des plaquettes sanguines. Lorsque le cortisol est sécrété en excès par les glandes surrénales, une polyglobulie survient, et inversement en cas de carence en cortisol, on observe souvent une anémie.

g. Effet anti-inflammatoire du cortisol

La plupart des tissus de l'organisme réagissent aux lésions tissulaires par un mécanisme appelé **inflammation**, que les lésions proviennent d'un simple traumatisme ou d'une affection cellulaire quelconque.

En effet, les glucocorticoïdes :

- Inhibent la margination leucocytaire le long des vaisseaux sanguins et l'agrégation plaquettaire.
- Inhibent la diapédèse cellulaire et l'afflux leucocytaire au niveau de la lésion.
- Stabilisent la membrane des lysosomes.
- Diminuent la formation de bradykinine substance à haut pouvoir vasodilatateur qui apparaît dans les tissus inflammés. Ils entraînent donc une vasoconstriction du lit vasculaire (cortisol potentialise l'effet des catécholamines qui ont un effet vasoconstricteur périphérique).
- Diminuent la perméabilité de la membrane capillaire en diminuant les effets de l'histamine qui provoque une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire.

h. Effet immunosuppresseur du cortisol

L'administration de **fortes doses de cortisol** provoque une atrophie importante de l'ensemble du tissu lymphoïde de l'organisme, en particulier du thymus, ce qui par ailleurs diminue la libération des anticorps à partir du tissu lymphoïde. Il en résulte une diminution de l'immunité humorale vis-à-vis de tous les envahisseurs étrangers de l'organisme.

i. Effets du cortisol sur le système nerveux central

L'insuffisance corticosurrénale s'accompagne parfois cliniquement d'agitation et d'insomnie. Sur le plan électro-encéphalographie, on constate un ralentissement du tracé. Le cortisol abaisse donc le seuil d'excitabilité du cerveau. L'excès de cortisol entraîne par ailleurs une euphorie, une excitation qui peut être à l'origine de syndromes psychiatriques aigus essentiellement chez les sujets prédisposés.

j. Effets du cortisol sur le métabolisme osseux et la croissance

Une sécrétion cortisolique satisfaisante est indispensable à la croissance osseuse, le cortisol active la transcription du gène de la GH et la synthèse des récepteurs à la GHRH. Chez le fœtus et le nouveau-né, le cortisol accélère la croissance et la différenciation de nombreux tissus par exemple : poumon.

Un excès de cortisol s'oppose au développement du cartilage et entraîne un amincissement du cartilage épiphysaire et une interruption de la croissance. Chez les enfants soumis à un excès endogène ou exogène de glucocorticoïdes, il y a une perturbation de la synthèse de la matrice protéique de l'os et une diminution des dépôts calciques. Les glucocorticoïdes entraînent une diminution de l'absorption calcique intestinale (par antagonisme avec l'action de la vitamine D) et une augmen-

tation de l'élimination calcique urinaire

k. Effets du cortisol sur le tube digestif

L'administration chronique de glucocorticoïdes de synthèse augmente la sécrétion acide gastrique. Elle diminue le mucus gastrique et augmente l'incidence des ulcères gastriques.

2.2 RÉGULATION DE LA FONCTION CORTICOTROPE

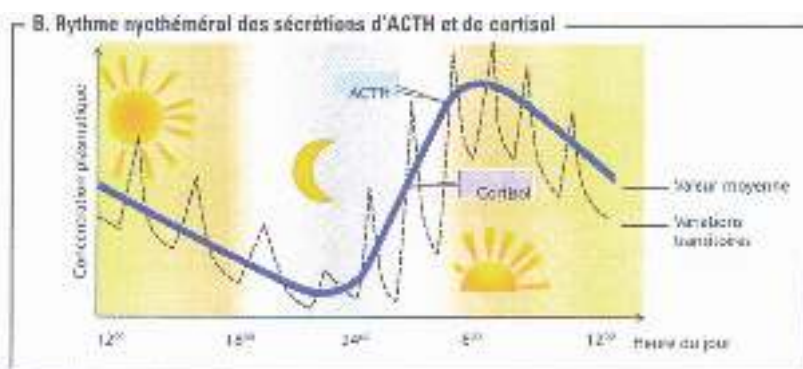
a. Contrôle de la sécrétion de cortisol par l'hormone corticotrope : ACTH

La sécrétion de cortisol est sous la dépendance de la corticotrophine ou ACTH. En activant les récepteurs membranaires spécifiques couplés au système adénylcyclase/AMP cyclique, l'ACTH augmente la sécrétion de cortisol. L'action de l'ACTH est très rapide et se manifeste en quelques minutes. Des injections répétées d'ACTH entraînent une hyperplasie de la glande alors que l'absence d'ACTH entraîne une atrophie.

L'ACTH agit également sur les autres sécrétions surrénaliennes : elle augmente la sécrétion d'androgène et d'aldostérone par activation des voies de biosynthèse commune. Cette action n'est pas très importante en particulier en ce qui concerne l'aldostérone puisqu'une insuffisance de sécrétion d'ACTH n'entraîne pas de troubles hydrominéraux.

L'ACTH est sécrétée de façon pulsatile ce qui est à l'origine du rythme circadien de la sécrétion du cortisol.

b. Contrôle hypothalamique de la sécrétion d'ACTH



- Il existe un releasing factor ou CRF qui contrôle la sécrétion d'ACTH. Le CRF est le sécrétagogue majeur pour les cellules corticotropes de l'adénohypophyse
- La vasopressine stimule la sécrétion d'ACTH, et potentialisent l'effet du CRF sur les cellules corticotropes
- L'adrénaline et la noradrénaline seules ou associées au CRF stimulent la sécrétion d'ACTH
- L'angiotensine II stimule directement la sécrétion d'ACTH.

c. Contrôle périphérique de la fonction corticotrope

- La commande hypothalamo-hypophysaire obéit à un mécanisme de rétrocontrôle négatif émanant du cortisol. Toute élévation de la cortisolémie entraîne une baisse de la sécrétion d'ACTH. Par contre, la baisse de la cortisolémie a un effet inverse.
- Le blocage de la 11 hydroxylase par la métopirone arrête la synthèse des stéroïdes au stade du 11 désoxy-cortisol que l'on trouve en très grandes quantités, du fait de l'élévation de la sécrétion d'ACTH. À l'inverse,

l'administration de cortisol ou d'analogues synthétique comme la dexaméthasone inhibe la sécrétion d'ACTH

- Le rétrocontrôle négatif du cortisol s'exerce au niveau de l'hypophyse antérieure et de l'hypothalamus

2.3 ANOMALIES DE LA SÉCRÉTION DE GLUCOCORTICOÏDES

a. Carence en glucocorticoïdes (maladie d'ADDISON)

Voir paragraphes 1.1 et 1.2.

b. Excès en glucocorticoïdes (Syndrome de Cushing)

Le syndrome de Cushing se caractérise par :

- la mobilisation des graisses à partir des parties inférieures de l'organisme coïncidant avec un dépôt de graisses au niveau de la région thoracique et abdominale entraînant ce qu'on appelle « un torse de buffle ».
- La sécrétion excessive des stéroïdes donne au visage une apparence œdémateuse, et le pouvoir androgène de certaines hormones entraîne l'apparition d'acné et un développement pileux excessif au niveau de la face.
- Sur le plan métabolique : hyperglycémie (diabète stéroïdien), protéolyse (fonte musculaire, fragilité cutanée...) et une élévation cholestérol plasmatique (risque athéromatose).

3. LES MINERALOCORTICOÏDES

L'aldostérone est un minéralocorticoïde sécrété par les cellules glomérulées du cortex surrénalien. Si le cortisol apparaît comme le stéroïde du stress, l'aldostérone est celui du remplissage vasculaire.

L'aldostérone joue un rôle essentiel dans la régulation de l'homéostasie sodique et potassique.

L'hyperaldostéronisme aboutit à une hypertension artérielle (rétention sodée), et à une hypokaliémie. Alors que l'hypoaldostéronisme peut devenir incompatible avec la vie en raison de la perte de sel et de la rétention de potassium.

3.1 EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE L'ALDOSTÉRONE

Si plusieurs organes sont sensibles à l'action de l'aldostérone, l'action essentielle de cette hormone s'exerce sur le rein.

a. Effet rénal

L'aldostérone agit sur les parties terminales du néphron pour procéder aux ajustements finaux de l'excrétion de sodium, de potassium et d'hydrogène. Cet effet est très apparent lorsqu'on mesure le rapport Na^+/K^+ urinaire. L'effet de l'aldostérone s'exerce au niveau du tube contourné distal et du canal collecteur cortical initial. Les cellules cibles sont :

- Les cellules principales pour ce qui concerne l'échange Na^+/K^+ , avec réabsorption de Na^+ .

L'aldostérone entraîne à ce niveau :

- une activation du canal sodique apical.
- une augmentation de l'activité et de la synthèse de la pompe sodium, potassium ATPase basolatérale.

- **D** une augmentation de la formation d'ATP par les mitochondries.
- Les cellules intercalaires « A » pour l'échange sodium et hydrogène.

b. Effet sur les glandes salivaires

L'aldostérone diminue le rapport sodium/potassium de la salive.

c. Effet sur l'intestin

L'aldostérone agit au niveau du côlon en favorisant l'absorption du sodium.

d. Effet sur les glandes sudoripares

L'aldostérone diminue la teneur en sodium de la sueur. Il n'existe pas de phénomène d'échappement.

e. Effet sur le cœur

L'aldostérone exerce une action inotrope positive directe sur le muscle cardiaque.

f. Effet sur la musculature lisse

L'aldostérone augmente le transport passif de sodium à travers la membrane, et le transport actif, favorisant ainsi la dépolarisation de la cellule musculaire lisse.

3.2 EFFET DE L'ADMINISTRATION PROLONGÉE D'ALDOSTÉRONE

En cas d'administration prolongée d'aldostérone (ou d'autres minéralocorticoïdes) chez l'homme ou l'animal, **la balance sodée est positive** au début, induisant une rétention sodée avec **une hypokaliémie**, traduisant une excrétion potassique. Rapidement, un **phénomène d'échappement** aux minéralocorticoïdes rétablit la balance sodée alors que le débit d'élimination de Potassium demeure élevé.

Le phénomène d'échappement rénal s'explique par différents mécanismes compensateurs incluant :

- L'augmentation de la pression de perfusion rénale
- L'augmentation de la pression hydrostatique périglomulaire responsable d'une diminution de la réabsorption proximale de sodium.
- L'augmentation de la sécrétion du peptide atrial natriurétique (ANP) en rapport avec l'augmentation de la volémie.
- L'activation d'un inhibiteur endogène de la pompe Na^+/K^+ ATPase.

Rôle du facteur atrial natriurétique (FAN)

L'administration d'aldostérone entraîne une rétention sodique qui s'accompagne d'une expansion des volumes extracellulaires. Cette élévation de la volémie provoque une distension auriculaire, qui déclenche la libération dans la circulation systémique du FAN qui est un peptide sécrété par les myocytes auriculaires droits et gauches. Il a une action vasodilatatrice et il augmente l'excrétion d'eau et de sodium par plusieurs mécanismes :

- augmentation de la fraction filtrée par :
 - D** augmentation du coefficient d'ultrafiltration glomérulaire
 - D** augmentation de la pression capillaire glomérulaire liée à une vasodilatation des artérioles afférentes pré glomérulaires associée à une vasoconstriction des

- artérioles efférentes post glomérulaires
- diminution de la réabsorption tubulaire par :
 - D** blocage des canaux transmembranaires du pôle apical des cellules du tube collecteur
 - D** inhibition de l'antiport Na^+/H^+ du tube contourné proximal
 - D** augmentation du flux sanguin rénal des vasa recta
- inhibition de la synthèse de l'aldostérone
- inhibition de la sécrétion de rénine donc d'Ang
- inhibition de la libération d'ADH
- inhibition de la sensation de soif ainsi que le sentiment de besoin de sel

3.3 RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION D'ALDOSTÉRONE

La sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale est sous le contrôle de plusieurs facteurs d'importance inégale. Néanmoins on peut distinguer 2 groupes de facteurs.

- **Facteurs à action directe** : L'angiotensine II et III, la kaliémie, l'ACTH et la LPH.
- **Facteur à action indirecte** : La balance sodée. Le rôle des deux principaux facteurs physiologiques sera d'abord envisagé.

a. système rénine angiotensine (SRA)

C'est le principal système régulateur.

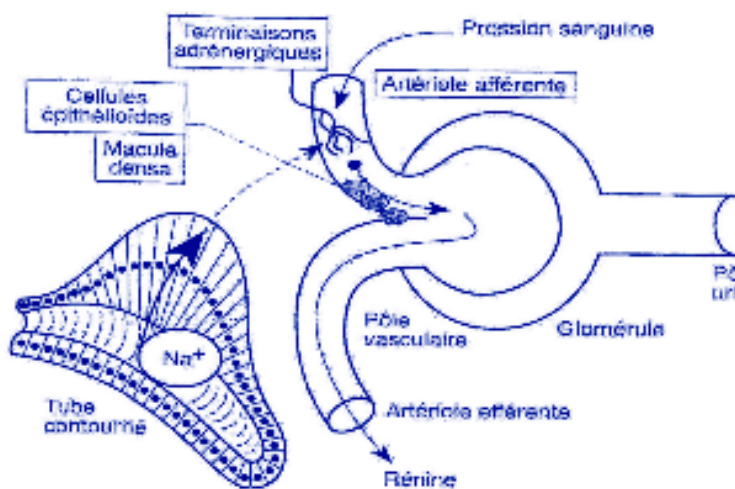
Les composants du SRA :

La rénine : c'est une enzyme protéolytique sécrétée par les cellules myoépithéliales juxta glomérulaires.

La rénine transforme au niveau du rein et de la circulation, l'angiotensinogène d'origine hépatique en un décapeptide : l'angiotensine I. Celle-ci est coupée en un octapeptide l'angiotensine II par l'enzyme de conversion d'origine pulmonaire et vasculaire. L'angiotensine II stimule la production d'aldostérone.

Mise en jeu du SRA

Le SRA est mis en jeu en cas de :



- diminution de la pression artérielle (orthostatisme, hémorragie...) entraînant une diminution du débit sanguin rénal. Les cellules myoépithéliales de l'artériole afférente de l'appareil juxtaglomérulaire se comportent comme des barorécepteurs et déclenchent la sécrétion de rénine. En effet, une sténose de l'artère rénale est suivie d'une élévation de la sécrétion de rénine.
- balance sodée négative : un bilan sodé négatif stimule les cellules de la macula densa qui se comportent alors

comme des chémorécepteurs et émettent un signal à l'origine de la libération de rénine.

- le système nerveux sympathique : la stimulation du système nerveux sympathique (hémorragie déshydratation, passage de la position couchée à la position debout) entraîne une sécrétion de rénine (effet $\beta 1$).

Effets physiologiques de l'Angiotensine II (À II)

L'ÀII agit sur ses organes cibles par l'intermédiaire de sa liaison à des récepteurs membranaires. Deux types de récepteurs de l'ÀII ont été décrits.

- Le récepteur de type 1 se retrouve essentiellement, voire exclusivement, sur la cellule musculaire lisse, les hépatocytes et le cortex surrénalien, son activation par l'ÀII est couplée à la phospholipase C et à la production de phosphoinositols.
- Le récepteur de type II se retrouve surtout dans le cerveau, la médullosurrénale et dans l'utérus. Son second messager intracellulaire est inconnu.

• Effet hypertenseur de l'À II

L'ÀII est une puissante hormone vasoconstrictrice elle augmente la pression artérielle par élévation des résistances périphériques. À cet effet vasoconstricteur direct s'ajoute la potentialisation de l'action des catécholamines.

L'ÀII stimule également la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale. Or, l'aldostérone augmente la réabsorption de sodium donc d'eau. Cette rétention hydrosodée augmente la volémie donc la pression artérielle.

• Effets rénaux de l'ÀII

Les effets de l'ÀII sur le rein se font au niveau :

- de l'hémodynamique intrarénale : l'ÀII entraîne une vasoconstriction des artéioles afférente et efférente du glomérule entraînant ainsi une augmentation de la fraction filtrée.
- du flocculus glomérulaire, l'ÀII diminue le coefficient d'ultrafiltration et augmente la production de prostaglandines intra rénales.
- du tubule, l'ÀII augmente la réabsorption proximale de Na^+ en stimulant l'antiport Na^+/H^+ .

• Effets sur le cœur

L'action de l'ÀII sur le muscle cardiaque est directe et indirecte.

- L'effet indirect est lié aux effets rénaux et vasculaires périphériques de l'ÀII, c. a. d. sur la pression artérielle (post-charge) et sur la rétention hydrosodée (pré-charge). Sur le muscle cardiaque humain, les effets indirects sont plus importants.
- L'effet direct est dû à l'existence de récepteurs de l'ÀII sur les cardiocytes ventriculaires, auriculaires et sur le tissu de conduction ; l'ÀII a des effets chronotrope, inotrope et lusitrope positifs.

• Effet sur le système nerveux central

Elle stimule le centre de la soif, la sécrétion d'ADH et le système nerveux sympathique.

• Effet sur l'appareil juxtaglomérulaire

Elle exerce un rétrocontrôle négatif sur sa propre sécrétion en inhibant la sécrétion de rénine.

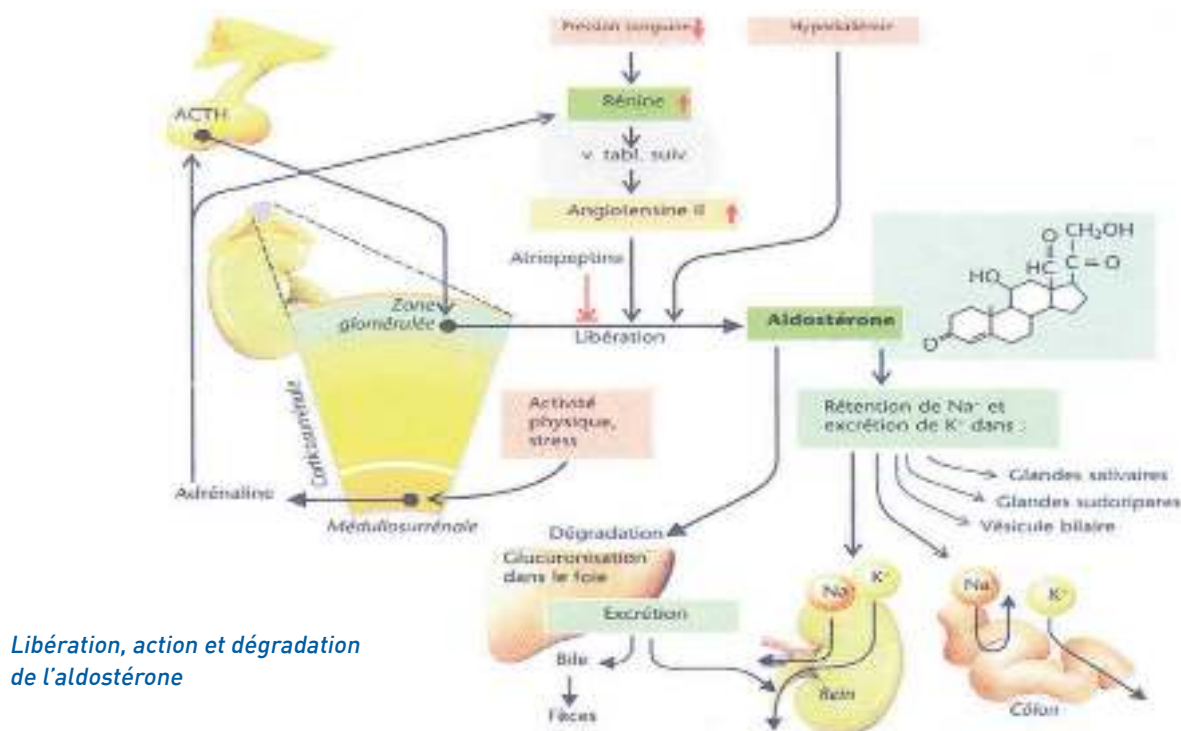
• Effet sur la zone glomérulée

L'ÀII est un puissant stimulateur de la sécrétion d'aldostérone.

Interaction entre le SRA et le système kallikréine kinine
L'enzyme de conversion intervient également dans un système de régulation aux propriétés physiologiques opposées, le système kallikréine-kinine. Ce système enzymatique produit dans le plasma un peptide vasodilatateur, la bradykinine résultant de l'hydrolyse de kininogène par les kallikréines plasmatiques. L'enzyme de conversion dégrade la bradykinine plasmatique en fragments inactifs. Son inhibition conduit par conséquent à une accumulation de la bradykinine plasmatique vasodilatatrice.

b. la kaliémie

C'est un facteur qui intervient directement sur la cellule de la glomérulée : l'élévation de la kaliémie est un puissant stimulateur de la sécrétion d'aldostérone. L'élément important est le taux intracellulaire de potassium. Cet effet **direct** du potassium est bien démontré chez les sujets binéphrectomisés.



c. L'ACTH et les facteurs hypophysaires

L'ACTH a un rôle modeste dans la sécrétion d'aldostérone. Néanmoins, les variations nyctémérales d'aldostérone, observées, sont en partie sous la dépendance des variations **nyctémérales** d'ACTH.

Des facteurs **hypophysaires**, autres que l'ACTH, peuvent aussi moduler cette sécrétion : Lipotropine et la GH.

3.4 ANOMALIES DE LA SÉCRÉTION D'ALDOSTÉRONE

a. Carence (maladie d'ADDISON)

Voir paragraphe 1.1 et 1.2.

b. Excès de la sécrétion d'aldostérone (syndrome de CONN)

L'hyperaldostéronisme se manifeste par :

- Une hypertension artérielle permanente
- Des parésies neuromusculaires
- Une hypoexcitabilité musculaire
- Une Rétention sodée
- Une alcalose métabolique
- Une hyperkaliurie

LA MÉDULLOSURRENALE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Citer les différents récepteurs des catécholamines
2. Décrire les effets physiologiques des catécholamines
3. Expliquer la boucle de régulation de la sécrétion de catécholamines
4. Citer les différents tests qui explorent la glande médullosurrénale.

PLAN

1. INTRODUCTION

2. METABOLISME DES CATECHOLAMINES

2.1 BIOSYNTHESE ET SECRÉTION (cf. cours de biochimie)

2.2 RÉGULATION DE LA BIOSYNTHESE ET DE LA SECRÉTION

3. CONTROLE DE LA SECRÉTION DES CATECHOLAMINES

4. EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES CATÉCHOLAMINES

4.1 CLASSIFICATION DES RÉCEPTEURS

4.2 LES EFFETS TISSULAIRES

5. ANOMALIES DE LA SECRÉTION DE CATECHOLAMINES

6. EXPLORATIONS FONCTIONNELLES

6.1 TESTS STATIQUES

6.2 TESTS DYNAMIQUES

line dont la concentration dans le sang augmente jusqu'à trois cent fois. L'effet global de la stimulation sympathique et de la sécrétion d'adrénaline est de préparer l'organisme à faire face à une situation d'urgence.

2. METABOLISME DES CATECHOLAMINES

2.1 BIOSYNTHESE (cf cours de biochimie)

2.2 RÉGULATION DE LA BIOSYNTHESE ET LA SECRÉTION

La biosynthèse des catécholamines est soumise à différents types de régulation.

a. régulation hormonale

Le cortisol stimule la synthèse de phényléthanolamine N méthyl transférase. Le cortisol atteint la MS par le système porte surrénalien.

b. régulation nerveuse

Le système nerveux ne semble pas nécessaire à la biosynthèse de l'adrénaline, puisque la MS privée de toutes ses connexions nerveuses synthétise l'adrénaline, mais toutefois le système nerveux joue le rôle de modulateur. En effet, la stimulation prolongée des nerfs splanchniques augmente la synthèse des trois enzymes de la voie de biosynthèse :

- La tyrosine hydroxylase
- La dopamine β hydroxylase
- La phényléthanolamine N méthyl transférase

Le débit de sécrétion des catécholamines varie sous l'influence du système nerveux sympathique.

c. régulation locale

L'activité de certaines enzymes de la biosynthèse est inhibée par certains intermédiaires ou produits des réactions de synthèse. C'est le cas de la tyrosine hydroxylase par l'adrénaline.

1. INTRODUCTION

La médullosurrénale (MS) appartient en fait au système sympathique. Elle est assimilée à un pseudoganglion sympathique (SN ϵ), au sein duquel les neurones post ganglionnaires se sont différenciés en cellules endocrines appelées cellules chromaffines. Comme les neurones post ganglionnaire sympathiques, la MS sécrète la noradrénaline, mais surtout l'adrénaline. La quantité de noradrénaline sécrétée par la MS est trop faible pour avoir des effets sur les cellules cibles. Ainsi, on peut considérer que les effets du système nerveux sympathique sont dus à son neurotransmetteur : la noradrénaline et ceux de la médullosurrénale sont presque uniquement dus à l'hormone : adrénaline. L'adrénaline agit en renfort du système nerveux sympathique et a des effets métaboliques propres.

L'ensemble le système SN ϵ et l'adrénaline de la MS mobilisent les ressources de l'organisme lors d'exercices physiques très intenses. Toute stimulation du SN ϵ est accompagnée d'une augmentation de l'activité de la MS. Quand le SN ϵ est activé en cas de peur ou de stress, il y a en même temps une poussée de sécrétion d'adréna-

3. CONTROLE DE LA SECRETION DES CATECHOLAMINES

Dans la MS, les catécholamines sont stockées dans des granules. La sécrétion de catécholamines dans le sang se fait par un mécanisme d'exocytose.

Cette sécrétion est basse aux conditions basales, mais durant le sommeil il y a une baisse additionnelle de la sécrétion des catécholamines. L'augmentation de la sécrétion médullo-surrénalienne est un des éléments de la décharge sympathique diffuse qui survient dans les situations d'urgence, un phénomène que CANNON a qualifié de « **fonction d'urgence du système sympathico-surrénalien** ». De nombreux stimuli intégrés au niveau de l'hypothalamus, du tronc cérébral et du bulbe et empruntant les nerfs splanchniques, augmente cette sécrétion.

Les afférences sollicitées au cours de la mise en jeu du SNS prennent naissance au niveau d'un certain nombre de récepteurs : barorécepteurs, thermorécepteurs, nocicepteurs....

4. EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES CATECHOLAMINES

4.1 CLASSIFICATION DES RÉCEPTEURS

On distingue quatre principaux types de récepteurs : $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$ et β_2 différenciables selon leur sensibilité à l'adrénaline, la noradrénaline ainsi qu'à leurs agonistes ou antagonistes. Alors que l'adrénaline agit sur tous les récepteurs, la noradrénaline n'agit qu'au niveau des récepteurs : $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$. L'isoprénaline par exemple n'active que les récepteurs β et la phénothalamine n'agit que sur les récepteurs α . Tous les adrénorécepteurs sont actifs par l'intermédiaire d'une protéine G.

4.2 LES EFFETS TISSULAIRES

Bien que la concentration circulante d'adrénaline soit basse (30pg/ml), elle peut augmenter dans diverses situations. Ainsi, lors de la station debout, du stress hémorragique ou hypoglycémique elle peut atteindre 100 voire 1000 pg/ml. Ces taux sont parfaitement compatibles avec des effets tant métaboliques sur la glycémie ou la lipolyse que cardiovasculaire.

a. effets métaboliques

L'adrénaline augmente la glycémie en :

- Stimulant la glycogénolyse par l'intermédiaire des récepteurs α_1, α_2
- stimulant la néoglucogenèse par l'intermédiaire des récepteurs β .

C'est également une hormone lipolytique. Cet effet est

medié par les récepteurs β_1, β_2 ou β_3 selon l'espèce ou le tissu adipeux considéré. Dans le tissu adipeux brun, elle augmente la synthèse de la protéine de découplage de la respiration, par l'intermédiaire des récepteurs β_3 .

b. effets cardiovasculaires

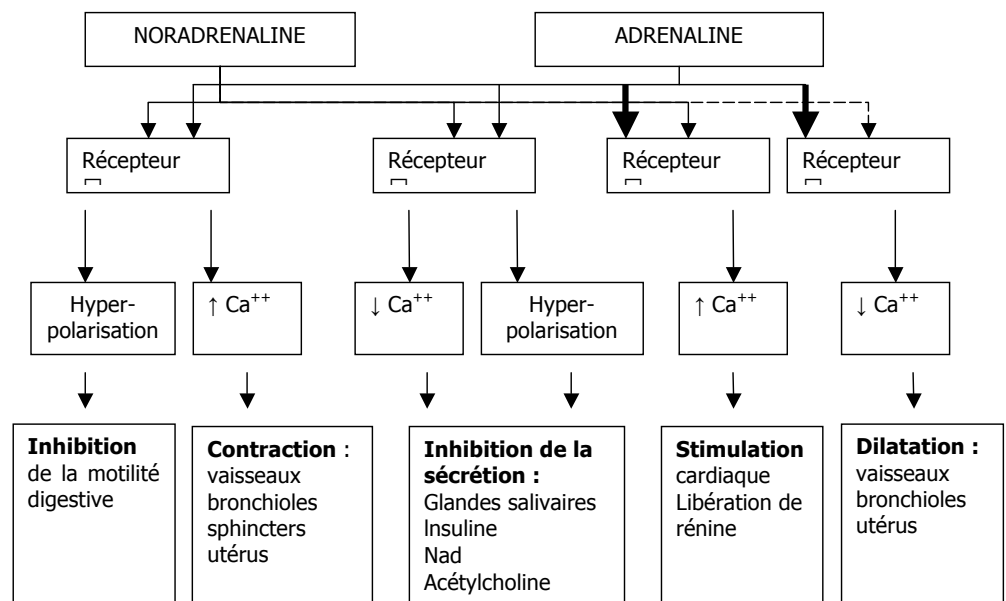
L'action globale des catécholamines résulte d'effets α ou β adrénergiques. La noradrénaline, un agoniste α_1 , augmente la pression artérielle moyenne et entraîne une vasoconstriction de la plupart des lits vasculaires, à l'exception des vaisseaux coronaires et cérébraux. L'adrénaline, un agoniste β_2 entraîne une vasodilatation des vaisseaux musculaires.

Les catécholamines exercent leurs effets cardiaques par l'intermédiaire des récepteurs β_1 (cf cours physiologie cardiovasculaire, thème 9) :

- effet chronotrope positif
- effet inotrope positif
- effet bathmotrope positif
- effet dromotrope positif

c. effet sur le muscle lisse viscéral

L'adrénaline relâche le muscle lisse gastro-intestinal par l'intermédiaire des récepteurs β_2 . Cependant, le muscle lisse des sphincters se contracte en réponse aux catécholamines par l'intermédiaire des récepteurs α_1 . Par contre, en agissant sur des récepteurs de type β_2 , l'adrénaline entraîne une relaxation des muscles de la paroi bronchique, de l'utérus, de la vessie et de la vésicule biliaire.



5. ANOMALIES DE LA SÉCRÉTION

Excès de catécholamines (Phéochromocytome)

Ce sont des tumeurs synthétisant des catécholamines et développées à partir des cellules chromaffines de la médullosurrénale. Les symptômes sont : céphalées, pâleur, sueurs excessives, palpitations, nausée et TA élevée, crampes musculaires douloureuses, douleur thoracique ou abdominale...

RÉGULATION DE LA VOLÉMIE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Expliquer la relation volémie & pression artérielle moyenne et volémie & osmolarité
2. Décrire le rôle du système nerveux sympathique et des catécholamines circulantes dans la régulation de la volémie.
3. Décrire le rôle du système rénine angiotensine aldostérone et de l'hormone antidiurétique dans la régulation de la volémie.
4. Expliquer le rôle de peptide atrial natriurétique
5. Décrire les mécanismes régulateurs mis en jeu en situation d'hypovolémie
6. Décrire les mécanismes régulateurs mis en jeu en situation d'hypervolémie

PLAN

1. INTRODUCTION

2. RÉGULATION DE LA VOLÉMIE

2.1 RÉGULATION NERVEUSE

2.2 RÉGULATION HORMONALE

2.3 LA SOIF

3. QUELQUES SITUATIONS PHYSIOLOGIQUES ET/OU PHYSIOPATHOLOGIQUES

3.1 ORTHOSTATISME/CLINOSTATISME

3.2 HÉMORRAGIE

4. CONCLUSION

1. INTRODUCTION

Le fonctionnement de l'organisme nécessite dans le même temps un approvisionnement des cellules et une élimination de leurs déchets métaboliques. Il implique donc un échange permanent entre les cellules et le milieu ambiant.

À l'échelle des organismes pluricellulaires, la diffusion au sein du liquide interstitiel ne permet pas toujours d'assurer efficacement ces opérations d'approvisionnement et d'élimination. Par conséquent, la solution fonctionnelle au problème des échanges doit passer par la mise en circulation des liquides internes. La circulation est rendue possible par l'existence de l'appareil cardiovasculaire qui comporte un ensemble de pompage (Le cœur) et de distribution (les gros vaisseaux) amenant un liquide circulant (le sang) jusqu'à de très fins vaisseaux (les capillaires) où se réalisent les échanges avec le liquide interstitiel baignant les cellules.

Le maintien du volume sanguin dans des limites étroites est essentiel pour l'organisme, car il **conditionne le débit cardiaque** et indirectement la pression artérielle, qui sont liés par la loi de POISEUILLE.

$$P_{AM} = Q_c \times RPT$$

P_{AM} = pression artérielle moyenne

Q_c = débit cardiaque

RPT = résistances périphériques totales

À l'état physiologique, **les volumes extracellulaires sont étroitement dépendants du bilan sodé**. Ainsi, toute variation de la natrémie génère une variation de l'osmolarité à l'origine d'une modification du volume extracellulaire (mouvements d'eau entre compartiments intra et extra cellulaires). L'osmolarité est ainsi considérée comme un paramètre homéostatique et tout écart de ce paramètre, des valeurs normales agit sur le niveau de sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH) afin de corriger cette perturbation.

2. RÉGULATION DE LA VOLÉMIE

Le maintien de l'homéostasie de la volémie requiert globalement l'intervention de deux systèmes : un premier, à action rapide et un second, agissant à moyen et long

terme. Les principaux effecteurs de ce système sont, pour les premiers, le cœur et les vaisseaux, et pour les seconds, le rein.

2.1 RÉGULATION NERVEUSE

Une légère modification de la volémie met en jeu des barorécepteurs dits à basse pression. Ces récepteurs sont localisés dans la zone cardio-pulmonaire, plus précisément dans les oreillettes et les vaisseaux pulmonaires. Ils sont sensibles à l'étirement, mais étant donné qu'ils sont localisés dans les régions à basse pression, leur sensibilité est davantage orientée vers la détection de la pression veineuse centrale que vers celle de la PAM. Ainsi une variation légère de la volémie est rapidement corrigée grâce à l'intervention de ces barorécepteurs et la PAM reste préservée et ne sera affecté que lors de changements significatifs de la volémie.

L'activation de ces barorécepteurs cardio-pulmonaires survenant en réponse à une augmentation du volume plasmatique est à l'origine d'une inhibition du système nerveux sympathique. Inversement, une baisse du volume plasmatique freine les influx nerveux afférents en provenance de ces barorécepteurs et lève l'inhibition sur le système nerveux sympathique.

Une modification significative de la volémie entraîne une variation de la PAM et met en jeu les barorécepteurs du système à basse et à haute pression.

Ainsi, lors d'une augmentation de la pression artérielle, les barorécepteurs augmentent leur fréquence de décharge dans les fibres afférentes. Ces impulsions atteignent le bulbe par l'intermédiaire des nerfs vague et glosso-pharyngien. Les fibres afférentes se terminent dans le noyau du tractus solitaire qui reçoit donc l'information en provenance des barorécepteurs. À partir de ce noyau partent des relais (interneurones) vers deux autres zones bulbaires : le noyau dorsal du vague (centre vagal, centre cardiomoteur) et la région ventro-latérale du bulbe dénommée classiquement « centre vasomoteur ».

Une modification initiale de la pression dans le sens d'une baisse va produire des effets inverses : les barorécepteurs ont une fréquence de décharge plus faible, d'où une absence de stimulation du noyau du vague et une levée de l'inhibition sur le centre vasomoteur.

2.2 RÉGULATION HORMONALE

L'arc réflexe mettant en jeu les barorécepteurs peut agir sur la vasomotricité et le débit cardiaque par l'intermédiaire du système nerveux sympathique. En réponse à une hypo volémie, cette activation sympathique provoque également une stimulation de la médullosurrénale conduisant à une libération de catécholamines circulantes (adrénaline et noradrénaline).

a. Les catécholamines circulantes

La noradrénaline, et dans une moindre mesure l'adrénaline, sont de puissants vasoconstricteurs. Ces hormones participent aux différents réflexes qui interviennent dans la régulation de la volémie et de la pression artérielle.

Outre leurs effets cardiovasculaires précédemment développés (cf. cours médullosurrénale), les catécholamines, augmentent la réabsorption du Na⁺ au niveau du tube proximal.

L'action des catécholamines permet donc de compléter

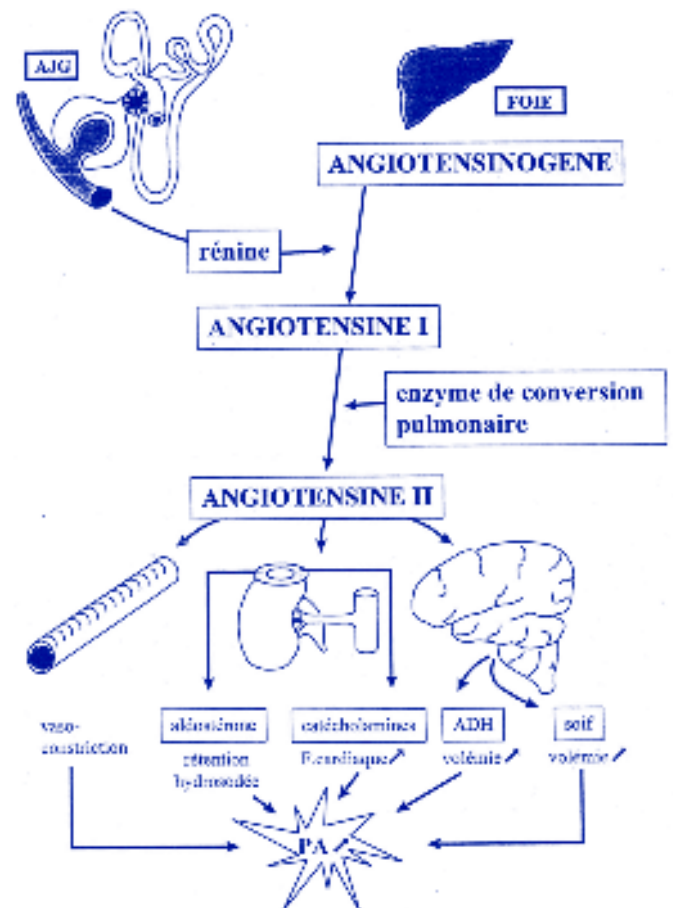
et de prolonger les effets du baroréflexe dans le cadre de la réponse à une hypovolémie/hypotension artérielle. À ce titre, le système adrénaline-noradrénaline constitue un élément du système sympathique de régulation de la volémie et de la pression artérielle.

b. l'hormone antidiurétique (ADH)

L'ADH est sécrétée en cas d'hypovolémie ou lorsque les osmorécepteurs hypothalamiques détectent une augmentation de la pression osmotique. Elle perméabilise le canal collecteur du néphron à l'eau et diminue ainsi, la diurèse. La diminution de la diurèse réduit les sorties rénales et participe à la correction de la volémie jusqu'à sa valeur d'équilibre.

c. Le système rénine angiotensine (SRA)

Il intervient activement dans la régulation de la volémie et de la PAM. Ce système est sollicité dans des états physiologiques (effort, stress, réduction des apports d'eau et de sel), mais il constitue aussi un système de compensation dans certaines pathologies (insuffisance cardiaque) ou lors de prescription de certains diurétiques.



d. l'aldostérone

L'aldostérone illustre bien l'interdépendance des boucles de régulation de la pression artérielle et de la volémie. D'une part elle participe à la régulation de la volémie puisqu'elle est sécrétée sous l'influence de paramètres de pression artérielle et d'autre part, les effets de l'aldostérone s'exercent sur le rein où elle induit initialement une réabsorption des ions Na⁺ et d'eau.

e. Le Peptide Atrial Natriurétique (ANP)

Le ANP est sécrété par le cœur en réponse à une aug-

mentation du volume sanguin. L'augmentation de la tension auriculaire, induite par l'élévation de ce volume, stimule les mécanorécepteurs auriculaires et provoque la libération de PAN qui en retour, stimule la natriurèse et donc la diurèse. Son action vasodilatatrice permet une diminution de la pression artérielle.

2.3 LA SOIF

La compensation des pertes d'eau de l'organisme s'effectue essentiellement par la boisson. Celle-ci est réglée par le mécanisme complexe de la soif et fait intervenir les systèmes endocrinien et nerveux central.

La sensation de soif est déclenchée principalement par :

- L'hyperosmolarité du milieu extracellulaire lors de transpirations excessives, ingestion de sel...
- L'hypovolémie qui peut être due à une hémorragie, une diarrhée...

3. QUELQUES SITUATIONS PHYSIOLOGIQUES ET/OU PHYSIOPATHOLOGIQUES

3.1 ORTHOSTATISME/CLINOSTATISME

Le passage de la position couchée (clinostatisme) à la position debout (orthostatisme) s'accompagne d'une variation de pression dans le circuit veineux suite à l'action de la pesanteur. Dans ce cas, une redistribution de sang se produit ; ainsi, 400 à 600 ml sont transférés des vaisseaux intra thoraciques vers les vaisseaux des membres inférieurs. Il en résulte une diminution du retour veineux, de la pression veineuse centrale, du volume d'éjection systolique et par conséquent du débit cardiaque.

Les réponses sont celles correspondant à une baisse de la PAM : activation du système nerveux sympathique. En absence de correction immédiate, on assiste à une mise en jeu SRAA et de l'ADH.

Par ailleurs, la redistribution des débits ne touche pas notablement la circulation cérébrale sauf dans certains cas où il est donc possible d'observer des syncopes, dites orthostatiques. Cette situation survient en particulier chez les hypotendus chroniques chez lesquels l'hypotension survenant lors du passage de la position couchée à la position debout se « surajoute » à la faible pression qui existe déjà en position couchée.

3.2 HÉMORRAGIE

La perte de sang provoque une diminution du retour veineux, de la pression de remplissage et donc du volume d'éjection systolique (loi de Franck Starling). Les régulations circulatoires fonctionnent de façon si efficace que les variations de pression sont bien compensées pour des pertes de l'ordre de 500 à 600 ml de sang. Dans ce cas, l'évolution des phénomènes correcteurs est assez comparable à celle observée dans le cas de l'orthostatisme. Par ailleurs, les mécanismes régulateurs à moyen et court terme sont plus développés.

Cependant, si l'hémorragie est plus sévère (de l'ordre de 1 l), on assiste à une phase de décompensation avec hypotension malgré l'augmentation de la fréquence cardiaque et des résistances périphériques. En absence de correction, cette hypotension évolue inéluctablement vers le collapsus cardiovasculaire et la mort.

4. CONCLUSION

La régulation de la volémie est indispensable au maintien de la stabilité de PAM. Cette homéostasie est réalisée grâce à l'intégration de phénomènes neuro-hormonaux. Ainsi, distingue-t-on :

- Une régulation à court terme dominée par le baroréflexe. Cette correction immédiate a pour but la sauvegarde prioritaire de la circulation cérébrale.
- Des mécanismes régulateurs à effet différé, mais prolongé qui prennent le relais à la régulation nerveuse et assurent le contrôle du remplissage du compartiment à basse pression. Cette régulation fait intervenir les messagers hormonaux : SRAA, ADH et ANF.
- La régulation de l'hypovolémie met en jeu un système pluri hormonal, car elle compromet l'irrigation des territoires nobles principalement le cerveau et le cœur, alors que la régulation de l'hypervolémie ne fait intervenir qu'une seule hormone : le peptide atrial natriurétique.

METABOLISME DES GLUCIDES, LE PANCRÉAS ENDOCRINE LA REGULATION DE LA GLYCÉMIE ET EXPLORATIONS FONCTIONNELLES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Décrire les compartiments glucidiques
2. Décrire le métabolisme des glucides en situation post prandiale et au cours du jeûne
3. Expliquer le rôle du foie dans le métabolisme des glucides.
4. Expliquer les mécanismes intervenant dans le transfert du glucose entre les différents compartiments
5. Indiquer les facteurs qui modulent dans l'insulinosécrétion
6. Indiquer les facteurs qui modulent la sécrétion de glucagon.
7. Décrire les effets physiologiques de l'insuline
8. Décrire les effets physiologiques du glucagon
9. Citer les différents éléments de la boucle de régulation de la glycémie.
10. Expliquer les mécanismes régulateurs intervenant dans les trois situations suivantes :
Jeûne, post prandiale et exercice physique
11. Décrire les différentes méthodes d'exploration du métabolisme glucidique.

PLAN

MÉTABOLISME DES GLUCIDES

1. INTRODUCTION
2. COMPARTIMENTS GLUCIDIQUES ET ÉQUILIBRE DU TAUX DE GLUCOSE
3. LES ÉTATS NUTRITIONNELS
4. ENTRÉE CELLULAIRE DU GLUCOSE

PANCREAS ENDOCRINE ET HOMÉOSTASIE GLUCIDIQUE

1. MISE EN ÉVIDENCE DE LA FONCTION ENDOCRINE DU PANCRÉAS
2. RAPPEL HISTOLOGIQUE DU PANCRÉAS ENDOCRINE
3. L'INSULINE
4. GLUCAGON

REGULATION DE LA GLYCÉMIE

1. INTRODUCTION
2. LA BOUCLE DE RÉGULATION ET SES ÉLÉMENTS
3. EXEMPLES DE RÉGULATION

EXPLORATIONS FONCTIONNELLES DU MÉTABOLISME GLUCIDIQUE

1. LA GLYCÉMIE
2. LA GLUCOSURIE
3. DOSAGE DES CORPS CÉTONIQUES
4. HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE PAR VOIE ORALE
5. DOSAGE DE L'INSULINE
6. DOSAGE DU PEPTIDE C
7. DOSAGE DE L'HEMOGLOBINE GLYCOSYLÉE

CONCLUSION

MÉTABOLISME DES GLUCIDES

1. INTRODUCTION

Adapter en permanence l'apport énergétique (ATP) qui permettait de satisfaire avec précision aux besoins extrêmement changeants de l'organisme est fondamental pour le maintien de la vie cellulaire.

Ces apports énergétiques, constants pour certains groupes cellulaires comme le cerveau et très variables dans d'autres secteurs comme le foie, le muscle, le tissu adipeux, sont parfaitement adaptés aux besoins de chaque instant grâce à un système régulateur.

Les cellules de l'organisme ont besoin d'un approvisionnement continu en glucose par ce que celui-ci représente le principal substrat dans la production de l'énergie cellulaire c'est-à-dire de l'ATP. Certains tissus comme le système nerveux, la rétine, les endothéliums vasculaires, les globules rouges utilisent presque exclusivement le glucose comme source d'énergie.

Les cellules cérébrales utilisent à partir de l'âge de trois quatre ans, environ 5 g de glucose/h soit 110 à 120 g de glucose/jour. Tout est réglé dans l'organisme pour que ces cellules essentielles (cérébrales), qui ne consomment en pratique que du glucose sauf au cours des longues périodes de jeûne où les corps cétoniques peuvent être utilisés, reçoivent à chaque instant la quantité de glucose dont elles ont absolument besoin.

Il est admis que la consommation de glucose pour le système nerveux central est indépendante de l'insuline. Toutefois certains territoires centraux comme l'hypothalamus sont sensibles à l'insuline et jouerait probablement un rôle dans le contrôle de l'appétit.

Malgré les fluctuations d'apport alimentaire, les taux sanguins de glucose varient dans des limites compatibles avec la vie mettant l'organisme à l'abri des complications liées à l'hyperglycémie (coma, déshydratation...) et l'hypoglycémie (coma hypoglycémique). Ceci est possible grâce à la mise en jeu de deux systèmes régulateurs endocriniens impliquant les hormones pancréatiques : insuline et glucagon ainsi que d'autres hormones et le système nerveux végétatif.

2. COMPARTIMENTS GLUCIDIQUES ET ÉQUILIBRE DU TAUX DE GLUCOSE

Le glucose est une substance qui n'existe qu'en quantité relativement faible dans l'organisme. On peut considérer qu'à un instant donné, il y a environ 35 grammes de glucose présent sous forme libre dans l'organisme d'un adulte. La majeure partie se trouve dans le milieu intérieur. Il y a également une quantité faible et variable de glucose dans le rein, cet organe le filtrant et le réabsorbant en permanence.

Le glycogène représente une réserve glucidique au niveau du foie et du muscle.

Cette répartition n'est pas figée et le glucose peut passer d'un état de disponibilité à un autre ; la fraction extracellulaire rapidement disponible représente un état intermédiaire entre les deux autres.

Deux voies principales permettent une augmentation de la quantité de glucose : elles sont représentées par les apports endogènes (synthèse) et par les apports exogènes (absorption intestinale).

Les voies de sortie qui induisent une perte nette du glucose immédiatement disponible, sont également au nombre de deux. La perte peut être d'origine métabolique quand la substance est modifiée chimiquement de façon non réversible, mais elle peut également se produire lors de l'excrétion, dans certains cas pathologiques.

3. LES ÉTATS NUTRITIONNELS

L'équilibre envisagé peut être modifié par la variation de l'une des voies décrites précédemment. Le glucose présent dans l'organisme a une origine essentiellement alimentaire et l'intermittence des apports va, de ce fait, induire des variations ponctuelles de l'équilibre glucidique.

3.1 L'ÉTAT POST PRANDIAL (FIGURE 1)

À la suite de l'absorption intestinale, les nutriments rejoignent le foie via la veine porte entéro-hépatique. Le passage obligatoire par le foie est une étape clé pour le devenir des acides aminés et des glucides.

Lors de l'état post prandial, les acides aminés transitent par le foie, mais les cellules hépatiques n'en captent qu'une faible partie. Les acides aminés restants sont distribués directement aux cellules des autres tissus et en particulier aux cellules musculaires où ils serviront à la synthèse des protéines structurales.

Le foie n'utilise pas le glucose à des fins énergétiques lors de la phase post prandiale (ni pendant la phase de jeûne, d'ailleurs), il en met la majeure partie en réserve sous la forme de glycogène. Toutefois, les capacités de stockage hépatique du glycogène sont limitées.

Le glucose en excès est transformé en glycérol et en acides gras qui donneront ensuite des triglycérides. Une partie des lipides synthétisés dans le foie est stockée sur place, mais la majorité est agrégée à des protéines spécifiques pour former des lipoprotéines à très faible densité (VLDL = Very Low Density Lipoprotein). Ces lipoprotéines sont déversées dans le sang et rejoignent le tissu adipeux pour un stockage ultérieur dans les adipocytes. Une fraction du glucose absorbé ne pénètre pas dans les cellules hépatiques et reste dans le compartiment plasmatique. Durant la phase post prandiale, le glucose

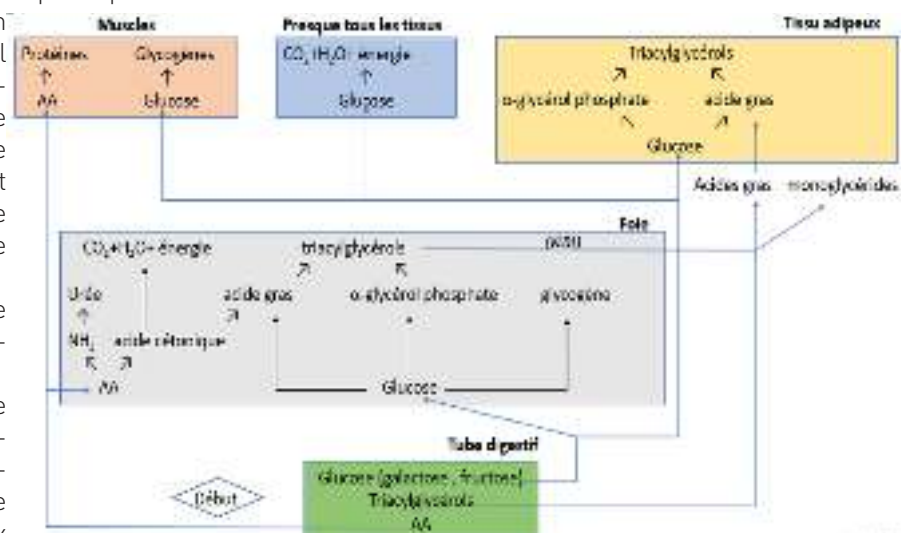


Figure 1: Principales voies métaboliques activées l'état post prandial

Ainsi, après un repas, la glycémie s'élève modérément, ce qui entraîne d'importantes modifications dans la sécrétion des hormones pancréatiques : celle de l'insuline (signal anabolique) augmente, celle du glucagon (signal catabolique) diminue. Survenant en même temps que l'augmentation des nutriments, ces modifications hormonales favorisent leur mise en réserve sous trois formes principales : glucidique, protidique et lipidique.

Durant la phase de jeûne, l'apport extérieur est nul et l'organisme doit puiser dans ses réserves pour assurer son fonctionnement et surtout son métabolisme énergétique.

- Le glycogène hépatique est la forme de réserve la plus rapidement mobilisable, le foie possédant l'équipement enzymatique pour le transformer en glucose libre.
- Le muscle étant incapable de transformer directement le glycogène en glucose libre, c'est le foie qui récupère les produits de dégradation du glycogène musculaire (lactate et pyruvate) pour resynthétiser du glucose (néo-glucogenèse), lequel sera déversé dans la circulation.

Les réserves lipidiques sont aussi mobilisées, la dégradation des triglycérides produit du glycérol et des acides gras. Le glycérol est capté par le foie pour reformer du glucose (néoglucogenèse).

Le glucose est un élément clé du métabolisme énergétique aussi bien lors de la phase post prandiale, où il est le principal fournisseur d'énergie, que lors de l'état de jeûne où l'orientation se fait préférentiellement vers sa synthèse et son économie avec « l'objectif » de ravitailler les tissus pour lesquels il est indispensable (cerveau+++, rétine...).

niques et fait de cet organe une plaque tournante du métabolisme intermédiaire.

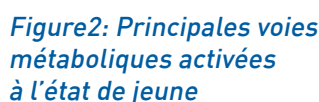
Elle se fait à l'aide de transporteurs qui existent dans toutes les cellules. On distingue au moins cinq types classés selon des critères de structure, de localisation et d'affinité pour le glucose. Les transporteurs les plus impliqués sont : les Glu T2 (foie...), Glu T4 (muscle, tissu adipeux).

Les cellules hépatiques sont les seules à contenir de la glucokinase, les autres cellules phosphorylent le glucose en utilisant de l'hexokinase.

C'est une enzyme dont le fonctionnement est inhibé par le produit de la réaction : elle ne peut donc phosphoryler qu'une quantité limitée de glucose. La pénétration du glucose est limitée par les besoins de la cellule.

Elle n'est pas inhibée par le produit de sa réaction, ce qui provoque une entrée de glucose proportionnelle à la quantité circulante et relativement indépendante des besoins de la cellule hépatique.

Lorsque le glucose franchit la membrane plasmique, il est piégé dans le cytosol. Il est phosphorylé dès son entrée dans la cellule : or, la membrane plasmique est imperméable à tous les esters d'acide phosphorique et en particulier au glucose -6-phosphate, les réactions qui suivent sont alors orientées vers la dégradation ou le stockage du glucose. Il existe cependant une possibilité de libération du glucose dans le milieu extracellulaire par les cellules hépatiques et rénales. Le foie et le rein possèdent une glucose -6-phosphatase qui déphosphoryle le glucose -6-phosphate. Ces deux organes ont donc la capacité de libérer le glucose dans le sang.



PANCRÉAS ENDOCRINE ET HOMÉOSTASIE GLUCIDIQUE

1. MISE EN ÉVIDENCE DE LA FONCTION ENDOCRINE DU PANCRÉAS

À côté du foie, le pancréas joue un rôle clé dans la régulation de la glycémie. Les études de cas pathologiques et les expériences d'ablation ont, depuis longtemps, permis de faire un lien entre la glycémie et le pancréas.

1.1 PANCRÉATECTOMIE TOTALE

La pancréatectomie totale réalisée expérimentalement induit chez l'animal une séquence d'événements interconnectés qui en l'absence de tout apport insulinaire aboutit inéluctablement vers le coma et la mort.

L'ensemble des anomalies observées caractérise le « **diabète sucré** » qui est une maladie métabolique qui se manifeste dans sa forme la plus franche par :

- Une hyperglycémie
- Une polyurie avec glucosurie
- Une polydipsie
- Une polyphagie contrastant avec une perte de poids
- Une cétose

1.2 EXPÉRIENCE DE PANCRÉATECTOMIE PARTIELLE

Si la pancréatectomie est partielle, le diabète n'apparaît pas immédiatement tant que 10 à 12 % du pancréas est intact. Cependant, si l'animal est soumis à une alimentation riche en glucides, l'apparition du diabète est progressive et inévitable.

1.3 EXPÉRIENCES DE DESTRUCTION ÉLECTIVE DU PANCRÉAS ENDOCRINE

Le déficit en insuline peut être produit par l'administration d'alloxane composé relativement toxique pour le foie et les reins, mais qui provoque une destruction sélective des cellules B des îlots pancréatiques, quand il est administré à doses appropriées. On réalise ce qu'on appelle le « **diabète alloxanique** ».

L'animal qui a reçu l'alloxane, peut encore sécréter de petites quantités d'insuline, insuffisantes pour empêcher le diabète, mais pouvant certainement en modifier l'évolution ou le retarder. L'hyperglycémie et la glycosurie peuvent être accrues du fait de l'intervention d'un facteur pancréatique épargné par l'alloxane : le glucagon qui est hyperglycémiant (la sécrétion de Glucagon n'est plus contre-carrée par la sécrétion d'insuline).

2. RAPPEL HISTOLOGIQUE DU PANCRÉAS ENDOCRINE

Les techniques d'immunofluorescence ont montré que le pancréas endocrine est formé de quatre types de cellules : les cellules A ($\alpha 2$) sécrétant le glucagon, les cellules B (β) sécrétant l'insuline, les cellules D ($\delta 1$) sécrétant la somatostatine et les cellules PP sécrétant le polypeptide pancréatique. La proximité entre cellules de différents types permet d'envisager des effets de type paracrine.

3. L'INSULINE

L'insuline est un polypeptide de 51 acides aminés formé de deux chaînes : une chaîne A de 21 aa et une chaîne B de 30 aa reliés par deux ponts disulfures. Le segment peptidique qui relie les chaînes A et B, le peptide de connexion ou peptide C. Ce peptide est libéré dans la circulation en quantité équimolaire avec l'insuline et son dosage sanguin reflète l'insulinémie.

3.1 RÉGULATION DE L'INSULINOSECRETION

a. Le glucose

La concentration plasmatique de glucose représente le **principal** facteur de régulation de la sécrétion d'insuline. En période post prandiale, la glycémie augmente et est à l'origine d'une stimulation des cellules β des îlots de Langerhans aboutissant à une sécrétion d'insuline. Par contre, en période interprandiale et lors du jeûne, la glycémie baisse et la sécrétion d'insuline est inhibée. Cette régulation se fait donc par rétrocontrôle.

Le glucose entre dans les cellules β via les GluT2. Une fois entré, le glucose est métabolisé. Les produits du métabolisme (ATP...) entraînent une cascade d'événements qui dépolarisent la membrane cellulaire et déclenchent l'insulinosécrétion. (figure 3)

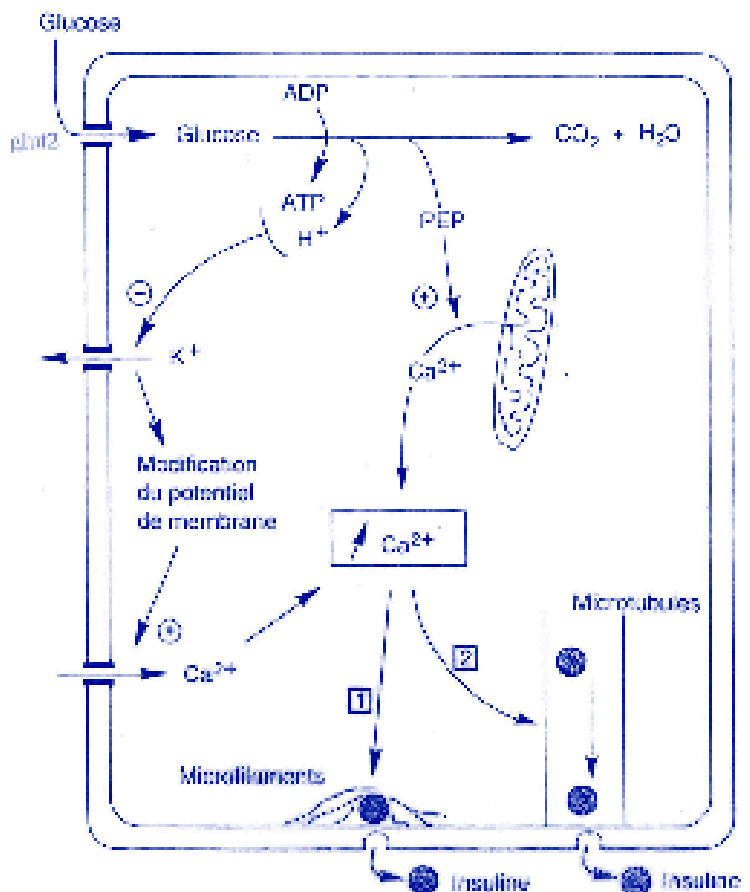


Figure 3 : mode d'action du glucose sur la sécrétion de l'insuline

La sécrétion d'insuline en réponse à une élévation soudaine et soutenue de la concentration extracellulaire de glucose au-dessus de 1 g/L revêt un aspect biphasique : élévation immédiate atteignant un premier pic en quelques minutes suivi d'une diminution malgré la persistance du stimulus, puis d'une remontée plus lente pour atteindre un niveau supérieur de sécrétion ; l'arrêt de la stimulation est suivi d'un retour à la sécrétion basale.

Le premier pic reflète le relargage de l'insuline biodisponible, alors que la seconde phase correspond à la synthèse et la sécrétion de nouvelles molécules d'insuline en réponse à la charge glycémique. (figure 4)

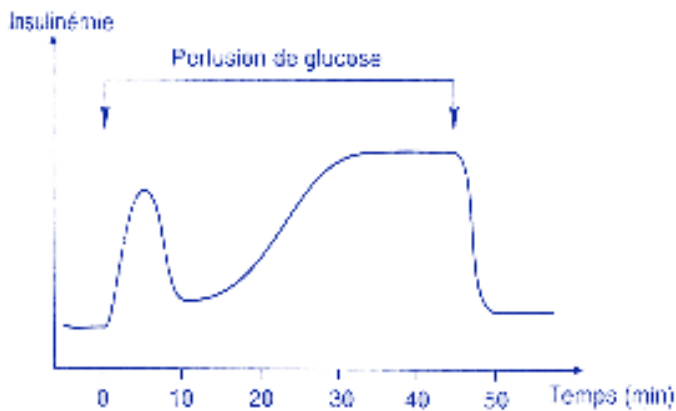


Figure 4 : insulinémie en fonction du temps après charge en glucose

b. Autres facteurs humoraux

Les autres métabolites insulino sécrétagogues sont : les acides aminés en particulier la leucine et l'arginine, les acides gras et les corps cétoniques.

c. les facteurs nerveux

- Le système nerveux sympathique : Bien que les agonistes β adrénergiques stimulent la sécrétion d'insuline, l'effet global du système sympathique est toujours inhibiteur, étant donné la prédominance des récepteurs α_2 adrénergiques qui sont fortement inhibitrice la sécrétion d'insuline
- Le système nerveux parasympathique : l'odeur, la vue des aliments... active le système nerveux parasympathique : c'est la phase céphalique de l'insulinosécrétion et constitue un contrôle anticipé de cette sécrétion.

d. Facteurs hormonaux

- Le glucagon stimule la sécrétion d'insuline
- Les hormones digestives : Le passage du glucose dans le tube digestif induit par lui même et indépendamment de la glycémie qui fait suite à l'absorption du glucose ingéré une augmentation de l'insulinosécrétion qui préparant l'organisme à l'arrivée du glucose et qui constitue l'axe entéroinsulaire. Une charge identique en glucose provoque une réponse insulinaire plus importante quand elle est administrée par voie orale que par voie intraveineuse. Ce phénomène est expliqué par l'action d'un groupe d'hormones sécrétées par les cellules endocrines du tractus gastro-intestinal, en réponse à la prise alimentaire, et appelées **incrétines**. Celles-ci amplifient la réponse insulinaire au glucose au cours d'un repas, sans l'initier puisqu'elles n'agissent que lorsque la glycémie est élevée. On distingue deux principales incrétines : le GLP1 (Glucagon Like Peptide 1) et le GIP (Glucose Insulino Tropic Polypeptide).

L'effet de ces incrétines contribue au contrôle anticipé de la régulation de la glycémie. De plus, le GLP1 inhibe

la sécrétion du glucagon, ralentit la vidange gastrique, et induit une sensation de satiété. Toutes ces actions empêchent les fluctuations importantes de la glycémie après un repas. Actuellement, des analogues des incrétines ainsi que des inhibiteurs des enzymes qui les dégradent sont utilisées dans le traitement du diabète sucré de type 2.

- La somatostatine libérée par les cellules D du pancréas inhibe la sécrétion de l'insuline. Son effet s'exerce par voie paracrine.
- Une exposition à des concentrations excessives d'hormones de croissance, de cortisol, d'hormone lactogène placentaire, d'œstrogènes et de progestérone augmente également la sécrétion d'insuline.

3. 2 EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE L'INSULINE

Les effets physiologiques de l'insuline s'exercent sur la quasi-totalité des tissus (hormone ubiquitaire). Seuls le cerveau, les gonades et les hématies sont insulino indépendante.

Cependant, les effecteurs principaux de l'insuline sont : le foie, le tissu adipeux (TA) et le muscle.

L'insuline libérée dans la circulation agit sur un récepteur de type tyrosine kinase. L'interaction hormone récepteur déclenche des réactions de phosphorylations – déphosphorylations de diverses protéines cellulaires. Le nombre et l'affinité des récepteurs peuvent être modifiés par l'insuline ou par d'autres hormones.

a. Effet sur le métabolisme glucidique

- Elle stimule de la pénétration du glucose dans les cellules. Dans le tissu adipeux et le muscle, la concentration intracellulaire en glucose est relativement basse et l'utilisation de ce substrat est limitée par les capacités de transport de la cellule. L'insuline a la capacité d'induire un recrutement des Glu T4 c'est-à-dire une translocation rapide des transporteurs vers la membrane plasmique. (figure 5)

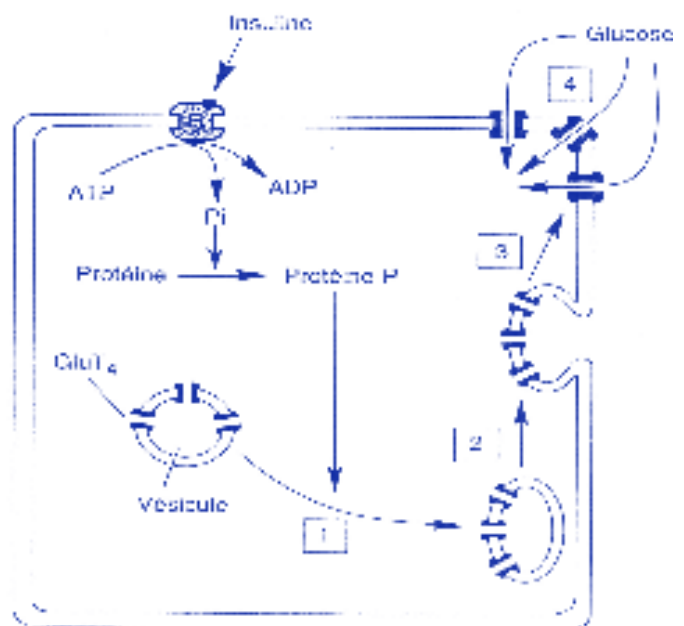


Figure 5 : translocation des transporteurs GLUT 4 à travers la membrane plasmique

Au niveau du foie, L'insuline n'agit pas directement sur les Glu T2. Cependant, elle favorise la pénétration indirectement en activant la glucokinase.

Les processus d'entrée du glucose dans les cellules sont renforcés par l'action inhibitrice de l'insuline sur la glucose -6-phosphatase.

- Elle favorise l'utilisation intracellulaire du glucose : quel que soit le tissu cible considéré (essentiellement le foie, le muscle et le tissu adipeux), l'insuline a pour effet de réduire la concentration intracellulaire de glucose, par son utilisation aussi bien pour des réactions de synthèse (glycogénogenèse) que pour des réactions de dégradation (glycolyse). Elle favorise également la glycolyse par stimulation des enzymes de la glycolyse (phosphofructokinase et la pyruvate kinase...). Dans le même temps, elle stimule la voie des pentoses phosphates.
- Elle inhibe la formation de glucose de novo (néoglucogenèse). En diminuant la synthèse et l'activité de la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPK) et de la fructose 1-6 diphosphatase (F1-6 di Pse).
- Elle favorise la mise en réserve du glucose sous forme de glycogène dans le foie et les muscles (glycogénogenèse), en stimulant la glycogène synthétase et en inhibant la glycogène phosphorylase.

L'ensemble de ces effets de l'insuline sur le métabolisme glucidique tend donc vers une diminution des concentrations du glucose libre intracellulaire et extracellulaire.

b. Effet sur le métabolisme des lipides

Les actions de l'insuline sur le métabolisme lipidique se manifestent principalement au niveau des adipocytes et des hépatocytes.

- Elle stimule la lipogenèse au niveau du foie et du T.A. Sous l'influence de l'insuline le glucose se transforme en glycérol et acides gras (A.G). L'insuline stimule la synthèse des TG en :
 - Augmentant la captation du glucose et d'A.G par le tissu adipeux.
 - Stimulant également la lipoprotéine lipase
- Elle inhibe la lipolyse en inhibant la triglycéride lipase (enzyme limitante de la lipolyse adipocytaire), l'insuline a un effet antilipolytique direct dont le résultat est une diminution de la concentration des A.G.L dans le plasma et une réduction de l'afflux de ceux-ci vers le foie.
- Elle inhibe la cétogenèse : du fait de son effet antilipolytique et inhibiteur des enzymes de la cétogenèse, l'insuline est la seule hormone anticétogène de l'organisme.

c. Effet sur le métabolisme protidique

Les actions de l'insuline sur le métabolisme protidique se manifestent essentiellement au niveau du foie et du muscle.

- L'insuline favorise la captation des acides aminés en stimulant leurs transporteurs.
- Elle stimule la synthèse des protéines.
- Elle inhibe la protéolyse.

d. Effet sur la croissance

L'effet anabolisant protéique et anti catabolisant fait de l'insuline une hormone de croissance. Le diabète sucré non équilibré chez l'enfant entraîne un retard de croissance.

e. Effets sur les mouvements ioniques

Elle stimule l'entrée intracellulaire du K⁺ : cet effet explique l'hyperkaliémie observée en cas de carence en insuline

3.3 ANOMALIES DE LA SÉCRÉTION D'INSULINE

a. carence en insuline

• Métabolisme glucidique

Le déficit en insuline entraîne une hyperglycémie secondaire à :

- une diminution de l'utilisation périphérique du glucose
- une augmentation hépatique et musculaire
- une augmentation de la néoglucogenèse

Lorsque la glycémie s'élève au-dessus du seuil rénal pour le glucose, une glucosurie apparaît et une diurèse osmotique s'installe. Ceci se manifeste par une polyurie caractérisant le diabète et qui à l'origine d'une perte urinaire d'eau d'électrolytes.

L'absence d'apport insulinaire peut aboutir à une déshydratation avec une hémococoncentration. À l'extrême, une défaillance circulatoire périphérique s'installe en raison de la réduction marquée du volume du sang circulant. Il en résulte, une hypotension suivie d'une diminution de la circulation rénale qui peut progresser jusqu'à l'anurie.

Une anoxie tissulaire généralisée avec comme conséquence un déplacement vers le métabolisme anaérobie entraîne une augmentation de la lactacidémie. Un coma apparaît quelque temps après l'apparition de la défaillance circulatoire périphérique. La mort est inévitable en l'absence de traitement.

• Métabolisme des lipides

Le manque en insuline et la diminution de l'utilisation du glucose par les tissus adipeux de l'organisme aboutissent à une mobilisation des graisses qui se manifeste par une augmentation du taux d'AG libres et des corps cétoniques dans le sang. L'acétonémie a deux conséquences :

- Elle conduit à une acidose métabolique progressive, qui à son tour déclenche une respiration caractéristique profonde et rapide qui est d'ailleurs l'un des signes du diagnostic de l'acidose diabétique (respiration de Kussmaul).
- Les corps cétoniques diminuent la base fixe de l'organisme. Ils sont éliminés dans les urines (cétonurie) entraînant avec eux les ions Na⁺.

• Métabolisme protéique

Le manque d'insuline s'accompagne :

- d'une diminution de l'anabolisme protéique
- d'une augmentation du catabolisme protéique (fonte musculaire, retard de croissance...)
- un bilan azoté négatif
- une augmentation de l'uréogénèse

• Mouvements de K⁺

Le déficit en insuline s'accompagne d'une sortie cellulaire de K⁺ avec tendance à l'hyperkaliémie. Cette fuite cellulaire de K⁺ entraîne une perte d'eau et d'électrolytes par la cellule à l'origine d'une déshydratation intracellulaire. Cette hyperkaliémie est à l'origine de troubles cardiaques et digestifs.

b. Excès de sécrétion d'insuline

Il peut être d'origine exogène (surdosage en insuline...) ou endogène (insulinome.). Il se manifeste essentielle-

ment par une hypoglycémie qui est grave, car elle peut aboutir à un coma hypoglycémique qui met rapidement en jeu le pronostic vital en absence d'apport glucidique. L'hypoglycémie, considérée comme une urgence médicale se manifeste essentiellement par :

- Sueurs froides
- Tremblement
- Sensation de faim douloureuse
- Crampes musculaires
- Tachycardie
- Perte de conscience avec risque de coma hypoglycémique.

4. LE GLUCAGON

Le glucagon est un polypeptide linéaire de 29 acides aminés. À l'échelle cellulaire, il agit sur des récepteurs couplés à une protéine Gs activant une adénylate cyclase et entraînant ainsi une augmentation de l'AMPC.

4.1 RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION DE GLUCAGON

Le glucose est le facteur principal qui contrôle la sécrétion de glucagon. Les mécanismes de détection de la glycémie ne sont pas bien connus.

Les autres facteurs qui influencent la sécrétion du glucagon sont énumérés dans le tableau ci-après.

Facteurs stimulants	Facteurs inhibant
↓ glucose sanguin	
Acides aminés (alanine, sérine, glycine, cystéine et thréonine)	↑ Glucose sanguin
CCK, gastrine	GLP-1
Cortisol	Somatostatine
Exercice	Sécrétine
Infections	AGL (acides gras libres)
Autres stress	Cétones
Agonistes β adrénergiques	Insuline
Théophylline	Agonistes α adrénergiques
Acétyl choline	GABA

4.2 LES EFFETS PHYSIOLOGIQUES DU GLUCAGON

Le glucagon a, globalement, des effets opposés à ceux décrits pour l'insuline au niveau du foie et du tissu adipeux.

- il stimule la glycogénolyse hépatique : son action majeure va dans le sens d'une production hépatique de glucose et met essentiellement en jeu les voies glycogénolytiques. Le glucagon stimule la glycogénogenolyse en augmentant l'activité du glycogène phosphorylase.
- En parallèle, il limite la glycogénogenèse par inhibition de la glycogène synthétase.
- Stimule la néoglucogenèse hépatique : le glucagon augmente l'activité de la phosphoenolpyruvate carboxykinase et celle de la fructose 1-6 diphosphatase. Le glucagon réprime la voie inverse (glycolyse) par inhibition de la pyruvate kinase, cette inhibition porte à la fois sur l'activité et sur la synthèse de l'enzyme.
- Le glucagon induit donc une diminution de l'utilisation du glucose et une augmentation de sa concentration sanguine.
- Stimule la cétogenèse hépatique.
- Stimule la lipolyse : le glucagon stimule les enzymes de la lipolyse essentiellement la TG lipase.

- Stimule l'insulino-sécrétion.

En conclusion : l'orientation métabolique dépend étroitement des niveaux sanguins respectifs de l'insuline et du glucagon et de leur rapport molaire $\frac{[Insuline]}{[Glucagon]}$ p/ p).

RÉGULATION DE LA GLYCÉMIE

1. INTRODUCTION

L'organisme se trouve donc confronté à deux impératifs opposés. Il faut, d'une part, que la quantité de glucose plasmatique soit suffisamment élevée pour alimenter les tissus glucodépendants et, d'autre part, qu'elle soit suffisamment basse pour éviter une déshydratation cellulaire et une chute de la pression artérielle. L'intégrité de l'organisme et de son fonctionnement passe donc par la nécessité d'une régulation de la glycémie. Les deux principaux facteurs de régulation de la glycémie sont deux hormones pancréatiques l'insuline et le glucagon. Interviennent aussi l'adrénaline et le cortisol provenant des glandes surrénales et les nerfs sympathiques destinés au foie et aux tissus adipeux.

2. LA BOUCLE DE RÉGULATION ET SES ÉLÉMENTS

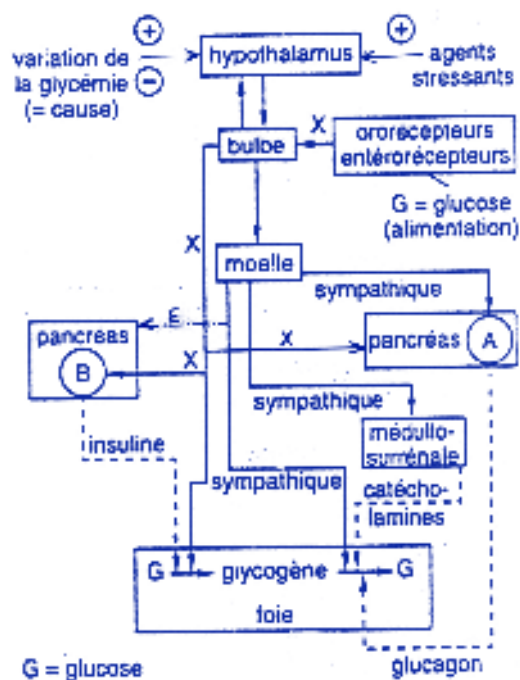
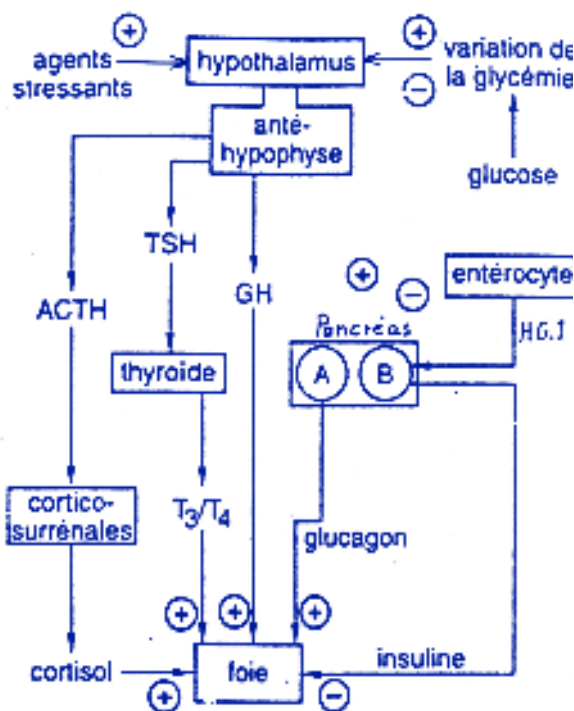
2.1 PRÉSENTATION GÉNÉRALE DE LA BOUCLE

La régulation de la glycémie obéit au principe de rétro-contrôle négatif. La glycémie étant un paramètre homéostatique, toute variation de ce paramètre déclenche des réponses correctrices dans le sens opposé de la perturbation.

La boucle de régulation se présente comme suit :

- une variable régulée est la glycémie,
- les capteurs : cellules A et B des îlots de Langerhans et cellules hypothalamiques.
- organes régulateurs : pancréas endocrine, hypothalamus, hypophyse, surrénales...
- les effecteurs sont : le foie, le muscle et le tissu adipeux.

On situe le point d'inversion du système à la phase d'action des hormones sur les effecteurs. Ce point est représenté par le fait que le tissu considéré va, sous l'action de l'hormone, provoquer une modification de la glycémie opposée à la modification initialement produite par la perturbation.



3. EXEMPLES DE RÉGULATION

3.1 JEUNE

L'arrêt de tout apport alimentaire exogène entraîne une légère hypoglycémie qui, aussitôt détectée, en particulier au niveau du pancréas et de l'hypothalamus, déclenche toute une série de modifications hormonales : diminution de la sécrétion d'insuline, augmentation de la production des hormones antagonistes, hyperglycémiantes, dites de contre régulation, parmi lesquelles le glucagon, d'origine pancréatique, et l'adrénaline provenant de la médullosurrénale, occupent la première place et constituent ainsi la première ligne de défense. Si le jeûne se prolonge, l'hypothalamus libère des releasing hormones sollicitant la libération des glucocorticostéroïdes et de l'hormone de croissance.

Grâce à ces modifications hormonales se mettent en place des mécanismes régulateurs qui concourent à maintenir une glycémie subnormale en augmentant la production endogène et en diminuant la consommation de glucose.

L'activation de deux voies métaboliques utilisant des réserves énergétiques permet une augmentation de la production endogène (glycogénogenèse et néoglucogenèse hépatiques) et en diminuant la consommation de glucose.

3.2 EN POST PRANDIAL

Les réponses anticipatrices (axe céphalique et entéroinsulaire) ne peuvent être réellement considérées comme des réponses régulatrices. Cependant, l'hyperglycémie post prandiale déclenche rapidement une stimulation de la sécrétion d'insuline et une inhibition de la sécrétion de glucagon. L'augmentation du rapport [Ip/Gp] oriente le métabolisme vers l'utilisation et le stockage du glucose ramenant ainsi la glycémie à un niveau normal.

3.3 L'EXERCICE PHYSIQUE

L'exercice physique est considéré comme un stress physiologique mettant en jeu le système nerveux sympa-

thique. L'activation de ce système augmente les niveaux plasmatiques d'adrénaline de glucagon et de GH (hormone de croissance) circulants et diminue l'insulinémie. Malgré cet environnement hormonal peu favorable à la captation de glucose par le muscle, par un mécanisme non encore identifié, la contraction musculaire déplace les transporteurs (GLUT4) sur la membrane plasmique favorisant l'entrée du glucose dans la cellule musculaire. Pendant la phase initiale de l'exercice musculaire, les besoins énergétiques sont couverts essentiellement par l'oxydation des hydrates de carbone, mais la part d'énergie issue de l'oxydation des lipides (sous forme d'acides gras et d'acide acétoacétique) est également importante quand l'exercice se prolonge.

Les acides aminés ne représentent pas une source importante de substrats lors de l'exercice. Le glucose utilisé par le muscle provient du glycogène musculaire, mais également du glucose libéré par le foie par glycogénolyse et néoglucogenèse. La glycémie varie peu durant l'exercice physique même quand celui-ci est intense et prolongé. La glycémie diminue d'environ 10 % après trois heures d'exercice continu réalisé à 50 % de l'intensité maximale.

La glycogénolyse et la lipolyse sont stimulées par l'adrénaline qui augmente dans le sang. Quand les réserves en glycogène s'épuisent, l'adrénaline le cortisol et l'hormone de croissance dont les taux circulants augmentent également stimulent la néoglucogenèse. Le cortisol et la GH développent leurs effets lipolytiques et mobilisent les acides gras à des fins énergétiques

EXPLORATIONS FONCTIONNELLES DU MÉTABOLISME GLUCIDIQUE

1 LA GLYCÉMIE

Elle peut être faite sur plasma (veineux) ou sang total (méthode spécifique à la glucose oxydase) ou encore au

niveau du sang capillaire après ponction du doigt. Le diagnostic de diabète repose sur le dosage de la glycémie à jeun à deux reprises dans le plasma veineux. Les chiffres sont représentés dans le tableau suivant.

Facteurs stimulants	Glycémie À jeun	Glycémie quelle que soit l'heure + symptômes cliniques	2 h après HPOG* avec 75 g de glucose
Diabète	$\geq 1,26$ g/l (7 mmol/l)	≥ 2 g/l (11,1 mmol/l)	≥ 2 g/l (11,1 mmol/l)
Troubles de la régulation de la glycémie	\uparrow Glycémie modérée $\geq 1,10$ g/l (6,1 mmol/l)		Intolérance aux HC $\geq 1,40$ g/l (7,8 mmol/l) < 2 g/l (11,1 mmol/l)
normalité	$< 1,26$ g/l (7 mmol/l) $< 1,10$ g/l (6,1 mmol/l)		$< 1,4$ g/l (7,8 mmol/l)

*HPOG : hyperglycémie provoquée par voie orale

2. LA GLUCOSURIE

La recherche de glucosurie a perdu son intérêt depuis la mise au point de la glycémie capillaire. La glucosurie signifie que la glycémie dépasse généralement 1,8 g/l (10 mmol/l) qui est le « seuil rénal » et que le diabète est mal contrôlé. L'interprétation de la glucosurie est difficile en cas de seuil rénal bas (grossesse, diabète rénal, 1,4 g) ou élevé (sujet âgé ; insuffisance rénale, ≥ 2 g/l).

3. DOSAGE DES CORPS CÉTONIQUES

Leur recherche peut se faire dans les urines et dans le sang. On peut les observer dans deux circonstances : le diabète sucré décompensé ou en cas d'hypoglycémie signalifiant dans ce cas une cétose de jeune.

4. HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE PAR VOIE ORALE

Son indication n'a d'intérêt que lorsque le diagnostic de diabète est douteux : glycémie à jeun comprise entre 1,10 et 1,26 g/l (7 mmol/l). Au-dessous et au-dessus de ces valeurs, l'HGPO est inutile. Son interprétation doit tenir compte de certaines causes d'erreurs : absorption de médicaments (comme les corticoïdes), maladies en évolution (traumatisme, agressions), restriction alimentaire précédant le test. Sur le plan pratique, on administre 75 g de glucose à un sujet au repos pendant toute la journée de l'épreuve et ayant reçu une alimentation normale les trois jours précédant l'épreuve. Elle peut être utile aussi chez les sujets à risque. C'est-à-dire prédisposés au diabète : hérédité, obésité, maladies endocriniennes par exemple.

5. DOSAGE D'INSULINE (MÉTHODE RADIOIMMUNOLOGIQUE)

Ce dosage est intéressant dans les diabètes non insulinodépendants. Il permet d'étudier l'insulinémie basale, le pic d'insulinémie précoce et la réponse à une stimulation.

6. DOSAGE DU PEPTIDE C

Ce dosage permet de remplacer les dosages d'insuline lorsque les sujets reçoivent de l'insuline en injection.

Le peptide C est sécrété en quantité équimolaire avec l'insuline et a une durée de vie plus longue que celle de l'insuline. Le dosage du peptide C de base permet d'affirmer qu'un diabète est totalement insulinodépendant.

7. DOSAGE DE L'HÉMOGLOBINE GLYCOSYLÉE

En présence d'une hyperglycémie, le taux d'hémoglobine glycosylée augmente au titre que celui d'autres protéines glyquées. Cette augmentation est d'autant plus importante que l'hyperglycémie est élevée et prolongée. Ceci est dû au fait que le glucose peut s'attacher à l'hémoglobine, sans l'intervention d'une réaction enzymatique, mais seulement en fonction de sa concentration sanguine. Comme la durée de vie du globule rouge est de 120 jours, on peut ainsi grâce à ce dosage avoir une idée sur la glycémie moyenne pendant une période de six semaines à deux mois. Le dosage de l'hémoglobine glycosylée est donc d'une grande importance en pratique dans la surveillance du diabète.

CONCLUSION

Pivot du métabolisme énergétique, le glucose est le combustible obligatoire de certaines cellules et même fondamental pour les neurones, qui ne peuvent trouver ailleurs les énormes quantités d'énergie dont ils ont besoin. L'organisme dispose d'une gamme de dispositifs permettant de régler de manière précise la quantité de glucose circulant dans le sang. Plusieurs mécanismes hormonaux et nerveux, permettent de parer une hypoglycémie aussi immédiatement dangereuse pour le cerveau que l'hypoxie. L'hyperglycémie, bien que particulièrement dangereuse à la longue, n'a pas ce caractère immédiatement fatal pour le système nerveux : l'organisme ne le prévient que par un seul frein, l'insuline, dont la carence, dans des cas pathologiques, se fait cruellement sentir.

L'homéostasie glycémique repose sur le foie qui reçoit, met en réserve et distribue le glucose sous le contrôle de nombreux éléments, au premier rang desquels se situent le pancréas (à activité constante) et l'hypothalamus, chargé d'élaborer la meilleure réponse énergétique à des besoins cellulaires infiniment variables.

MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE ET RÉGULATION DE LA CALCÉMIE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Décrire le métabolisme du Ca
2. Décrire le métabolisme du phosphore
3. Indiquer la relation calcémie protidémie
4. Décrire le rôle physiologique de chaque hormone intervenant dans le métabolisme phosphocalcique
5. Indiquer les facteurs qui régulent la sécrétion de la parathormone et de la vitamine D
6. Citer les principales explorations du métabolisme phosphocalcique
7. Décrire l'indication de chaque exploration

PLAN

1. INTRODUCTION

2. MÉTABOLISME DU CALCIUM

2.1. RÔLE DU CALCIUM

2.2 DISTRIBUTION DU CALCIUM DANS L'ORGANISME

2.3 ABSORPTION DU CALCIUM

2.4 ÉLIMINATION DU CALCIUM

3. MÉTABOLISME DU PHOSPHORE

3.1 RÔLE DU LE PHOSPHORE

3.2 DISTRIBUTION DU PHOSPHORE DANS L'ORGANISME

3.3 ABSORPTION DU PHOSPHORE

3.4 EXCRÉTION DU PHOSPHORE

4. RÉGULATION DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

4.1 LA PARATHORMONE

4.2 LA VITAMINE D

4.3 CALCITONINE

4.4. AUTRES HORMONES

5. EXPLORATION DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

5.1 MÉTHODES D'EXPLORATION BIOLOGIQUE STATIQUE

5.2 MÉTHODES D'EXPLORATION BIOLOGIQUE DYNAMIQUE

1. INTRODUCTION

Les métabolismes du Calcium (Ca) et des phosphates sont interdépendants, car ces deux minéraux forment ensemble les cristaux d'hydroxyapatite : $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_3 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$, qui, déposés sur la matrice du collagène, assurent la texture du tissu osseux des vertébrés.

Le cation divalent Ca^{++} joue de son côté un rôle crucial dans le fonctionnement cellulaire en intervenant entre autres dans la structure et les propriétés de perméabilité des membranes des cellules et de leurs organelles ainsi que dans la régulation de l'activité de nombreuses enzymes.

L'anion phosphate exerce à l'intérieur de la cellule le rôle de tampon que le bicarbonate exerce dans l'espace extracellulaire, tous deux formant les tampons urinaires principaux.

La régulation phosphocalcique s'effectue par la vitamine D, la parathormone et la calcitonine. Ces trois hormones ont leur point d'impact dans les intestins, les reins et les os contrôlant ainsi l'entrée, la sortie, les stocks de calcium et de phosphore. Le seul signal régulateur perçu est la variation de la calcémie libre plasmatique.

Une autre particularité consiste en l'absence de contrôle de la sécrétion des hormones par des centres supérieurs tels que l'hypophyse, l'hypothalamus ou le système nerveux central.

2. MÉTABOLISME DU CALCIUM

2.1. RÔLE DU CALCIUM

- les sels complexes : fonctions mécaniques dans le squelette.
- le Ca^{++} ionisée : actions métaboliques multiples dont les principales sont :
 - la transmission des influx nerveux
 - la contraction musculaire
 - les changements de perméabilité des membranes cellulaires
 - la régulation des processus de sécrétion en particulier hormonaux
 - la médiation de l'action cellulaire de nombreuses hormones
 - la participation à des réactions en chaîne telle que la coagulation sanguine et l'activité musculaire
 - l'activation enzymatique
 - les propriétés de contraction du muscle cardiaque

2.2 DISTRIBUTION DU CALCIUM DANS L'ORGANISME

Il représente 1,6 % du poids du corps (1100 g) dont les 99 % se trouvent dans le tissu osseux. Le Ca^{++} est un Cation divalent de masse atomique 40 de sorte que :

$$2 \text{ mEq} = 1 \text{ mmol} = 40 \text{ mg}$$

a. Le calcium sanguin

La calcémie totale est de : $96 \times 5 \text{ mg/l}$. Le Ca sanguin existe sous forme de :

- le calcium ultrafiltrable : 65 mg/l, dont :
 - calcium ionisé : 55 mg/l. c'est la fraction biologiquement active. Elle assure :
L'excitabilité neuromusculaire et myocardique, l'activation enzymatique, la coagulation et l'activation du complément.
- Elle est dépendante du pH : augmentée par l'acidose diminuée par l'alcalose et l'hyperphosphorémie.
- calcium non ionisé : 10 mg/l biologiquement inactif. On le trouve sous forme de : carbonates, citrates, phosphates et d'autres acides organiques.
- Le calcium non ultrafiltrable : 35 mg/l, lié aux protéines essentiellement l'albumine intravasculaire. Il constitue une réserve calcique immédiatement disponible.

La calcémie doit **toujours** être confrontée à la protidémie.

b. Le calcium dans les autres liquides extracellulaires

Liquide interstitiel, liquide céphalo-rachidien, lymph.

c. Le calcium intracellulaire

- Le squelette comprend les 99 % des 1100 g du calcium total. Le squelette est en état de renouvellement constant sous forme d'hydroxyapatite. Environ 18 % de la masse osseuse est renouvelée par an. Elle diminue d'un tiers chez la personne âgée. Cet échange continu entre le plasma et l'os se fait à partir des 2 pools de calcium osseux l'un rapidement échangeable représentant 1 à 4 % du total et l'autre plus stable parce que lentement échangeable.
- L'autre pool de calcium intracellulaire se trouve dans les mitochondries et le réticulum endoplasmique.

2.3 ABSORPTION DU CALCIUM

Les besoins sont en moyenne de 1 g/jour et varient en fonction de l'état physiologique : augmentent chez l'enfant, le sujet âgé, la femme enceinte et allaitante.

L'absorption se fait dans le duodénum et le jéjunum. Elle est proportionnelle à la consommation de lait et de produits laitiers. 50 à 60 % du calcium ingéré est absorbé. Le reste est éliminé dans les selles, auquel s'ajoute le calcium sécrété par les sucs digestifs.

Elle est augmentée par :

- le pH acide de l'intestin
- par la vitamine D
- la parathormone
- la GH

Elle est diminuée par :

- Ingestion d'oxalate (épinards, oseille) et des bases.
- Le cortisol.

2.4 ÉLIMINATION DU CALCIUM

- intestinale : 500 à 800 mg/jour. Il s'agit du calcium non absorbé ou du calcium sécrété dans la lumière intestinale.
- urinaire : 150 mg/jour. Il y a une filtration glomérulaire, mais la majeure partie est réabsorbée au niveau tubulaire distal. L'élimination rénale reflète la calcémie. La réabsorption augmente si la calcémie diminue sous l'effet de la parathormone et de la vitamine D. Inversement, l'excrétion du calcium est favorisée par l'hypercalcémie, l'acidose, la thyroxine, la calcitonine, le cortisol, l'hormone de croissance.

3. MÉTABOLISME DU PHOSPHORE

3.1 RÔLE DU PHOSPHORE

Au niveau du squelette, le phosphore forme avec le calcium les cristaux d'hydroxyapatite déposés sur la matrice du collagène. Cette forme représente 85 % du phosphore de l'organisme.

En plus de son rôle dans l'édification de l'os, le phosphore exerce plusieurs fonctions indispensables à l'organisme en général et au métabolisme cellulaire en particulier :

- les phosphates représentent le principal tampon intracellulaire et urinaire.
- Ils entrent dans la composition des acides nucléiques et des phospholipides de la membrane cellulaire.
- Sous forme de mono, di et triphosphates d'adénine et de guanine, ils sont une source d'énergie chimique permettant le stockage et la libération d'énergie ou l'activation d'enzymes par l'intermédiaire des protéines kinases.
- Ils participent à la régulation de la glycolyse et donc à celle du métabolisme énergétique en formant avec les hydrates de carbone des liaisons riches en énergie dont la formation à partir de l'ATP est catalysée par les kinases tandis que leur scission avec formation d'ATP est catalysée par les phosphatases.

3.2 DISTRIBUTION DU PHOSPHORE DANS L'ORGANISME

a. Phosphore sanguin

La plus grande partie du phosphore est contenue dans les globules rouges. Dans le plasma, le phosphore existe sous deux formes, organique et minérale. Le phosphore organique est représenté par les phospholipides et les esters phosphoriques (ATP, ADP...). Le phosphore minéral se trouve sous forme d'ions de l'acide orthophosphorique, 80 % sous forme divalente et 20 % sous forme monovalente au pH sanguin physiologique.

Le phosphore plasmatique est habituellement exprimé en concentration du phosphore minéral ou organique. Ce phosphore ne présente que 1/10 du phosphore sanguin total. La phosphorémie n'est pas aussi étroitement régulée que la calcémie, elle fluctue davantage qu'elle, elle peut varier de 1 à 1,5 mmol/l en fonction de nombreux facteurs (âge, alimentation, rythme nyctéméral, concentration du calcium, etc.) Il existe une concentration de saturation phosphocalcique qui n'est, physiologiquement, jamais atteinte

$$[Ca] \times [P] \approx Cte \approx 6000.$$

Le phosphore osseux : 85 % du phosphore de l'organisme existe sous forme de cristaux d'hydroxyapatite

3.3 ABSORPTION DU PHOSPHORE

Les besoins varient de 800 à 1200 mg/jour. L'absorption représente environ 70 % des phosphates ingérés et se fait dans la partie moyenne de l'intestin. Elle est augmentée par la vitamine D et la parathormone.

3.4 EXCRÉTION DU PHOSPHORE

- intestinale : 30 % des phosphates sont éliminés dans les selles.
- urinaire : 600 mg sont éliminés par jour, résultant de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire proximale. 85 % du phosphore filtré est réabsorbé. Le phosphore est une substance à seuil ; au-dessous d'une concentration de 22 mg/l on ne trouve plus de phosphates dans les urines. L'excrétion des phosphates est augmentée par la parathormone et la calcitonine et diminuée par la GH

4. RÉGULATION DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

La constance de la concentration de calcium plasmatique implique une régulation. Le contrôle de la concentration des phosphates dans le sang est moins strict que celui du calcium. Les contrôles hormonaux sont exercés par : la parathormone (PTH), la 1-25 dihydroxy cholécalciférol (vitamine D ou calcitriol) et la calcitonine 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 Ca, présent au niveau des cellules parathyroïdiennes, rénales et des cellules C de la thyroïde.

4.1 LA PARATHORMONE

a. régulation de la sécrétion

Elle est sécrétée par les 4 glandes parathyroïdes. Sa concentration plasmatique est de 30 à 120 pg/ml, la de-

mi-vie est de 30 minutes environ.

- Le facteur principal de régulation est la calcémie : en cas d'hypocalcémie, il y a stimulation de la synthèse et de la sécrétion de parathormone. L'hypercalcémie freine la synthèse et la libération de parathormone.

b. Effets physiologiques

C'est une hormone hypercalcémiant et hypophosphatémiant. Elle exerce son action sur plusieurs organes cibles assurant ainsi l'homéostasie du calcium sanguin et celle du squelette. Certains de ces effets sont dus à l'action directe de la parathormone, d'autres sont médiés par la vitamine D dont le métabolisme est réglé par la parathormone.

- Effets sur l'os

La PTH est, avec le calcitriol, la principale hormone stimulant la résorption osseuse. La PTH augmente l'activité de résorption des ostéoclastes existants et induit une ostéoclastogénèse in vivo et in vitro. Cependant, l'ostéoclaste n'est pas en lui-même une cellule cible de la PTH puisqu'il ne possède pas de récepteur pour cette hormone. La cellule cible est l'ostéoblaste qui exprime un récepteur membranaire pour la PTH. Les puissants stimulateurs de la formation des ostéoclastes sont les interleukines 1 et 6 qui activent la résorption ostéoclastique.

- Effets sur le rein

La parathormone augmente la phosphaturie en diminuant la réabsorption tubulaire proximale des phosphates. Elle augmente la réabsorption tubulaire distale du calcium, mais du fait de l'hypercalcémie provoquée par la parathormone, il y a une augmentation secondaire de la calciurie. Elle entraîne également une augmentation de l'hydroxyprolinurie du fait de l'action de la parathormone sur l'os. Par ailleurs la PTH stimule la synthèse de la vit D en augmentant l'activité de la 1 α hydroxylase rénale.

- Effets sur l'intestin

La parathormone favorise l'absorption intestinale du calcium. Il n'y a pas d'effet direct. L'effet se fait par l'intermédiaire de la vitamine D, car la parathormone augmente la conversion du 25 hydroxycalciférol en 1-25 dihydroxycholécalférol dans le rein. L'effet de la parathormone est donc retardé.

c. anomalies de la sécrétion de PTH

L'hyperparathyroïdie se manifeste par :

- décalcification osseuse généralisée
- signes biologiques : calcémie élevée, calciurie augmentée, phosphatémie basse, phosphaturie augmentée, hydroxyprolinurie.
- Autres signes cliniques : calculs rénaux (lithiase),

L'hypoparathyroïdie se manifeste par :

- signes cliniques : tétanie
- signes biologiques : hypocalcémie, hyperphosphatémie, hypocalciurie et hypophosphaturie.

4.2 LA VITAMINE D

C'est une vitamine liposoluble.

a. Origine

- apport alimentaire : œufs, beurre, foie, poissons gras et huiles extraites du foie de certains poissons : morue
- synthèse cutanée : sous l'effet des rayons ultraviolets

par transformation du 7-déhydrocholestérol ou ergostérol présent dans le derme qui a été lui-même synthétisé à partir du cholestérol et autres dérivés stéroïques.

b. Besoins

Les besoins sont de 400 UI par jour, ils augmentent chez les nouveau-nés et la femme lors de la grossesse et de la lactation.

c. Absorption, mise en réserve et élimination

La vitamine D est absorbée dans le jéjunum, mise en réserve dans le foie, le muscle et le tissu adipeux surtout. Elle est excrétée dans la bile et est en partie réabsorbée (cycle entérohépatique).

d. régulation de la synthèse de vitamine D

Lors d'une baisse de la calcémie, la 1α hydroxylase rénale est stimulée par la parathormone (PTH) dont la sécrétion est induite par l'hypocalcémie. L'hyperphosphorémie diminue l'activité de la 1α hydroxylase rénale. La 25-OH vitamine D peut être également hydroxylée en position 24 dans le rein par une 24-hydroxylase. La $24,25$ $[\text{OH}]_2$ vitamine D ne semble pas jouer de rôle dans l'homéostasie calcique. Le calcitriol est par la suite métabolisé dans ses tissus cibles.

e. Effets physiologiques

- tissu osseux

Au niveau des ostéoblastes, la vitamine D stimule la synthèse de molécules de la matrice extracellulaire comme l'ostéocalcine et l'ostéopontine, ainsi que de certaines cytokines. la vitamine D est indispensable à la minéralisation de la matrice osseuse synthétisée par les ostéoblastes, car elle permet l'absorption intestinale des minéraux.

Elle exerce également un effet permissif en activant l'action de la PTH sur les ostéoclastes d'où résorption osseuse.

À fortes doses, la vitamine D augmente la résorption osseuse, car elle accélère la formation des ostéoclastes et inhibe la synthèse du collagène par les ostéoblastes.

- rein

Elle augmente la réabsorption rénale de Ca^{++} et de phosphates et diminue ainsi la calciurie et la phosphaturie.

- intestins

La vitamine D stimule l'absorption intestinale du calcium en stimulant la synthèse de l'ARN de la calcium-binding-protéine (Ca BP) notamment au niveau du duodénum. Le calcitriol stimule le transport intestinal du Ca^{++} en augmentant l'expression du gène de la Ca^{++} -ATPase basolatérale.

- parathyroïde

Le calcitriol, est un puissant inhibiteur de la synthèse de l'ARN messager de la pré-pro-PTH (rétrocontrôle négatif). Cet effet est largement utilisé en thérapeutique dans l'insuffisance rénale chronique pendant laquelle il existe une augmentation de la synthèse de PTH liée à l'hypocalcémie et à l'hyperphosphorémie.

d. carence en Vit D

- **chez l'enfant** : la carence en Vit D se manifeste par le rachitisme qui est une ostéopathie avec déminéralisation. Les lésions osseuses variables en fonction de

l'âge et de l'évolution de la maladie se manifestent le plus souvent par des déformations du squelette et des signes radiologiques.

- **chez l'adulte** : Elle se caractérise par une malléabilité anormale du squelette (ostéomalacie) avec un aspect flou ouaté de la substance osseuse à la radiologie Il y a des douleurs au niveau du rachis dorsolombaire.

4.3 CALCITONINE

a. Structure et synthèse

Elle est synthétisée par les cellules para folliculaires ou cellules C de la glande thyroïde. La concentration plasmatique est inférieure à 100 pg/ml. Dans le sang, non liée à des protéines, sa demi-vie est de une heure. Elle est inactivée dans le foie, le rein et la rate.

b. Régulation de la sécrétion

Le seul stimulus de la sécrétion est l'hypercalcémie. La calcitonine a pour fonction d'abaisser le calcium sanguin lorsque celui-ci est anormalement élevé.

Au-dessous de 90 mg/l la calcitonine est indétectable.

La gastrine peut stimuler la sécrétion de la calcitonine (test à la pentagastrine).

c. Effets physiologiques

À l'état physiologique, la calcitonine n'est pas considérée comme une hormone clé du métabolisme phosphocalcique. Elle est hypocalcémisante et hypophosphatémisante.

- tissu osseux

La calcitonine se fixe sur les membranes cellulaires principalement des ostéoclastes au niveau de récepteurs spécifiques à adénylcyclase-AMP cyclique. La calcitonine diminue la résorption osseuse, donc diminue l'excrétion d'hydroxyproline dans les urines. Elle diminue en effet l'action des ostéoclastes et des ostéocytes.

- rein

Elle augmente la phosphaturie et la calciurie.

Elle a un effet d'inhibition de la conversion de la 25 hydroxycholecalciférol en 1,25 dihydroxycholecalciférol.

4.4. AUTRES HORMONES

a. L'hormone de croissance

Elle augmente l'absorption intestinale du calcium, l'excrétion rénale du calcium et diminue l'excrétion rénale des phosphates.

Par l'intermédiaire des somatomédines, elle augmente la synthèse du collagène, la masse totale de l'os et la croissance des cartilages.

b. Les hormones thyroïdiennes

Elles sont nécessaires pour la croissance de l'os. Elles augmentent la synthèse du collagène. Mais un excès d'hormones thyroïdiennes augmente la résorption osseuse, augmente l'élimination urinaire du calcium, diminue l'absorption intestinale du calcium et augmente l'élimination urinaire des phosphates.

c. Les œstrogènes

Chez les femmes ménopausées, on observe une ostéoporose. En absence d'œstrogènes, la résorption osseuse l'emporte sur la formation suggérant qu'ils sont

nécessaires à la transformation des ostéoclastes en ostéoblastes. On a pu mettre en évidence des récepteurs aux œstrogènes sur les cellules osseuses. Ils augmentent la synthèse de la vitamine D au niveau du rein.

d. Les glucocorticoïdes

L'effet des corticoïdes dépend de la dose administrée. À fortes doses les glucocorticoïdes inhibent la synthèse du collagène et favorisent l'ostéoporose. Ils diminuent également l'absorption intestinale du calcium et augmentent son l'excrétion urinaire.