

L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

Le système endocrinien permet l'adaptation de l'organisme aux situations qui lui sont imposées en produisant des hormones et des neuro-hormones qui sont des substances chimiques produites à distance de la cible et transportées dans le sang.

CLASSIFICATIONS DES HORMONES

Nature chimique

La majorité dérive des acides aminés :

- Les amines (tyrosine) → catécholamines, hormones thyroïdiennes
- Les hormones polypeptidiques(++) → Hypothalamiques, hypophysaires, insuline, glucagon
- Les hormones glycoprotéiques (gonadotropes)

Mais certaines dérivent du cholestérol, ce sont les stéroïdes

- Les cortico-surréaliennes
- Les hormones sexuelles

Caractère hydrosoluble ou liposoluble

- Hydro : catécholamines, polypeptides et glycoprotéines
- Lipo : Stéroïdes et thyroïdiennes

METABOLISME ET MODE D'ACTION

Mode de synthèse et de sécrétion

Les hormones peptidiques sont synthétisées comme des protéines, avec un précurseur (préprohormone) produit dans le REG, sur lequel on trouve une séquence (peptide signal) qui indique que c'est une protéine qui va être sécrétée. Il y a ensuite un clivage de cette séquence, on obtient une prohormone qui se dirige dans le golgi et qui est stockée. Elle subit ensuite des modifications pour former l'hormone mature. Parfois l'hormone ne sera active qu'après transformation dans le tissu cible.

Les hormones stéroïdes, elles, sont produites à partir du cholestérol qui est converti en prégnénolone dans la mitochondrie, la suite se passant dans le REL. Elles ne sont pas stockées !

Mode de transport plasmatique

- Hydrosolubles circulent librement
- Liposolubles circulent liées à des protéines (albumine ++)

Mode d'action cellulaire

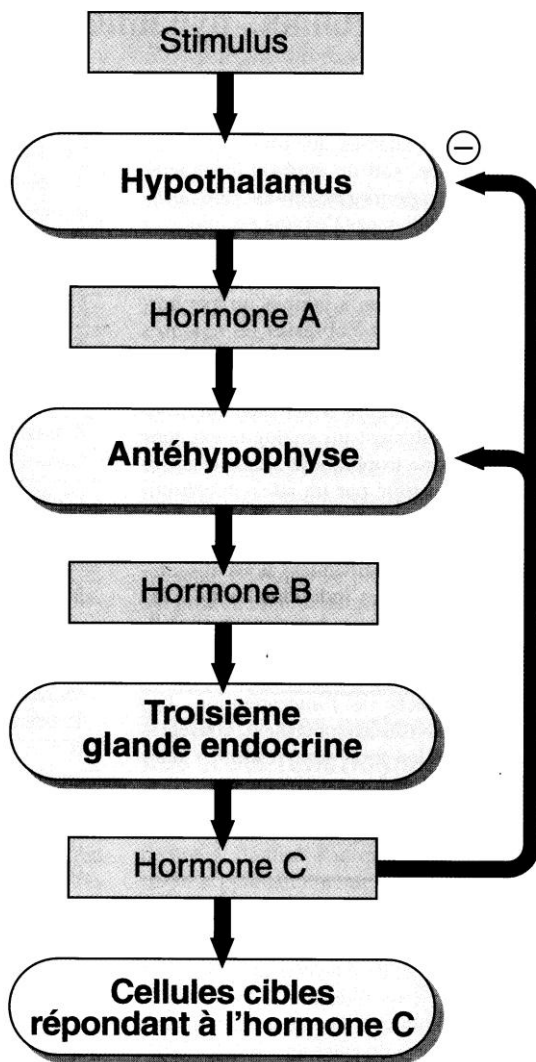
- Hydrosoluble se fixe à des récepteurs transmembranaires, cascade de signalisation..
⇒ Effets rapides
- Liposolubles se fixent à des facteurs de transcription cytosoliques ou nucléaires
⇒ Transcription
⇒ Effets lents

L'AXE HYPOTHALAMO ANTEHYPOPHYSAIRE

Il est constitué de différents types cellulaires, chacun répondant à une hormone hypothalamique et produisant une hormone hypophysaire agissant sur un tissu distinct.

- | | | |
|--------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| - Cellules lactotropes | - Prolactine (PRL) | - Tissu mammaire |
| - Cellules somatotropes | - Hormone de croissance (GH) | - Os / muscle / TA / Foie |
| - Cellules corticotropes | - Hormones corticotropes (ACTH) | - Corticosurrénales |
| - Cellules thyrotropes | - Thyroïdostimuline (TSH) | - Thyroïde |
| - Cellules gonadotropes | - Gonadotrophines (LH et FSH) | - Ovaires et testicules |

REGULATION DE PRODUCTION DES HORMONES AVEC LE RETRO CONTROLE (FEED-BACK)



PATHOLOGIES HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRES

- Tumeurs cérébrales (adénomes hypophysaires entraînant une hypersécrétion hormonale, autres tumeurs entraînant un défaut de sécrétion) ou autres (traumatiques, iatrogènes, dues à un déficit donné...) ; si tumeur de l'hypophyse on pourra observer une hémianopsie bitemporale.
- Circonstances de découvertes : 3 types de syndromes (sécrétant, tumoral, insuffisance sécrétoire)
- Démarche diagnostique :
 - 1) suspecter un défaut/excès hormonal
 - 2) prouver l'anomalie de sécrétion
 - 3) identifier la cause
 - 4) rechercher les complications

L'AXE SOMATOTROPE

La sécrétion de GH (hormone anabolisante)

- $0 < X < 5$ ng /mL
- Pulsatile, Maximum nocturne
- ↗ par sommeil, stress, exercice, hypoglycémie, acides aminés, jeune

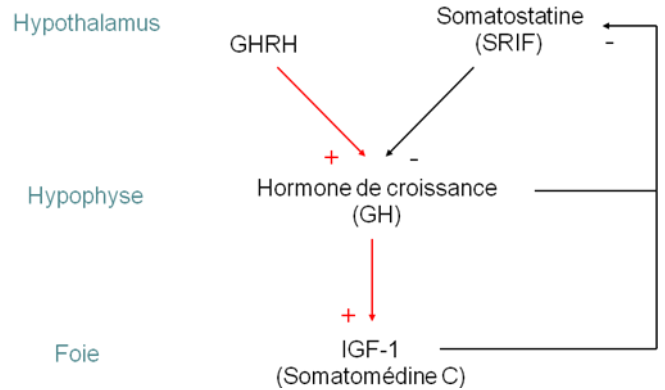
- ↘ hyperglycémie, acides gras libres

Effets de GH

- Effets métaboliques (≈ anti insuline)
 - o Augmente la production hépatique de glucose
 - o Favorise l'hydrolyse des TG
 - o Favorise la synthèse protéique dans le muscle
- Effets mitogéniques
 - o Liés à IGF-1,
 - o Effet favorisant la croissance

Attention erreur ds le schéma rétrocontrôle + sur SRIF
Et – sur GHRH

Axe somatotrope



L'AXE LACTOTROPE

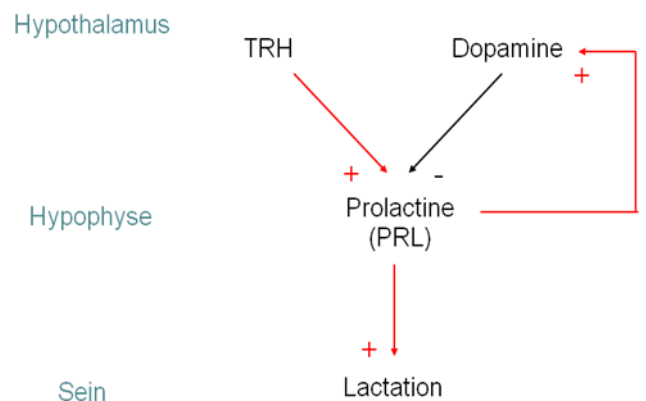
La sécrétion de PRL

- 2-3 < X < 20 ng / mL
- Maximum nocturne
- Augmentée par le stress
- Plus élevée chez la femme, en période pré ovulatoire ou pendant la grossesse
- Augmentée par les oestrogènes et les anti dopaminergiques et la succion

Fonctions PRL

- Produire et éjecter le sang maternel
- Empêcher une nouvelle grossesse en inhibant la production de LH et FSH

Axe lactotrope



L'AXE CORTICOTROPE

Sécrétion d'ACTH :

L'ACTH est produit dans les glandes surrénales

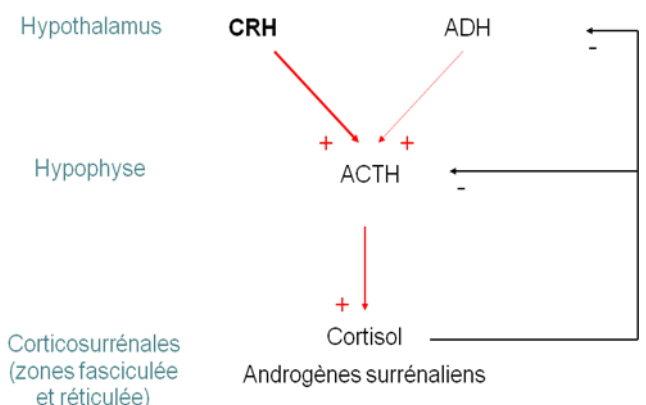
10pg/mL < X < 50pg/mL (à 6h)

Elle est augmentée par tous les types de stress (c'est la fonction principale des glandes surrénales)

Les rôles de l'ACTH

- ACTH pure : Augmentation de la pigmentation (mélanostimulant)
- Liés au cortisol (indirects):
 - o Néoglucogénèse
 - o Favorise le catabolisme des protéines et lipides (pour la néoglucogénèse)
 - o Répression du système immunitaire et inflammatoire
 - o Répression de la formation du cartilage et des os
- Liés aux androgènes surrénaux, l'ACTH a un rôle mineur dans la puberté et les caractères sexuels secondaires (sauf chez la femme ménopausée)
- Rôle des hormones surrénales : réponse au stress immédiate (neurohormonale avec adrénaline et norA) et différée (humorale avec libération de cortisol).

Axe corticotrope



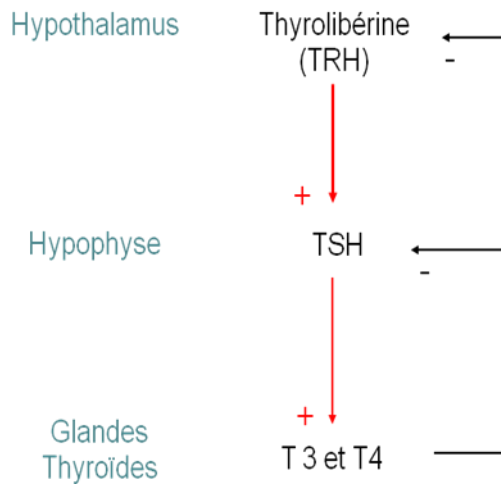
L'AXE THYREOTROPE (NON TRAITE CETTE ANNEE)

Axe Thyroïdote

Sécrétion de TSH

0,3mU/L < X < 4mU/L

Sécrétion permanente



Roles des hormones thyroïdiennes T3 T4

- Accélérateur du métabolisme
- Maturation du SNC chez le fœtus
- Ossification
- Au niveau du muscle : Augmentation de la thermogénèse et de l'excitabilité
- Augmentation de la néogucogénèse et de la glycogénolyse
- Augmentation de la lipolyse, baisse du cholestérol
- Augmentation du catabolisme protéique

L'AXE HYPOTHALAMO POST HYPOPHYSAIRE

Les noyaux hypothalamiques supra optiques et para ventriculaires produisent respectivement l'ADH et l'ocytocine, les axones cheminent dans la tige et se terminent dans la post hypophyse qui permet en fait de stocker ces hormones.

La sécrétion de l'hormone antidiurétique ADH (ou vasopressine AVP) est stimulée par l'augmentation de **l'osmolalité plasmatique**, par la **diminution du volume plasmatique**, les traumatismes et le stress.

L'ocytocine permet les contractions à l'accouchement et à la tétée, ses anomalies de sécrétions sont rares et sans influences cliniques.

EXPLORATION BIOLOGIQUE DES PATHOLOGIES HYPOTHALAMO HYPOPHYSAIRES

Comment découvre-t-on ces pathologies ?

- Hyperfonctionnement (l'hypersécrétion pouvant être mixte), le plus souvent ce sera un adénome hypophysaire.
- Hypofonctionnement avec hyperprolactinémie qui peut venir de toutes les causes (Tumeurs, trauma crânien, nécroses d'origine vasculaires, infectieuses, inflammatoires...etc)
- Signe d'envahissement intracrânien : céphalées, vomissements...

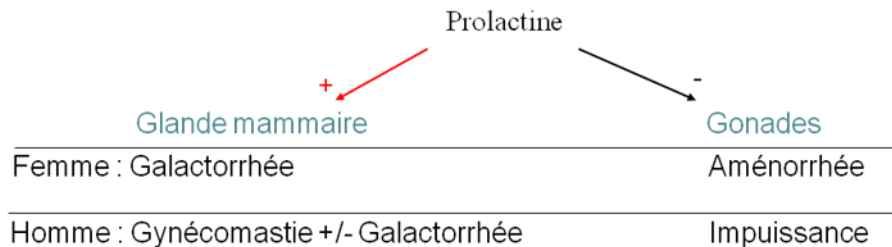
Conduite à tenir

- Evaluation du degré d'urgence (pronostic vital, visuel ?)
- Exploration hormonale systématique de tous les axes
- Bilan morphologique (IRM cérébrale, +/- Scan thoraco abdo)

PERTURBATIONS DE L'AXE LACTOTROPE : HYPERPROLACTINEMIE

C'est la plus fréquente des maladies hypophysaires (touche 1% de la pop)

- Circonstances de découverte
 - Signes en rapport avec l'hypersécrétion:



Devant toute infertilité, rechercher une hyperprolactinémie

-Signes d'acromégalie en cas d'adénome mixte

- Signes en rapport avec la cause : "Adénome a prolactine"

Il est plus fréquent chez l'homme et provoque un syndrome tumoral avec une insuffisance hypophysaire associée

Exploration biologique face à une suspicion d'hyperprolactinémie (taux > 20ng/mL)

- Elimination des causes évidentes
 - Grossesse +++
 - Hypothyroïdie, insuffisance rénale, cirrhose
 - Prise de médicament ++

Diagnostic positif : Dosage basal de Prolactine

Le matin, patient à jeun, entre le 2^{ème} et le 6^{ème} jour du cycle, 2 prélèvements à 15 minutes d'intervalle

- > 200ng / mL → MacroAdénome à prolactine
- < 100ng / mL → On ne peut conclure, refaire le dosage avant IRM
- Entre les deux, un micro adénome est probable, faire un IRM

Diagnostic étiologique : Test de simulation à la TRH

Il permet de distinguer le prolactinome des autres causes, on injecte en IV 250µg de TRH et on dose à plusieurs moments PRL. Normalement il y a un pic entre 30 et 60 minutes (valeur basale x2)

- Si négatif : adénome a prolactine (sécrétion autonome)
- Si positif : autre cause

-Si IRM +, faire bilan ophtalmologique, bilan hormonal et bilan osseux

Evaluation des autres secteurs

- S'il y a une insuffisance des autres secteurs, on pense à un macro adénome
- Si Hypersécrétions mixte, adénome à prolactine et GH dans 30% des cas

PERTURBATION DE L'AXE SOMATOTROPE

HYPERSECRETION DE GH : GIGANTISME ET ACROMEGALIE

C'est une pathologie rare, très souvent liée à un adénome hypophysaire

Circonstances de découverte :

- En rapport avec l'hypersécrétion
 - Chez l'enfant : croissance excessive → Gigantisme
 - Chez l'adulte (plus fréquent) : Acromégalie
 - Epaissement des os et des parties molles
 - Hypertrophie dermo-épidermique avec hypersudation

- Augmentation de la taille des viscères = organomégalie
- Perturbations métaboliques... (intolérance glucose, HTA par rétention Na)
- Manifestations cardio vasculaires (gravité ++)
- En rapport avec la tumeur : syndrome tumoral, insuffisance hypophysaire associée

Exploration biologique face à une suspicion d'hypersécrétion de GH

Diagnostic positif : Faisceau d'arguments

- Dosage de GH le matin : > 5ng/mL en faveur d'une hypersécrétion (<1 l'élimine)
- Dosage du cycle de GH : taux moyen > 2ng/mL en faveur de l'hypersécrétion
- Dosage d'IGF-1 : Les variations sont minimales, l'élévation est constante dans l'acromégalie.

Diagnostic formel : Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale

On fait passer 75g de glucose en 5 minutes et on dose la glycémie et GH à divers temps

- Sécrétion de GH à 60 minutes
 - Si > 2ng/mL → Hypersécrétion
 - Si < 1ng/mL → Elimination de l'hypersécrétion
- Tolérance au Glucose à 120 minutes
 - < 1,4g/L → Tolérance normale
 - 1,4g/L < x < 2g/L → Intolérance au glucose
 - > 2g/L → Diabète sucré

Puis IRM à la recherche d'un adénome.

DEFICIT EN GH (RARE)

Circonstances de découverte

- Chez l'enfant : souvent idiopathique (penser craniopharyngiome)
 - Retard statural
 - Obésité
 - Malaises hypoglycémiques
- Chez l'adulte
 - Asthénie, tendance dépressive
 - Atrophie cutanée et musculaire
 - Obésité, hypercholestérolémie, malaises hypoglycémiques

Exploration biologique face à une suspicion de déficit en GH

Les dosages de GH ou d'IGF 1 sont peu contributifs, on fait beaucoup de test de simulation

Diagnostic positif chez l'enfant :

- 2 tests de stimulation à des dates différentes

Diagnostic positif chez l'adulte : Test d'hypoglycémie insulinique négatif

- On injecte une certaine dose d'insuline a un patient a jeun qu'on surveille de façon stricte. Ensuite on dose a certains moments GH et la glycémie. Ce test est contre indiqué pour de nombreux cas.
- Normalement on a un pic de GH > 10ng/mL et une hypoglycémie < 0,4g/L

Test de simulation a l'ornithine : rien d'expliquer.

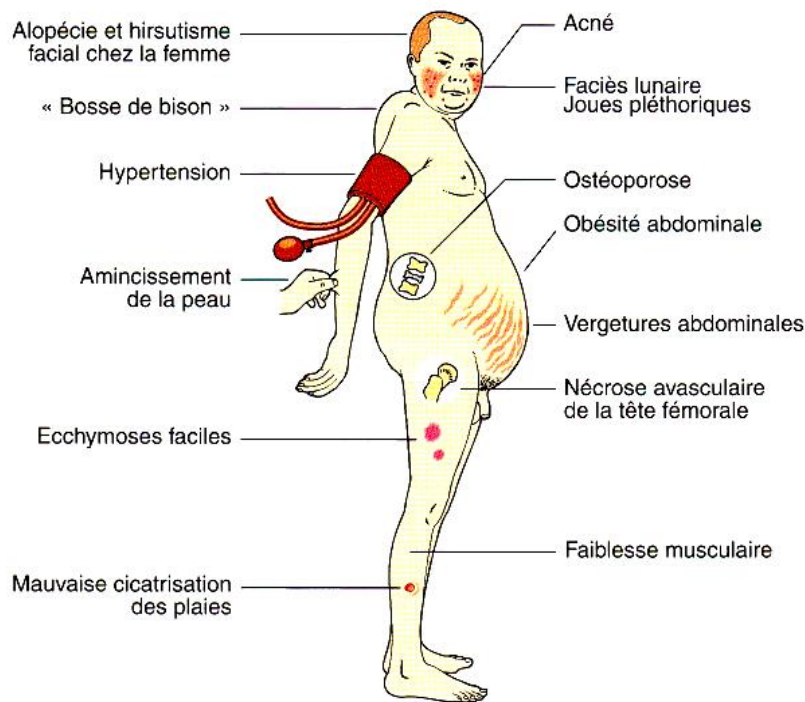
PERTURBATION DE L'AXE CORTICOTROPE

HYPERSECRETION DE CORTISOL : SYNDROME DE CUSHING

Il est d'origine iatrogène le plus souvent, mais pas uniquement :

- Lié à une hypersécrétion d'ACTH (suspectée face a une mélanodermie)
 - Adénome hypophysaire à ACTH : MALADIE DE CUSHING (70%)

- Sécrétion paranéoplasique d'ACTH : Tumeurs broncho-pulmonaires, pancréas, thymus (10%)
- Lié à une hypersécrétion primaire de cortisol
 - Adénome surrénalien (10%)
 - Carcinome surrénalien (10%)



Clinique du syndrome de CUSHING
+ HTA, immuno dépression, trouble psy, polyglobulie...

Exploration biologique face à une suspicion de Syndrome de Cushing

On fait des tests de dépistages qui sont *sensibles mais non spécifiques*

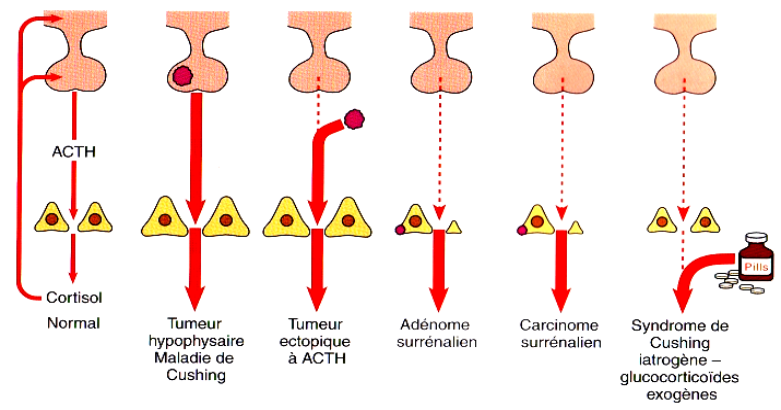
- Dosage basal de cortisol : $10 < X < 20 \mu\text{g/dL}$ (souvent normal)
- Cycle nyctéméral de cortisol : on le dose toutes les 4h pendant 24h, s'il est > 8 à minuit, c'est en faveur du syndrome de Cushing (perte du rythme)
- Cortisol Libre Urinaire (CLU) : souvent plus dans le syndrome de Cushing
- Test de Freinage "minute" à la dexaméthasone (corticoïde de synthèse)
 - J0 : dosage du cortisol à 8h
 - J1 : A minuit, 1mg de dexaméthasone
 - J1 : Dosage du cortisol à 8h, normalement $< 2\mu\text{g/dL}$

Diagnostic de certitude : test de freinage "faible" (plus long, sur 3 jours)

Diagnostic étiologique : permet de distinguer causes acth dépendantes et indépendantes

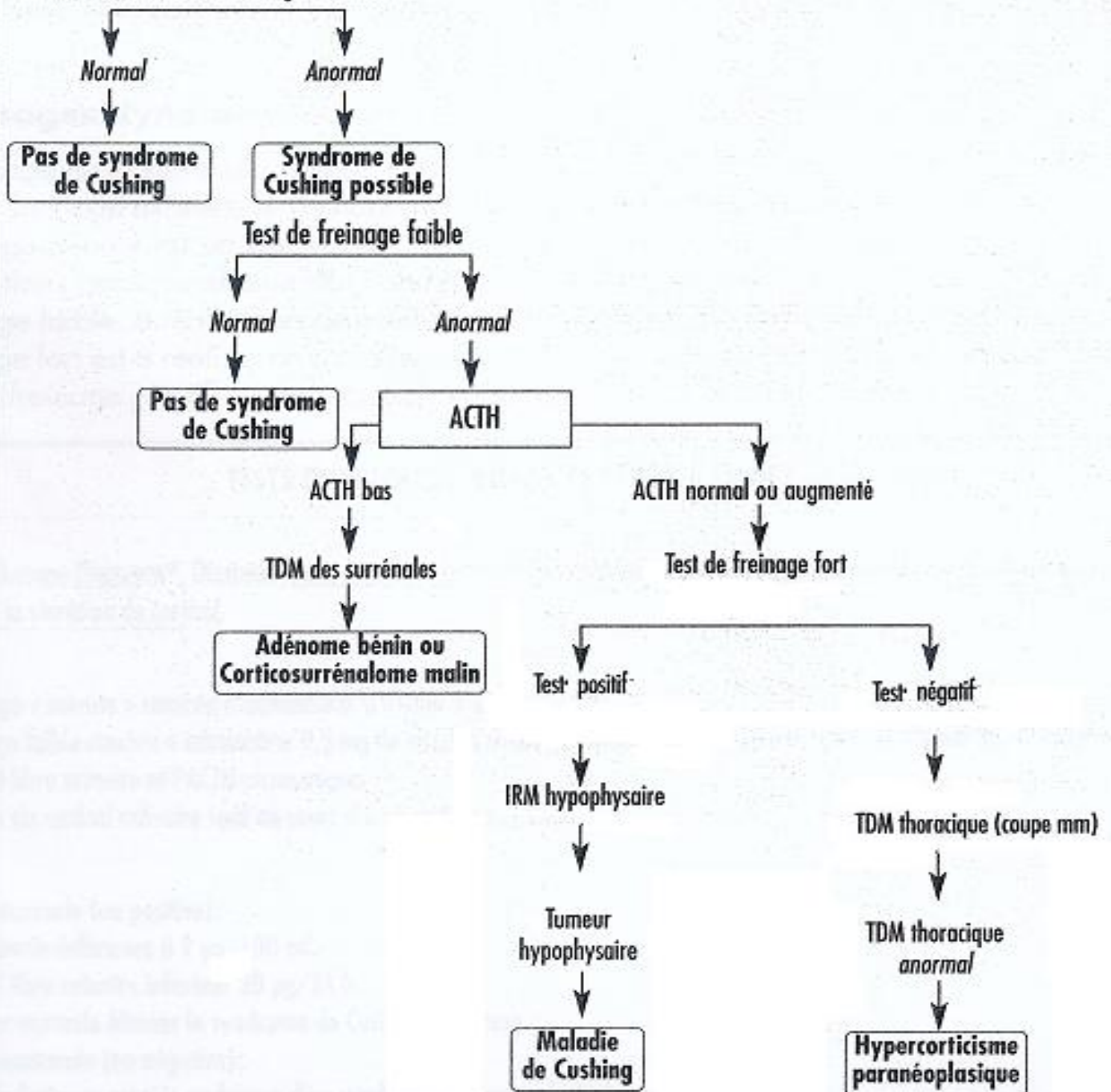
- Dosage ACTH plasmatique
- Test de freinage "fort"
- ➔ On le réalise en cas d'élévation de l'ACTH, c'est le même que le faible mais avec une dose plus importante

Bilan morphologique : IRM cérébral ou Scan Thoraco-abdo



Suspicion de syndrome de Cushing

Cortisol libre urinaire, cycle nyctéméral du cortisol.
Cortisol à minuit. Test de freinage « minute »



DEFICIT EN CORTISOL : L'INSUFFISANCE SURRENALE

- Insuffisance surrénale primaire (Maladie d'Addison) = Destruction +/- des surrénales
 - o Tuberculose
 - o Atteinte auto immune, génétique
 - o Tumeurs, hémorragies
- Insuffisance surrénale secondaire = Défaut corticotrope d'origine hypothalamo-hypophysaire (carence ACTH)
 - o Arrêt d'une corticothérapie au long cours
 - o Toutes les causes d'insuffisance hypophysaire
- Insuffisance surrénale lente : Apparition progressive
- Insuffisance surrénale aigue : Urgence médicale ! c'est un mime d'un abdomen chirurgical (douleurs, vomissements, diarrhées avec décompensation).

Physiopathologies et signes cliniques

L'IS primaire associée :

- Un déficit en cortisol (Asthénie, hypoglycémie)
- Un déficit en aldostérone (++)
 - o Hyponatrémie → Hypotension / Amaigrissement
 - o Hyperhydratation intra cellulaire → Anorexies et nausées
 - o Hyperkaliémie
- Un déficit en androgènes surrénaliens : asthénie globale
- Une hypersécrétion d'ACTH (Plus de rétrocontrôle) : mélanodermie

Dans l'IS secondaire, on a seulement le déficit en cortisol et en androgènes

Exploration biologique face à une suspicion d'insuffisance surrénale

Diagnostic positif

- Dosage basal du cortisol à 8h : évocateur si $<10\mu\text{g/dL}$
- Test de simulation au Synactène immédiat (ACTH de synthèse)
 - o Dosage du cortisol à 8h, injection IM de Synactène
 - o Dosage du cortisol à 30 et 60 minutes
 - Réponse normale : Cortisol x2 et $> 20\mu\text{g/dL}$
 - Réponse absente : IS primaire
 - Réponse insuffisante : IS secondaire

Diagnostic étiologique

- Test de stimulation au synactène retard
 - o Réponse normale : ISS
 - o Réponse absente : ISP
- Dosage ACTH plasmatique
 - o Bas : ISS
 - o Haut : ISP
- Aldostérone basse et rénine élevée dans la maladie d'Addison

-Scanner si maladie d'addison, IRM si origine secondaire

INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSAIRE

Le déficit peut être complet ou partiel, primitif ou secondaire, les femmes sont 3 fois plus touchées que les hommes.

Causes tumorales et iatrogènes ++

Clinique variable selon les axes touchés et l'âge

- Chez l'enfant : déficit somatotrope ++ (test hypoglycémie insuline -, taux d'IGF1 bas)
- Chez l'adulte : déficit gonadotrope (FSH et LH bas, Testostérone ou oestradiol bas)
- Chez le vieux : Déficit corticotrope et/ou thyroïdienne (ACTH et cortisol bas, test synactène - / TSH, T3, T4 basses).

La triade pâleur, dépilation, dépigmentation n'est pas spécifique mais doit amener à ce diagnostic

Exploration biologique face à une suspicion d'hypopituitarisme

Les hormones hypophysaires et périphériques sont basses.

Diagnostic du niveau d'atteinte hypothalamique ou hypophysaire

Test à la GHRH (évalue la GH)

Test à la GnRH (évalue FSH et LH)

Test à la CRH (évalue cortisol)

Test à la TRH (évalue TSH, réponse retardée)

Dans une atteinte hypothalamique,

- *Hormones hypophysaires insuffisamment stimulables ou avec retard*
- *Hyperprolactinémie et Carence en ADH plus fréquentes*

Dans une atteinte hypophysaire, pas de réponse