

FACULTÉ DE PHARMACIE DE LYON

**COURS D'ANATOMIE
PHYSIOLOGIE HUMAINE**

3^{ème} ANNÉE

ÉQUILIBRE ACIDE-BASE

ENDOCRINOLOGIE

*"vaut mieux avoir compris
qu'avoir appris"*

"La plaisante sagesse lyonnaise"

J. SASSARD

A.A.E.P.L.
Association Amicale des Etudiants en Pharmacie de Lyon
8 avenue Rockefeller - 69373 LYON CEDEX 08
Tél. : 78-74-40-37

EQUILIBRE ACIDE BASE

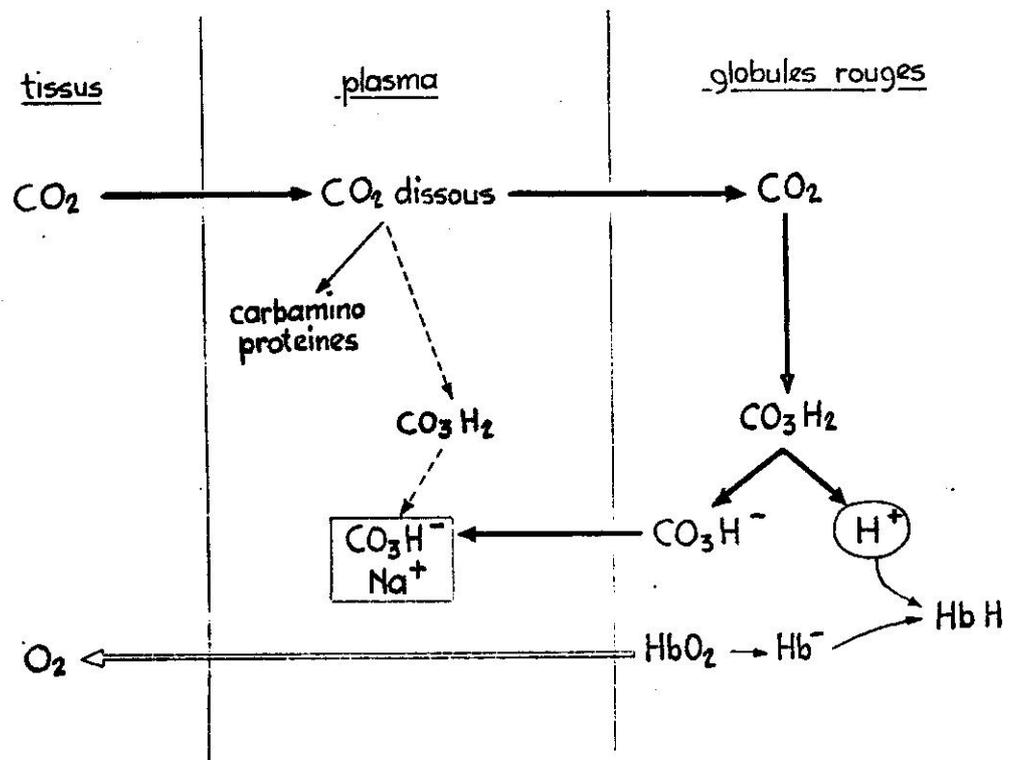
I - LE pH DU SANG = reflet de l'équilibre acide-base

- limites physiologiques : 7,35 - 7,45 (soit de 45 à 35 nEq H⁺)
- sa stabilité en réponse à diverses agressions.

II - LES SYSTEMES TAMPONS DU SANG

A - Systèmes tampons minéraux

- 1 - CO₃H⁻ ; CO₃H₂ : principalement intraplasmatique mais formé à l'intérieur des globules rouges (anhydrase carbonique).



B - Systèmes tampons protéiques

- 1 - dans le plasma : protéines - protéinates
- 2 - dans les globules : hémoglobine - hémoglobinate très important

III - LES FACTEURS DU pH SANGUIN - EQUATIONS FONDAMENTALES -

A - Sa valeur est liée au système $\text{CO}_3\text{H}_2 + \text{CO}_3\text{H}^-$

$$B - \text{pH} = \text{pK} + \text{Log} \frac{[\text{CO}_3\text{H}^-]}{[\text{CO}_3\text{H}_2]}$$

Equation d'Hendersson Hasselbalch

$$C - \text{pH} = \text{pK}' + \text{Log} \frac{\text{CO}_2\text{T} - \text{apCO}_2}{\text{apCO}_2}$$

Equation modifiée ne faisant apparaître que des variables mesurables.

IV - ROLE DES POUMONS DANS LA REGULATION DU pH -

1. Ventilation controle pCO_2 (CO_2 = acide volatil)
2. Le pH controle la ventilation : \downarrow pH : \uparrow ventilation

V - ROLE DES REINS DANS LA REGULATION DU pH -

1. éliminent acides fixes
2. conservent CO_3H^-
 - seuil plasmatique 27 mMol.
 - influence de pCO_2 sur RCO_3H^-

VI - RESUME -

$$\text{pH} = \text{pK}'' + \text{Log} \frac{\text{Activité rénale}}{\text{Activité pulmonaire}}$$

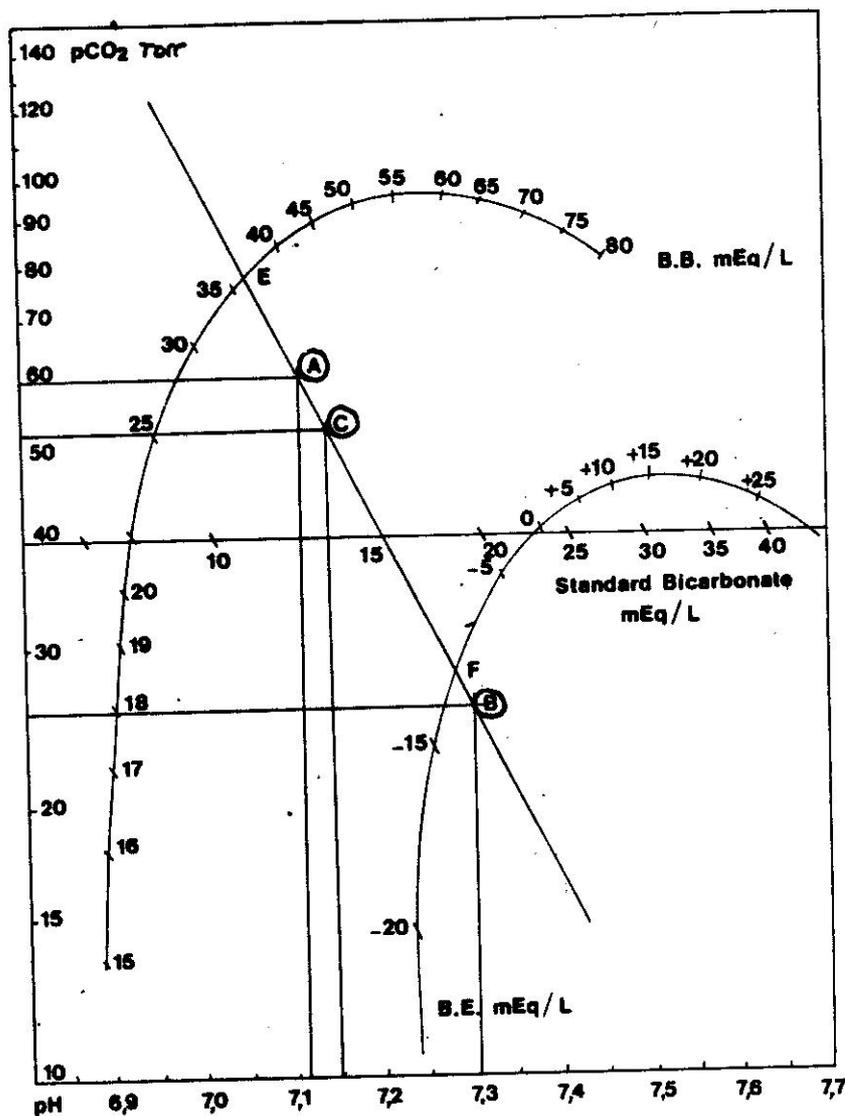
VII - EXPLORATION DE L'EQUILIBRE ACIDE-BASE -

A - Principe :

$$\text{pH} = \text{pK}' + \text{Log} \frac{\text{CO}_2\text{T} - \text{apCO}_2}{\text{apCO}_2}$$

B - Méthodes :

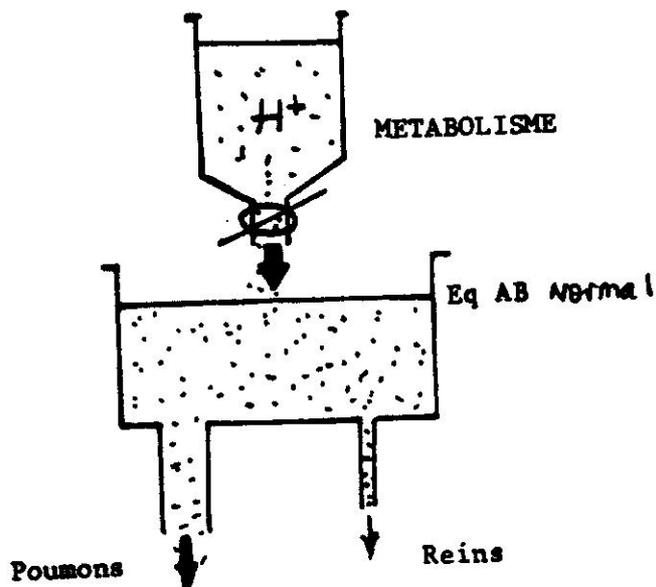
1. Prélèvement de sang = lieu - précautions
2. Eliminer gazométrie au profit des techniques électrochimiques
3. Mesures successives de pH avant et après tonométrie avec gaz de PCO_2 connue + utilisation d'abaques.



- Diagramme complet. pH, pCO₂, « Base Excess », bases tampons (Buffer Base) et bicarbonate « Standard ».
- A B est la droite pH - log pCO₂ pour le sang complet.
- Le point A et le point B correspondent aux mesures du pH pour une pCO₂ élevée et une pCO₂ basse.
- Le point C est la mesure du pH réel du sang prélevé à l'abri de l'air et qui permet d'avoir la pCO₂ par simple lecture.
- Le point F indique la valeur des « Base Excess ».
- Le point E celui des « Buffer Base ».
- Le point D est la valeur des bicarbonates « standard » ou normalisés.

VIII - CLASSIFICATION DES TROUBLES DE L'EQUILIBRE ACIDE-BASE -

A - Origine possible de ces troubles :



B - Classification en fonction du pH :

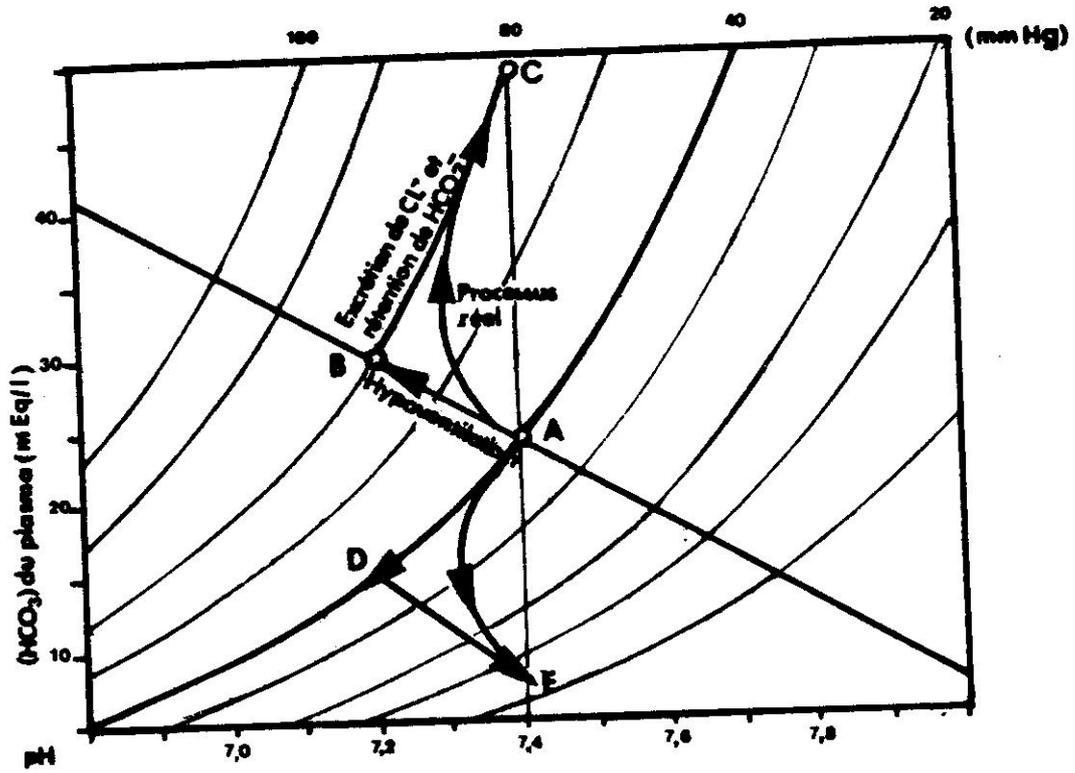
- Acidose ($< 7,35$) Alcalose ($> 7,45$)
- troubles décompensés ou compensés

C - Classification étiologique :

- troubles respiratoires
- troubles extra-respiratoires

D - Interprétation des résultats de l'exploration :

1. Construction de l'abaque de Davenport
 - ligne tampon
 - isobares de PCO_2

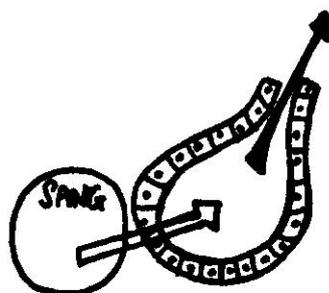


Acidose respiratoire compensée et non compensée (ABC).

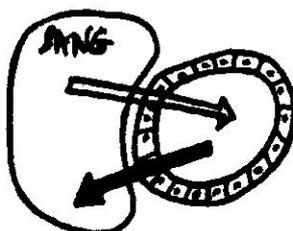
Acidose extra-respiratoire compensée et non compensée (ADE)

GENERALITES SUR LES GLANDES ENDOCRINES

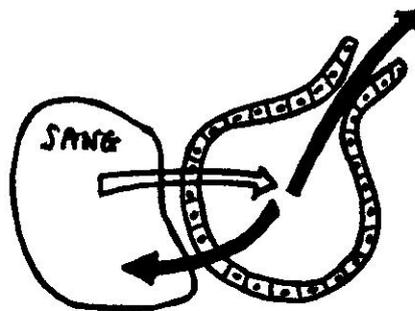
I - LES TROIS CATEGORIES DE GLANDES



EXOCHRINE



ENDOCRINE



AMPHICRINE

II - CARACTERES GENERAUX DES GLANDES ENDOCRINES

A) CRITERES DE GLEY

1. Histologie :

- richement vasculaire
- pas de canaux excréteurs
- structure glandulaire.

2. Biochimie :

- existence d'une substance spécifique dans la glande et dans le sang veineux efférent : l'hormone (du grec ormao = j'excite)

3. Physiologie :

- Pallie au syndrome de suppression de la glande par injection d'extraits de la même glande, prélevés chez le même animal ou chez l'animal d'une autre espèce (non spécificité zoologique)

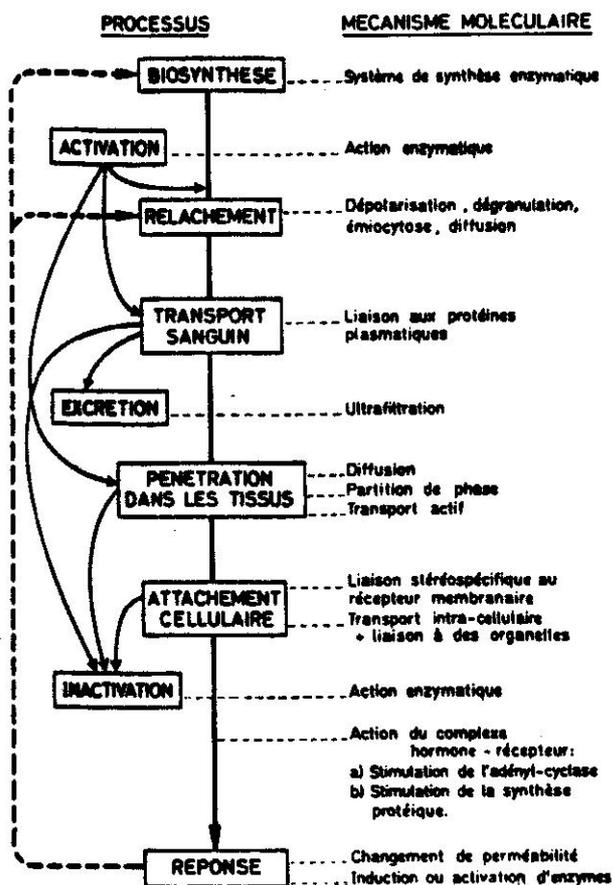
B) MODIFICATIONS ACTUELLES

1. Structure glandulaire non nécessaire.

2. Présence dans la glande non d'hormone mais d'enzyme inactive en soi (ex : Rénine) ou de Prohormone inactive aussi (Pro-insuline ; ProPTH)
3. Dogme de la non spécificité zoologique non valable

III - CARACTERE GENERAUX DES HORMONES

A) LES DIFFERENTES ETAPES DU METABOLISME HORMONAL



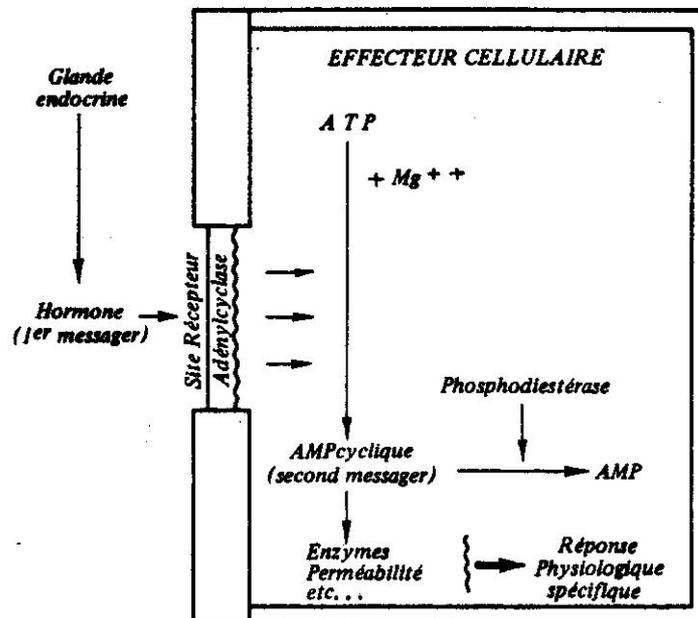
- Séquence des opérations avec leurs mécanismes moléculaires survenant entre la synthèse d'une hormone dans la cellule endocrine et son effet final sur la cellule-cible, dont la réponse (trait pointillé) inhibe soit la synthèse soit la sécrétion de l'hormone

B) MECANISME GENERAUX D'ACTION

1. Problème fondamental : la reconnaissance du ou des tissus cibles : notion de récepteur spécifique ;

2. Action sur un récepteur spécifique membranaire

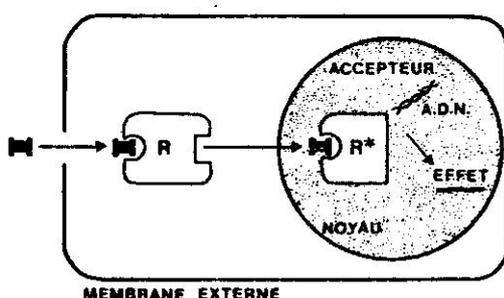
Très souvent l'interaction amène une stimulation de l'adényl-cyclase, donc une augmentation de l'A.M.P. cyclique intracellulaire qui modifie l'activité cellulaire.



— Représentation schématique du mécanisme d'action des hormones par l'intermédiaire de l'AMP cyclique (d'après SUTHERLAND et coll.).

3. Action sur un récepteur spécifique intracellulaire (type hormone stéroïde)

: d'abord cytoplasmique puis intranucléaire. Il s'en suit une modification dans la synthèse protéique de la cellule.

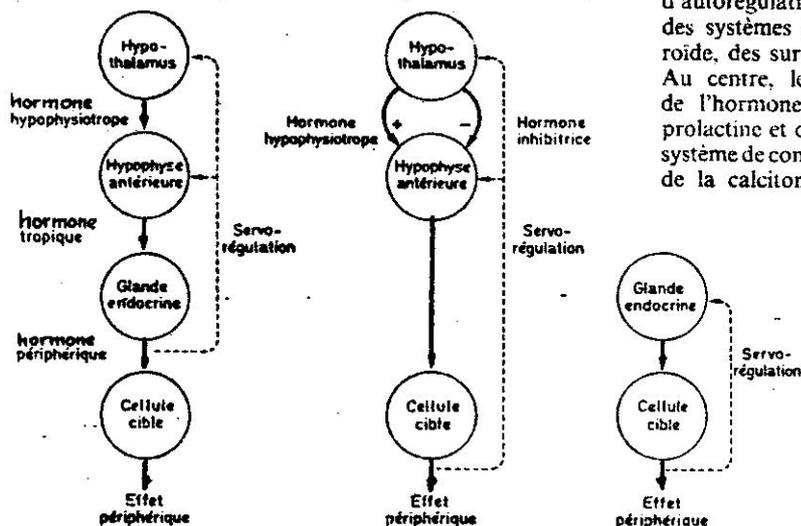


Destin de l'hormone stéroïde dans une CELLULE-CIBLE. Une fois entrée dans la cellule cible, l'hormone (H) se lie à un récepteur (R) dans le cytoplasme. Le transfert du complexe vers le noyau

s'accompagne d'un changement de conformation (R devient R^{*}). Le complexe H R^{*} s'accroche à une structure acceptrice. Le détail des événements qui aboutissent aux effets est inconnu.

C) MECANISMES GENERAUX DE REGULATION DE LA SECRETION HORMONALE

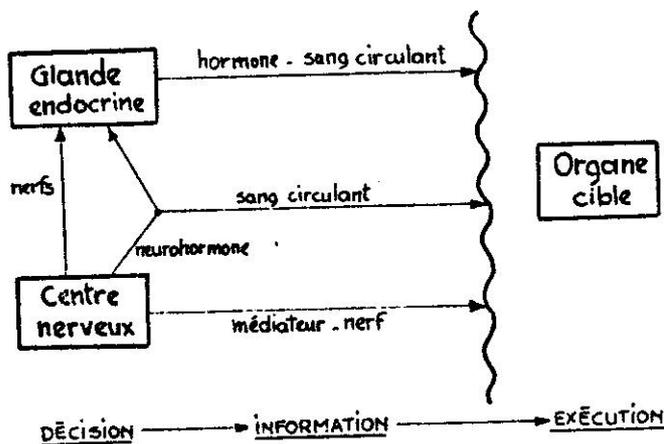
1. Principe de base : la rétroaction négative stabilisatrice (servorégulation)
2. Modalités variables



- Diagramme des divers systèmes endocriniens avec leur boucle d'autorégulation. A gauche, le schéma des systèmes de contrôle de la thyroïde, des surrénales et des gonades. Au centre, le système de contrôle de l'hormone de croissance, de la prolactine et de la MSH. A droite, le système de contrôle des parathyroïdes, de la calcitonine, du pancréas.

D) ROLE DES HORMONES DANS L'ORGANISME - ANALOGIE AVEC LE SYSTEME NERVEUX - NOTION D'ENSEMBLE NEURO-ENDOCRINIEN = "MASS MEDIA DE L'ORGANISME".

Objectif essentiel : transmission d'une information à distance.



IV - PRINCIPES GÉNÉRAUX D'ÉTUDE DES FONCTIONS ENDOCRINES

A) MISE EN ÉVIDENCE DE L'ACTION

- Suppression de fonction
- Restitution de fonction (extraits)

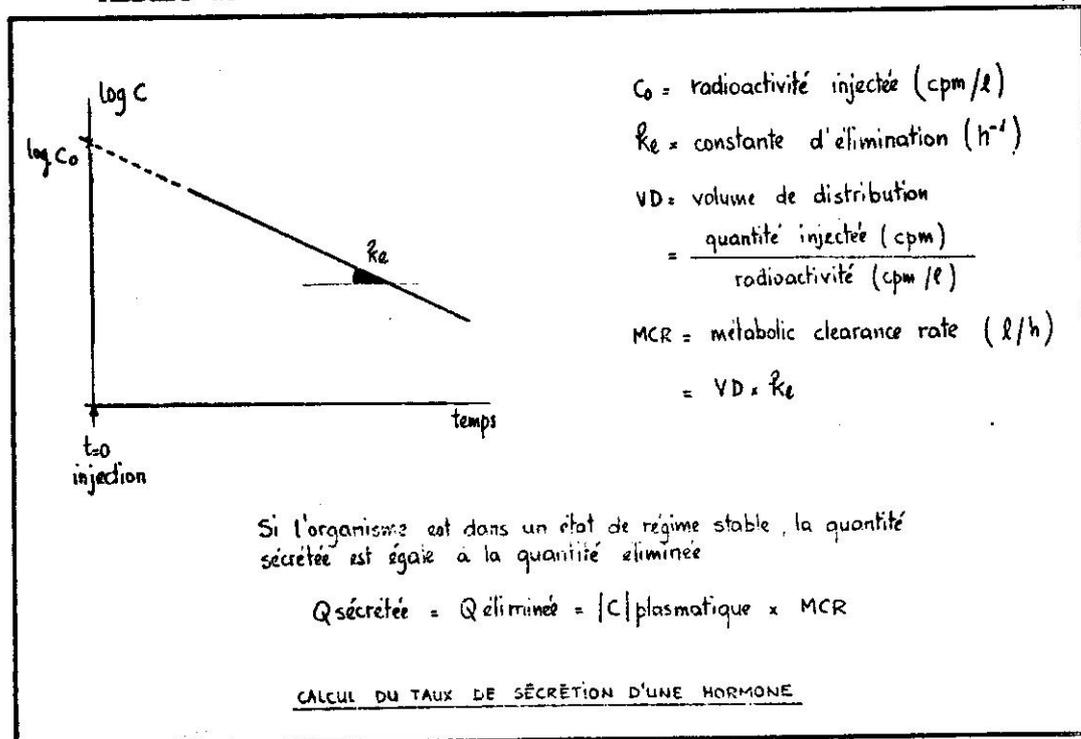
B) ISOLEMENT DE L'HORMONE

C) ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS HORMONALES

- animal entier
- organes isolés
- fractions subcellulaires

D) ÉTUDE DE LA RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION

- Dosage des hormones dans les liquides biologiques
- Mesure de leur taux de sécrétion.

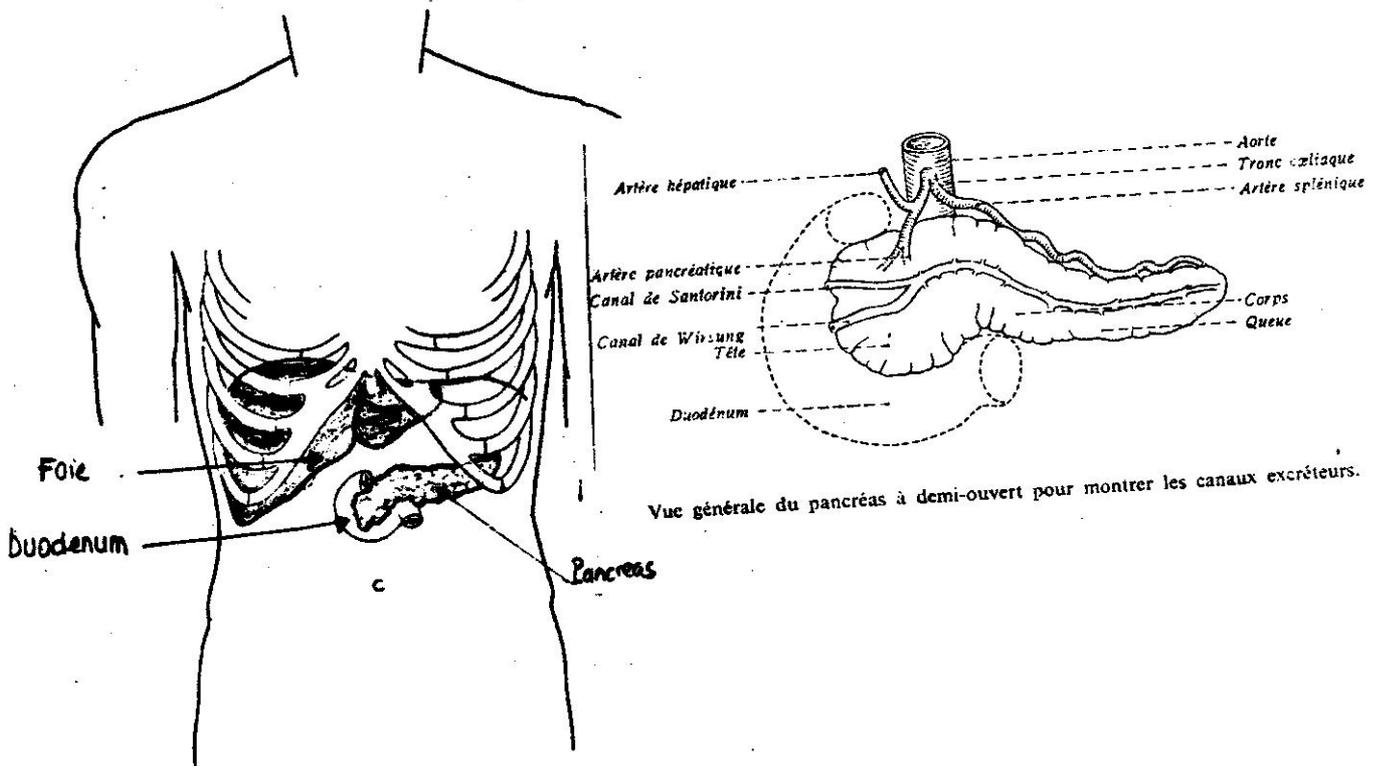


PANCREAS ENDOCRINE

Glande exocrine et endocrine.

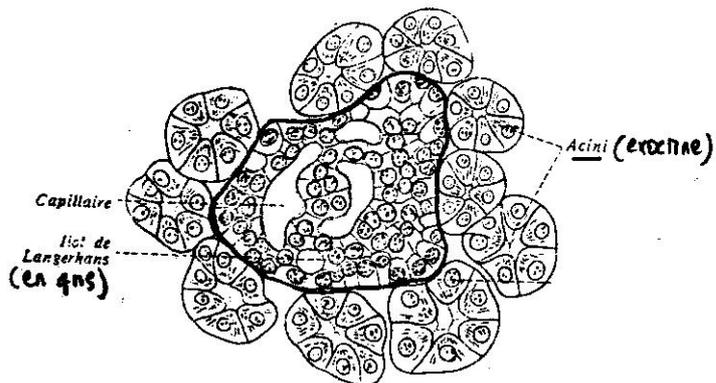
I - MORPHOLOGIE

A) MACROSCOPIQUE



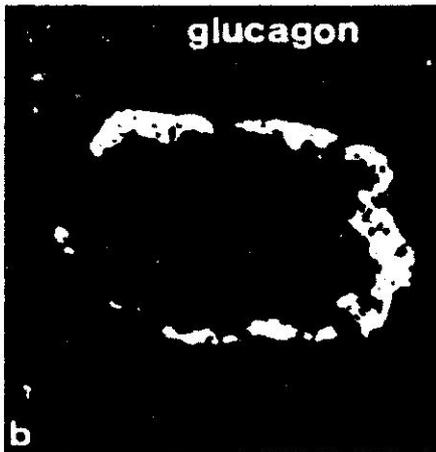
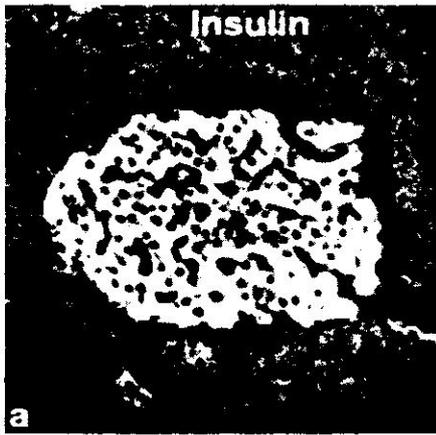
The position of liver and pancreas.

B) MICROSCOPIQUE - ILOTS DE LANGERHANS = CELLULES A, B ET C

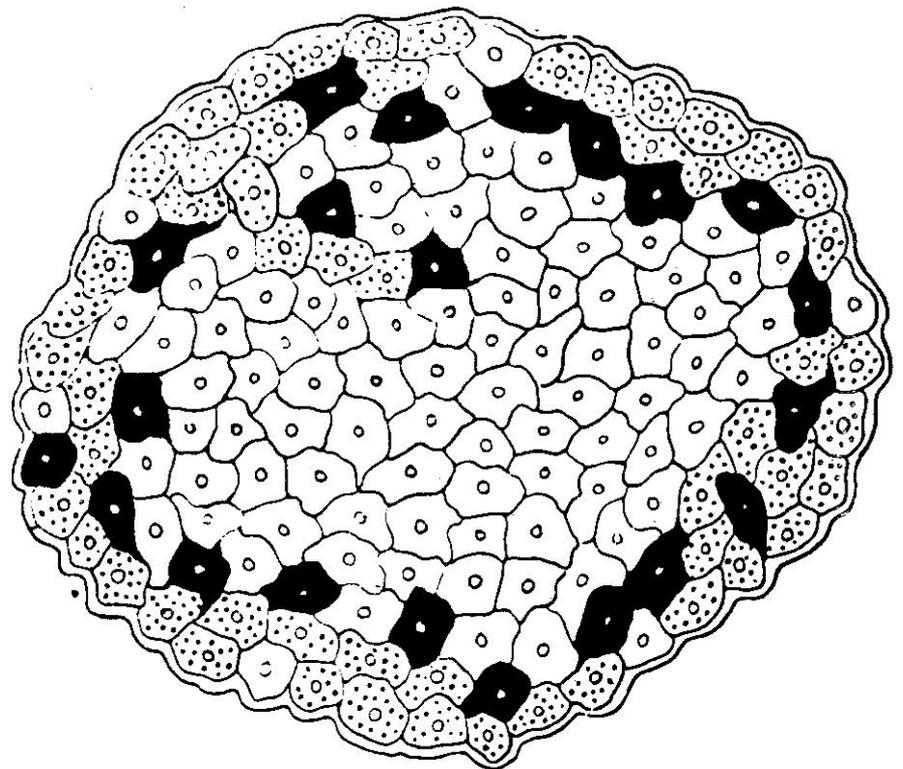


Distribution, déterminée par immuno-
fluorescence des cellules B, A et D dans
un îlot de Rat.

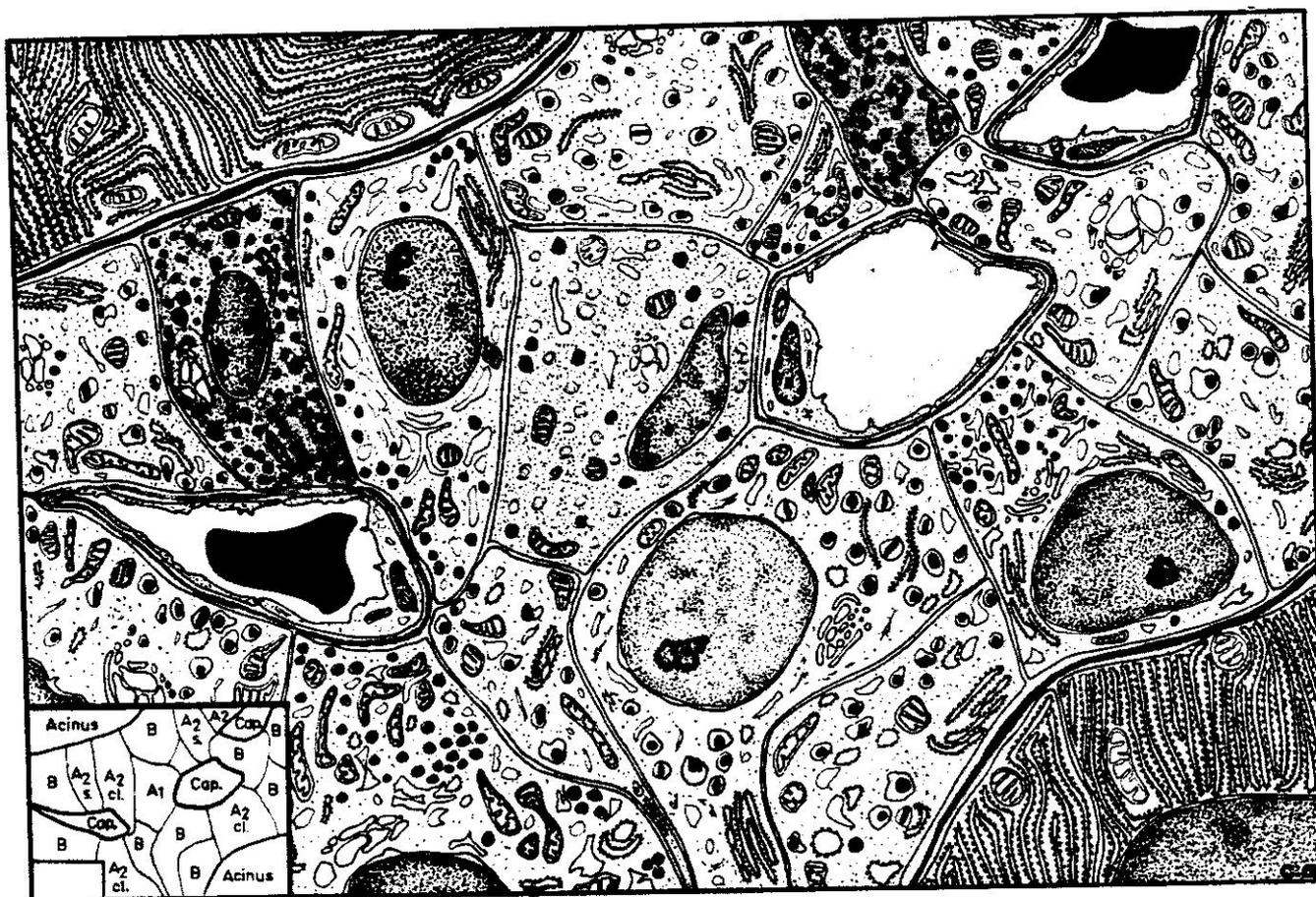
In UNGER et ORCI, 1976



Représentation schématique d'un
îlot de Langerhans montrant la
distribution des cellules sécré-
tant l'insuline, le glucagon et
la somatostatine.
d'après UNGER et ORCI, 1976



- A-CELLS  Glucagon
- D-CELLS  Somatostatin
- B-CELLS  Insulin



— Représentation semi-schématique de l'ultrastructure des cellules insulaires. Plusieurs types sont reconnaissables en microscopie électronique : des *cellules A*, à granulations plus ou moins denses aux électrons, à cytoplasme pauvre en mitochondries et en reticulum endoplasmique, mais riche en ribosomes libres ; des *cellules A*, qui apparaissent avec deux types : *cellules sombres* et *cellules claires* ; les *cellules claires* (A_2 cl.) ont un reticulum endoplasmique développé, plus ou moins dilaté ; les *cellules sombres* (A_2 s.) ont un hyaloplasme et des mitochondries denses aux électrons ; dans ces deux types, les granulations, bien limitées par une membrane propre, sont denses ; les *cellules B* se reconnaissent à leurs granulations dont le contenu, dense aux électrons, est nettement séparé de la membrane granulaire.

N.B. : Les types cellulaires du schéma sont indiqués en cartouche. Cap. = capillaire.

II - INSULINE

A) SUPPRESSION DE FONCTION

1. Méthodes expérimentales

- pancréatectomie totale
- destruction fonctionnelle des cellules B = Alloxane

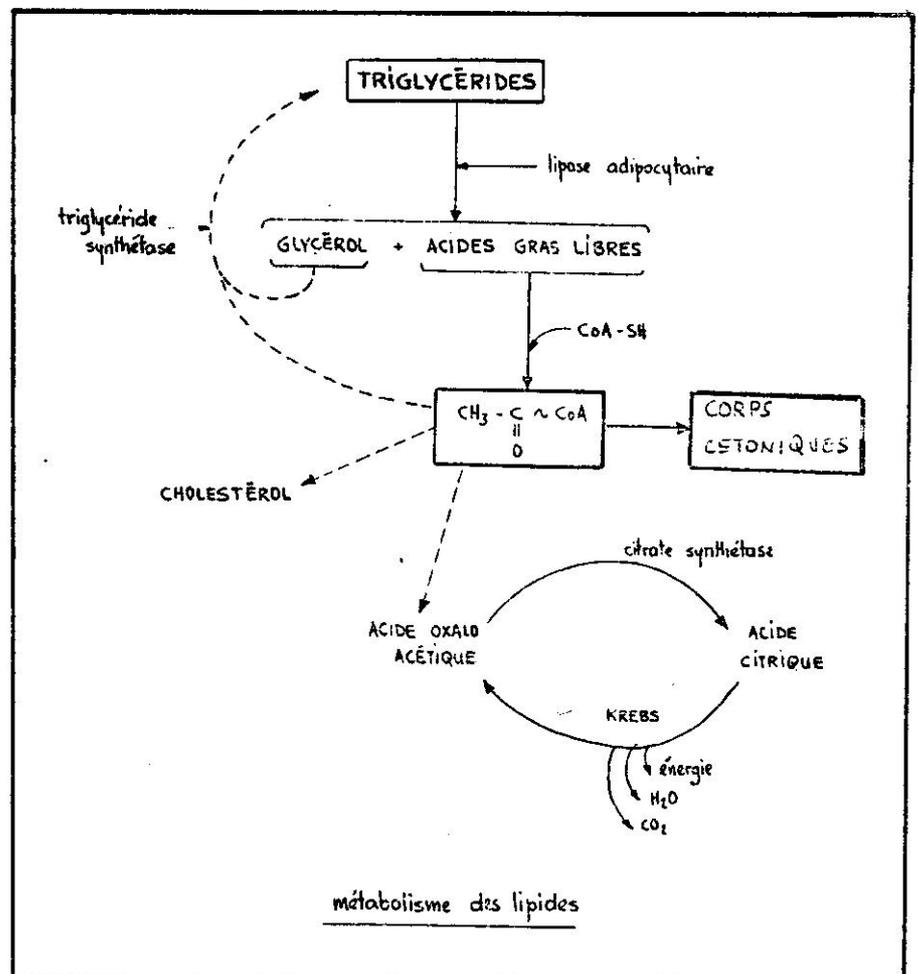
2. Résultats : le diabète sucré expérimental

a) Troubles du métabolisme des glucides : essentiels

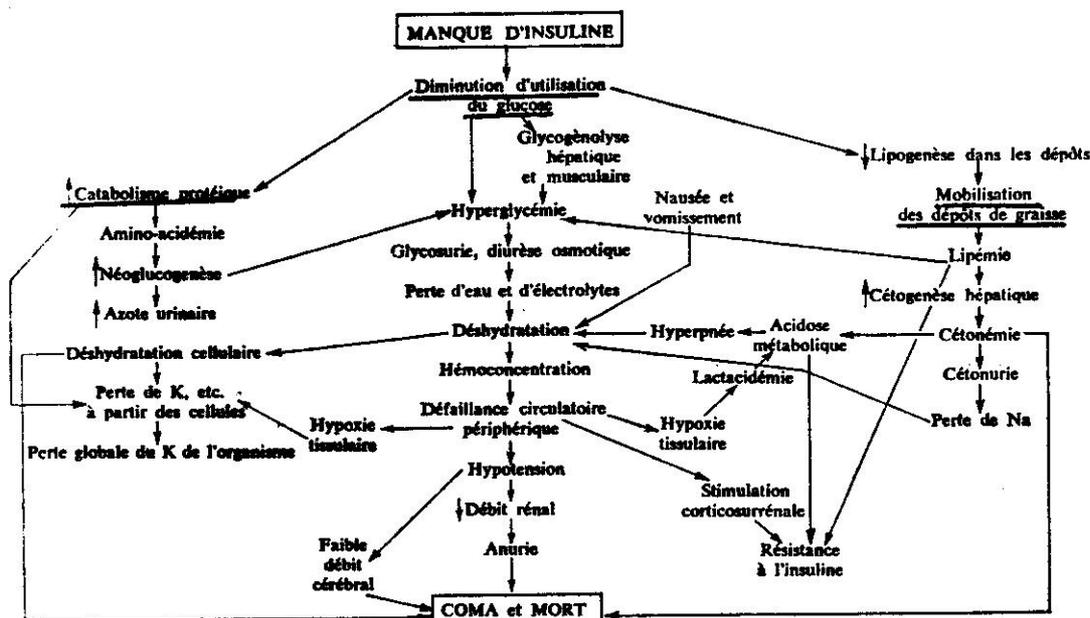
. Hyperglycémie → glycosurie → polyurie → polydipsie
↓
Posm.
↓
deshydratation IC + EC ←

b) Troubles du métabolisme des lipides

- . ↑ utilisation → ↑ A.G.L. → ↑ Acétyl CoA
- . accumulation Acétyl CoA → CORPS CETONIQUES
- . Conséquence : Acidocétose.



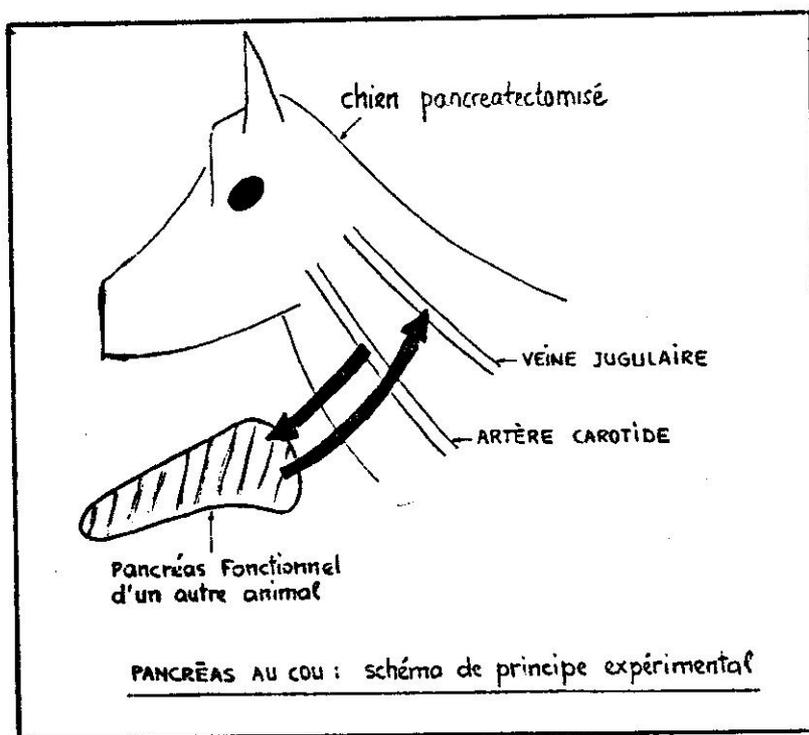
- c) Troubles du métabolisme des protéines : ↑ Catabolisme
- d) Mécanisme des troubles : ↓ de l'utilisation cellulaire du glucose compensée par ↑ de consommation des lipides et des protéines.



— Résumé composite de la physiopathologie de l'acidose diabétique. (Hors Texte)

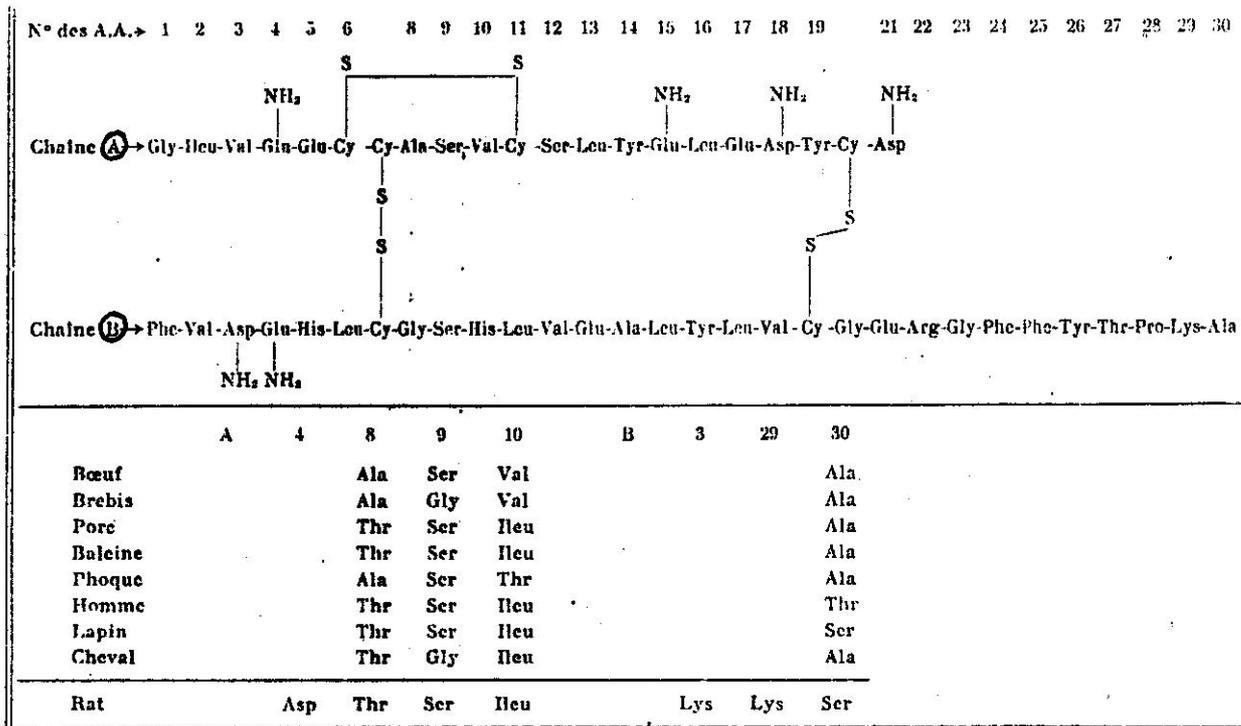
B) RESTITUTION DE FONCTION = L'INSULINE

1. Greffe de pancréas au cou : démontre l'origine pancréatique endocrine des troubles observés.



2. L'insuline : sa nature

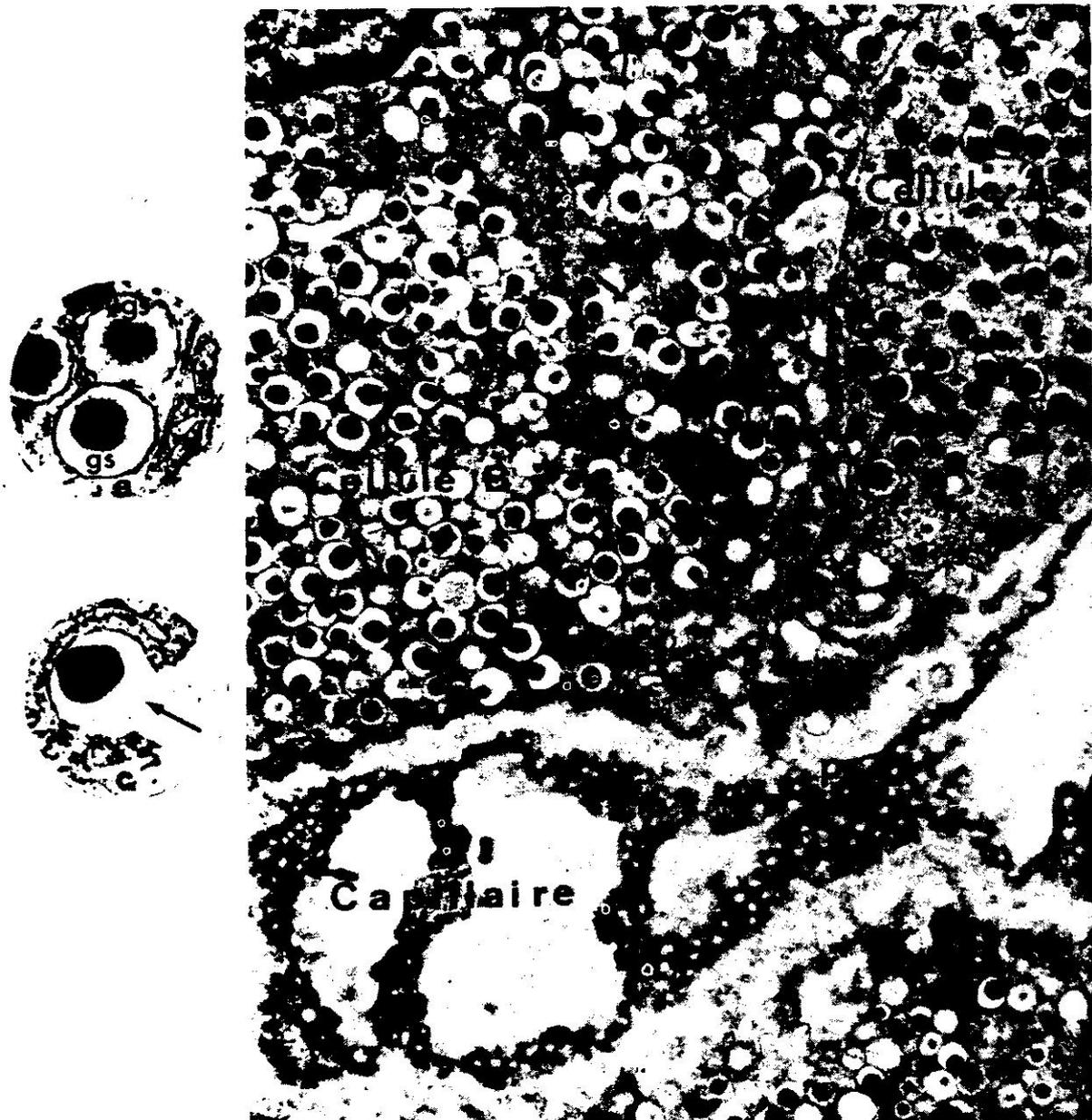
- . Isolement difficile
- . Pm 6000 - 2 chaines A et B + ponts S - S
- . en présence de Zn ⁺⁺ : polymérisation



- Schéma de la structure de l'insuline de Bœuf (d'après SANGER, Brit. Med. Bull., 1960, 16, 183).
Différences dans la structure des insulines provenant des diverses espèces animales.

Noter les différences inter-espèces = expliquent la production d'anticorps anti-insuline chez malades traités par insuline d'origine animale.

3. Origine cellulaire : cellules B



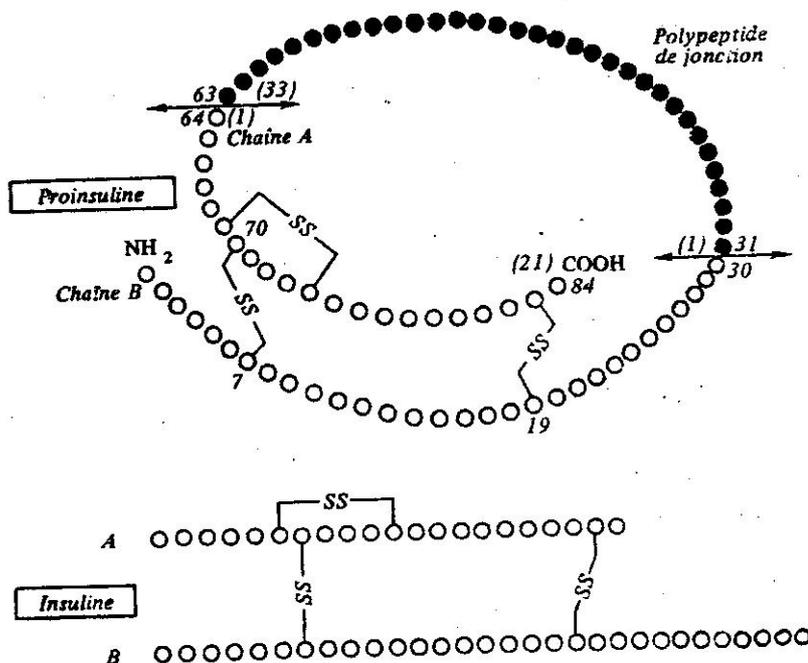
- Micrographie électronique d'une partie d'îlot de Langerhans d'un pancréas de Souris, montrant les granulations spécifiques de la cellule B contenant l'insuline et celles de la cellule A contenant le glucagon. L'endothélium d'un capillaire sanguin a été coupé tangentiellement et on peut y reconnaître la présence de nombreux pores (p).

L'encart (a) révèle des granules sécrétoires (gs) limités par une membrane unitaire et associés avec un microtubule (mt).

L'encart (c) illustre l'étape finale du processus sécrétoire par émiocytose. Le produit libéré est ultérieurement dissous et gagne la circulation sanguine.

4. Métabolisme

a) Biosynthèse : Pro-insuline : Insuline + C-Peptide (peptide de connexion).



Structure comparée de la chaîne de pro-insuline et de la molécule d'insuline.

Noter que la pro-insuline (ici pro-insuline de Porc, 84 acides aminés) peut être considérée comme formée de 3 fragments qui s'individualisent ainsi (en numérotant les acides aminés dans le sens de l'enroulement de la chaîne, de dehors en dedans) :

1^{er} fragment : acides aminés 1 à 30, constituera la chaîne B de la molécule d'insuline (30 acides aminés).

2^e fragment : acides aminés 31 à 63, constituera le polypeptide de jonction (33 acides aminés).

3^e fragment : acides aminés de 64 à 84, constituera la chaîne A de la molécule d'insuline (21 acides aminés).

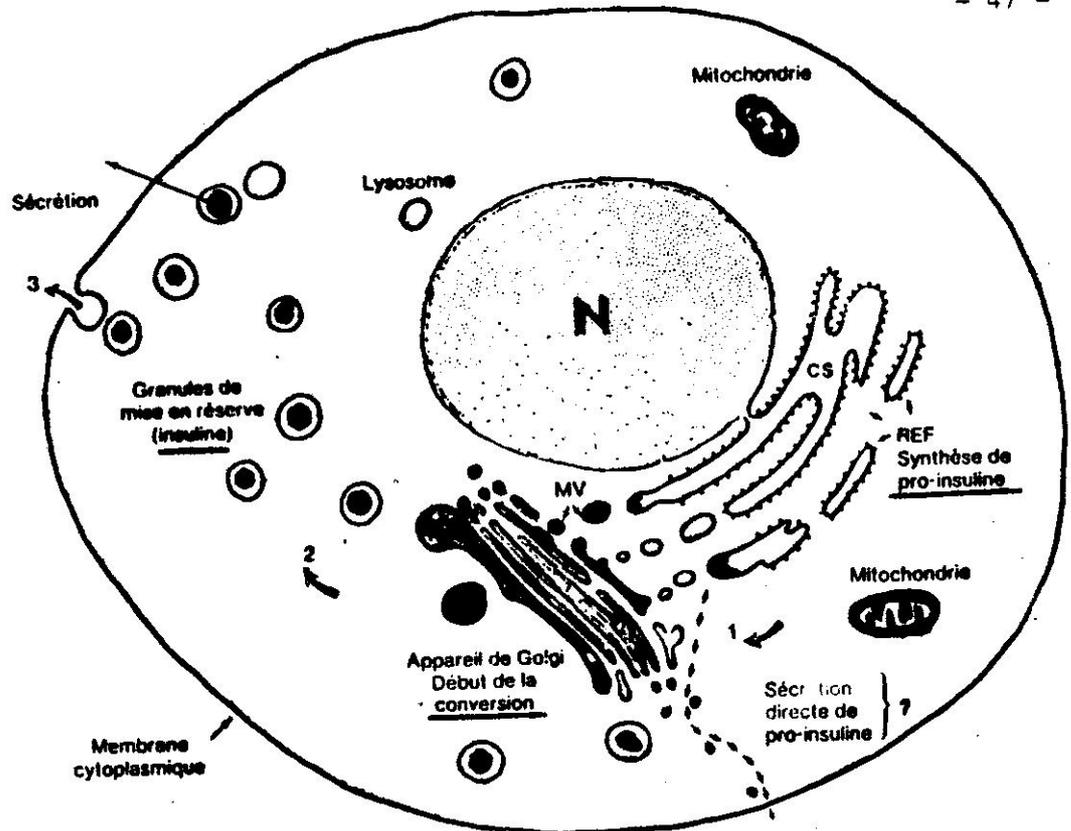
b) Libération : émiocytose

A partir de 2 réserves :

- . une petite très vite mobilisée
- . une grande plus lentement mobilisée.

→ Pro-insuline , insuline et C-Peptide.

Dosés par technique Radio-Immunologique.



Représentation schématique de la biosynthèse de l'insuline, à l'échelle intracellulaire, dans une cellule bêta. La biosynthèse de la pro-insuline a lieu dans les ribosomes du réticulum endoplasmique fruste (REF). Le polypeptide nouvellement formé se plisse rapidement, pour prendre sa conformation normale avant ou pendant son transfert vers la région de l'appareil de Golgi par l'entremise des citernes (CS) du REF et des microvésicules (MV). De nouveaux granules sécrétoires sont formés à la périphérie de l'appareil de Golgi. Il est permis de penser que la transformation de la pro-insuline en insuline commence dans l'appareil de Golgi ou durant l'étape ultérieure de la maturation des granules. Les enzymes convertisseurs pourraient être ajoutés, soit activés, dans l'appareil de Golgi, ou pourraient être localisés à la face interne de la membrane qui enveloppe les granules sécrétoires immatures. Lorsque ce processus a lieu, les granules subissent un changement de forme. Environ 1 heure après, de nouveaux granules commencent à être expulsés de la cellule, par émiocytose.

c) Circulation

d) Interaction avec récepteurs membranaires spécifiques :
site allostérique de l'adényl cyclase qui est activé par l'insuline.

c) Catabolisme : protéases plus ou moins spécifiques :
insulinases.

C) ACTIONS PHYSIOLOGIQUES DE L'INSULINE

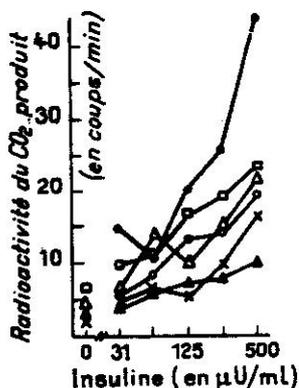
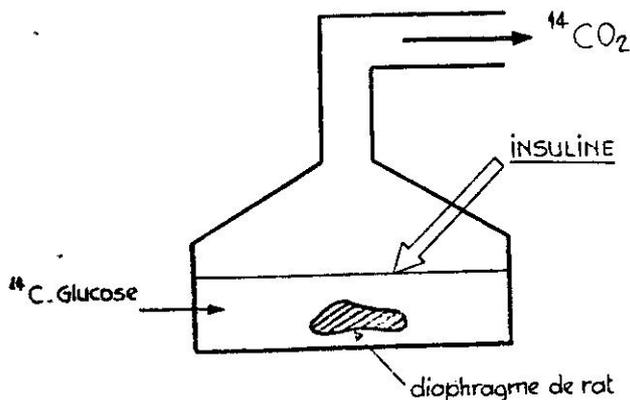
1. Méthodes d'étude :

- animal avec diabète expérimental
- animal normal
- organes isolés
- cellules isolées

2. Action sur le métabolisme des glucides : HYPOGLYCEMIANTE

a) pénétration intracellulaire du glucose et son utilisation.

- . Quotient respiratoire qui tend vers 1.
- . Utilisation du glucose par organes isolés (diaphragme de Rat) et suspension d'adipocytes.



Effet de l'insuline sur l'utilisation métabolique du glucose. Tissu adipeux (graisse péri-épididymaire) du Rat, mis en incubation avec du glucose marqué au ¹⁴C.

La quantité de glucose métabolisée, appréciée par la quantité de ¹⁴CO₂ radio-actif produit (radio-activité du CO₂ portée en ordonnée) est sensiblement proportionnelle au logarithme de la quantité d'insuline présente dans le milieu (réponses exprimées pour 1 mg de tissu frais. Résultats de 6 expériences).

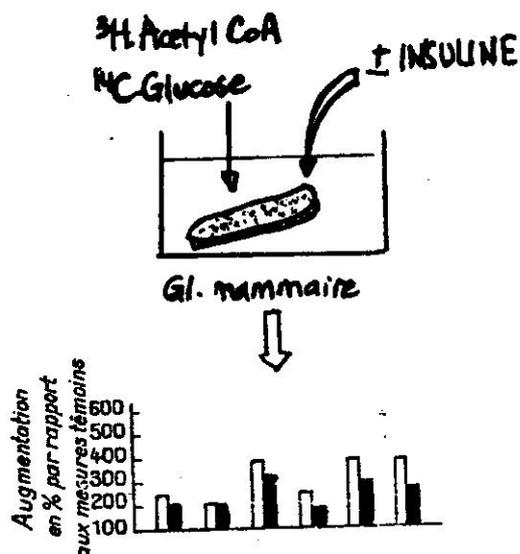
(D'après RENOUD et coll., 1960.)

b) ↑ Glycogenogenèse : muscle surtout, foie à un moindre degré.

3. Action sur le métabolisme des lipides.

- . ↑ la mise en réserve : stimulation de la triglycéride synthétase.
- . ↓ l'utilisation : inhibe la lipase adipocytaire

Preuve :



— Effets de l'insuline ajoutée in vitro sur l'incorporation de l'acétate et du glucose dans les acides gras de coupes de glandes mammaires de Rat en incubation avec du glucose ^{14}C et de l'acétate marqué au tritium sur le méthyle (résultats de 6 expériences).

L'incorporation des carbones provenant du glucose et celle de l'acétate sont 2 à 4 fois plus importantes sous l'action de l'insuline.

- ^{14}C provenant du glucose.
- Tritium provenant du méthyle de l'acétate.

4. Action sur le métabolisme des protéines

- directe : ↑ biosynthèse (3H.AA. 3H.Pt)
- indirecte : ↓ dégradation

⇒ INSULINE HYPOGLYCEMIANTE ET ANABOLISANTE.

5. Mécanisme d'action : Perméase au glucose

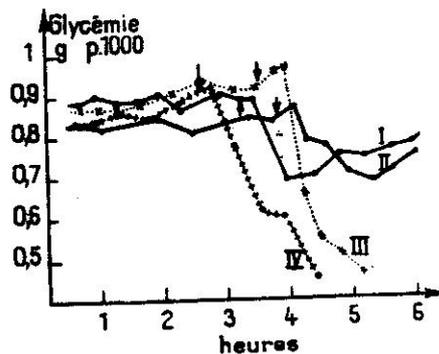
- interaction avec récepteurs membranaires spécifiques
(possibilité d'étude au niveau des lymphocytes humains)
- activation de l'adényl cyclase
- ↑ de la perméabilité cellulaire au glucose.

D) REGULATION DE LA SECRETION D'INSULINE

1. Glycémie : facteur essentiel

- pancréas greffé au cou d'un animal normal

→ glycosensibilité directe du pancréas.



Démonstration de la glycosensibilité des cellules β des îlots de Langerhans et des relations qui unissent la glycémie et leur activité sécrétoire.

Expériences de transplantation d'un pancréas sur la circulation carotido-jugulaire chez le Chien normal non diabétique.

Pendant les trois premières heures, la glycémie conserve une valeur normale bien que la masse de tissu pancréatique ait été doublée, ce qui prouve que le pancréas

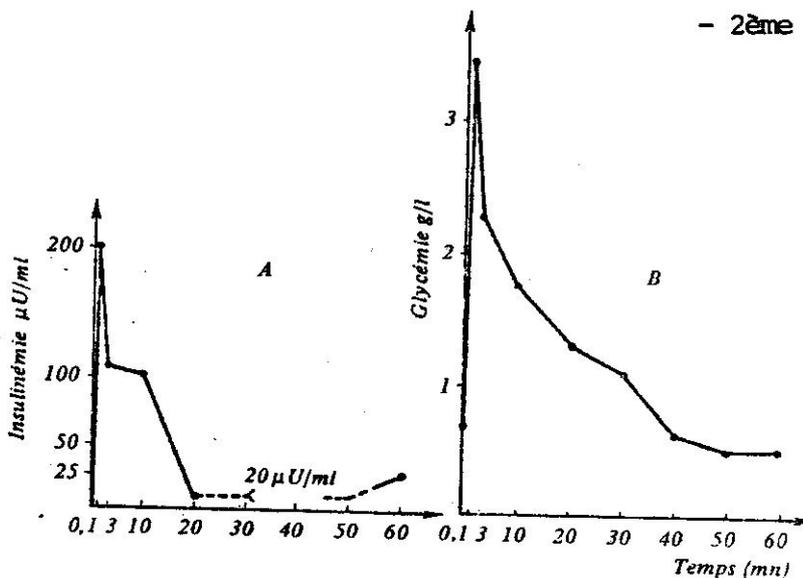
endocriné adapte le débit de sa sécrétion insulinaire au maintien de la constance glycémique à 1 p. 1000.

Dans un deuxième temps (indiqué par les flèches) on perfuse, dans la carotide supportant le pancréas transplanté au cou, une solution isotonique hyperglucosée à 25 p. 1000. On réalise ainsi une hyperglycémie localisée au pancréas greffé. L'animal présente une hypoglycémie qui témoigne de la stimulation de l'insulino-sécrétion par cette hyperglycémie intrapancréatique. (Résultats de 4 expériences. D'après GAVET et GUILLAUMIE, 1933.)

- cinétique de la réponse insulinaire à l'augmentation de de la glycémie : 2 phases : - 1ère : importante et très

rapide

- 2ème : moins importante mais prolongée.

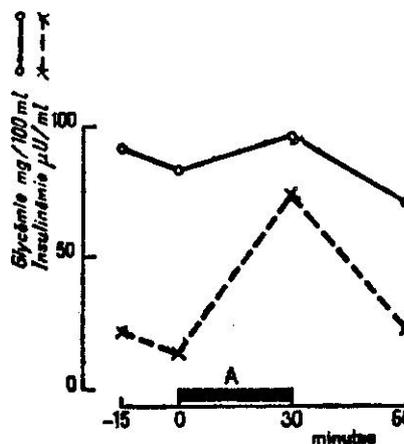


Voir légende page suivante.

Elévation de l'insulinémie (courbe A) et de la glycémie (courbe B) après injection rapide de glucose par voie veineuse (0,5 g/kg) chez l'homme.

Noter la relation directe qui unit la valeur de la glycémie (courbe B) à la quantité d'insuline sécrétée par le pancréas. L'évolution de la glycémie et celle de l'insulinémie sont pratiquement parallèles.

2. Acides aminés : action stimulante directe sur cellules B



EFFET DES PERFUSIONS D'ARGININE SUR LE TAUX DE L'INSULINE CHEZ 13 SUJETS TÉMOINS (VALEURS MOYENNES).

3. Influence du système nerveux autonome : mineure

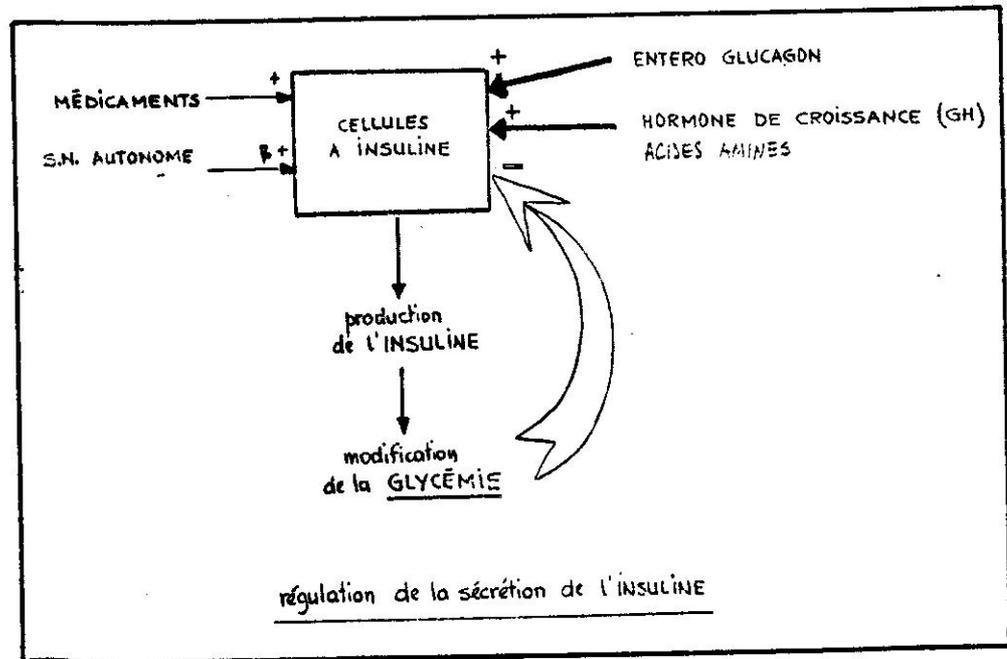
- = catécholamines - effet α : inhibent la sécrétion d'insuline provoqué par le glucose
- effet β : stimulent la production d'insuline.

4. Hormones : - Entéroglucagon : stimule

- Hormone de croissance (GH)

5. Médicaments : - Sulfamides hypoglycémiantes.

6. Shéma récapitulatif.



C - Origines cellulaires :

1. Le pancréas = cellules A
 - non touchées par Alloxane : détruites par Guanidine
2. L'intestin grêle = sécrète l'ENTEROGLUCAGON
 - . PM + élevé que glucagon pancréatique
 - . mais structure commune (réactions croisées en radioimmunologie)
 - . éléments communs aussi avec la sécrétine.

D - Actions physiologiques :

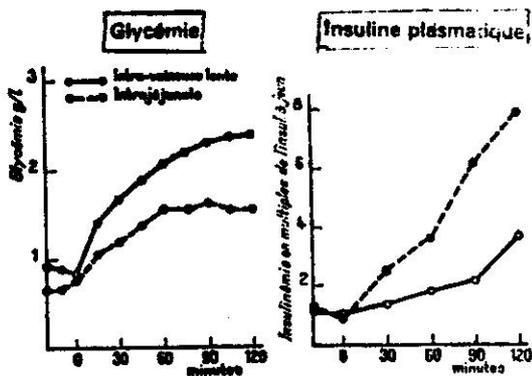
1. Glucagon pancréatique
 - a - métabolisme des glucides = hyperglycémiant
 - glycogénolyse hépatique
 - b - métabolisme des lipides = ↑ lipase
 - c - action sur le myocarde = ↑ glycogénolyse et lipolyse → effet inotrope et chronotrope (utilisé dans le traitement du choc)
 - d - mécanisme d'action
 - récepteurs spécifiques membranaires
 - stimulation de l'adénylcyclase.
2. Entéro glucagon =

stimule directement la production d'insuline

explique action insulino-sécrétoire plus marquée

du glucose administré par voie orale que par

voie intraveineuse.



VALEURS DE LA GLYCÉMIE ET DE L'INSULINÉMIE
APRÈS ADMINISTRATION DE GLUCOSE PAR VOIE INTRA-
VEINEUSE LENTE (—○—) ET INTRAJÉJUNALE (---○---)
A UN SUJET NORMAL.

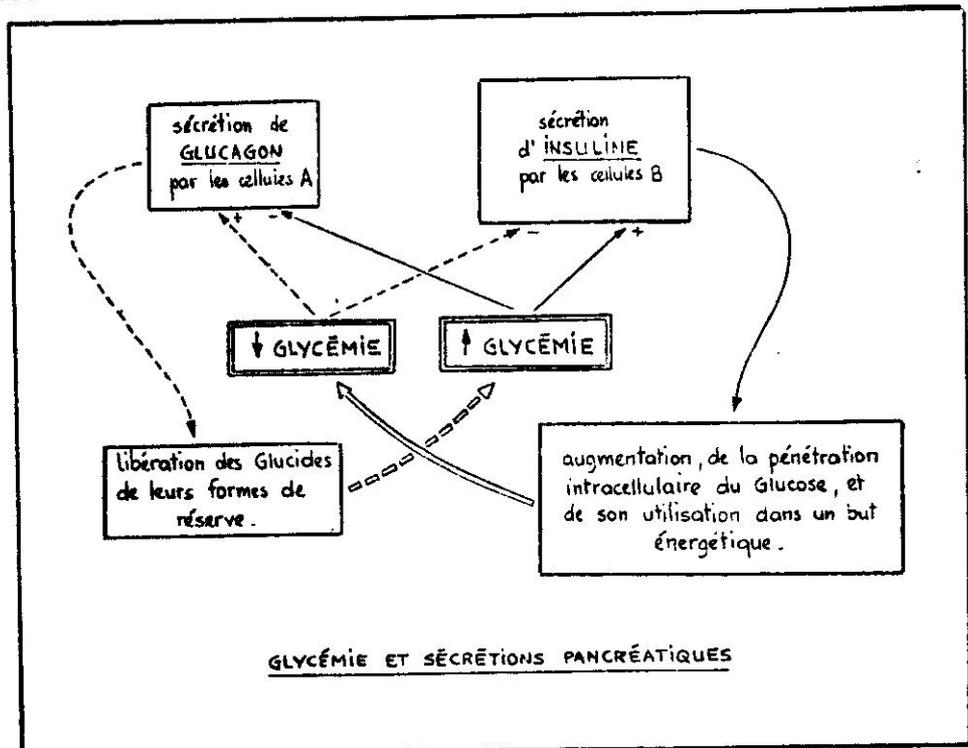
Notes la plus grande sécrétion d'insuline quand le glu-
cose est donné par voie jéjunale, alors que les glycémies
correspondantes s'élèvent moins que lorsque le glucose
est donné par voie intraveineuse lente. (D'après N. Mac
Intyre, C. D. Holdsworth et D. S. Turner. Journal of
Clinical Endocrinology and Metabolism, 1965, 25,
p. 1317.)

E - Régulation de la sécrétion :

1. Glucagon pancréatique = stimulé par l'hypoglycémie
hormone du jeûne
2. Entéro glucagon = stimulé par présence de glucose dans tube
digestif : prépare l'organisme à l'assimiler.

F - Résumé :

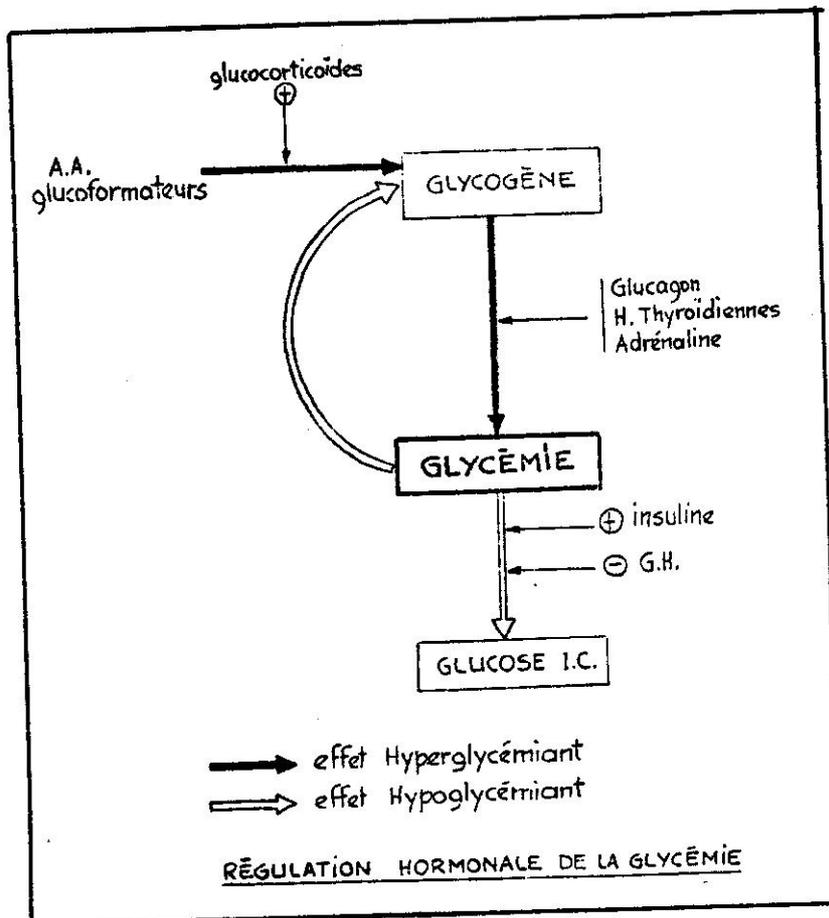
= Rôle des hormones pancréatiques dans la régulation de la glycémie.



IV - LA SOMATOSTATINE

- découverte récente
- présente dans l'hypothalamus et dans les cellules C des îlots de Langerhans
- inhibitrice de la sécrétion du glucagon et à un moindre degré de l'insuline → HYPOGLYCEMIANTE légère

V - REGULATION HORMONALE DE LA GLYCEMIE



VI - NOTIONS SCHEMATIQUES SUR LE DIABETE CHEZ L'HOMME

Trois formes nettement différentes

A - Type I = carence en insuline

1. Physiopathologie = mal connue

- liée au système Hla 8 ou W15 comme maladies autoimmunes
- infections virales successives

2. Caractères = individu jeune, maigre

évolution vers acidocétose (rôle du glucagon)

B - Type II = non insulino-prive

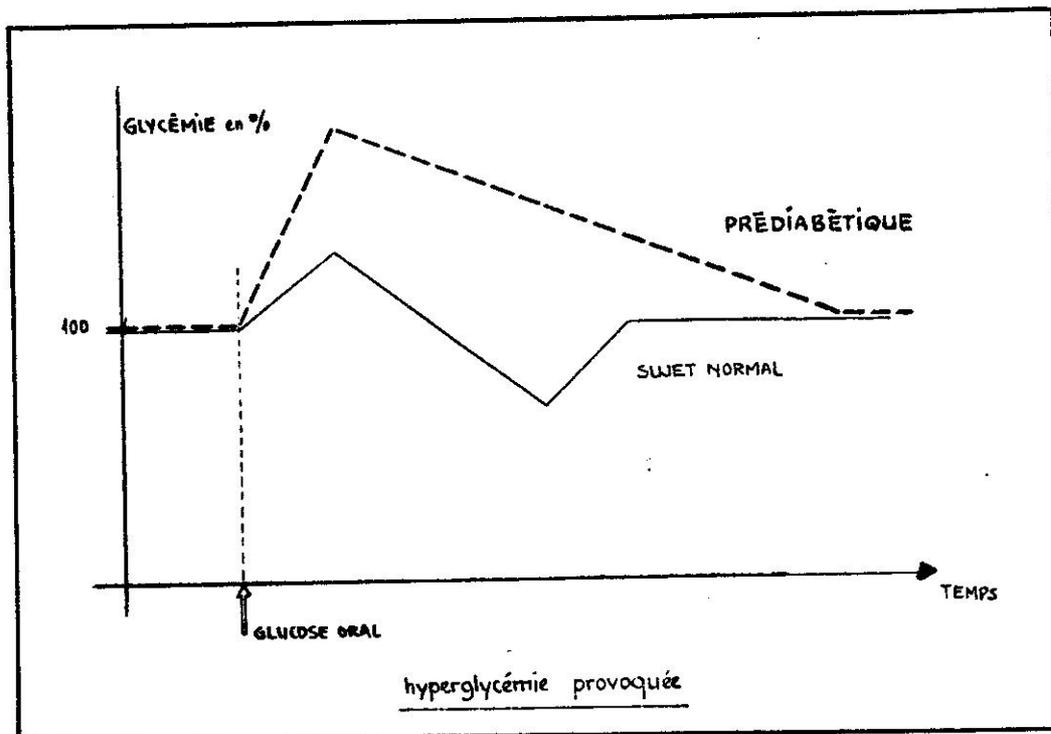
1. Physiopathologie

- génétiquement déterminé
- toujours présence d'insuline
- résistance aux effets de l'insuline par ↓ du nombre de récepteurs
- hypersécrétion de glucagon

2. Caractères = adulte obèse.

C - Prédiabète :

= entité définie biologiquement (hyperglycémie provoquée)



D - Traitement :

- Type I = insuline
- Type II = . lutter contre obésité
 - . sulfamides hypoglycémiantes sans intérêt
 - . Biguanides (action directe sur perméabilité cellulaire au glucose) plus intéressantes.

LA THYROÏDE

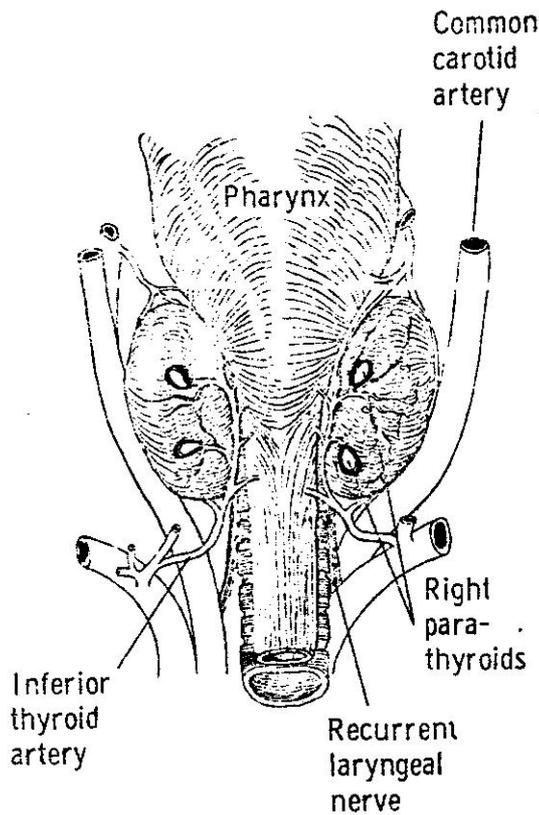
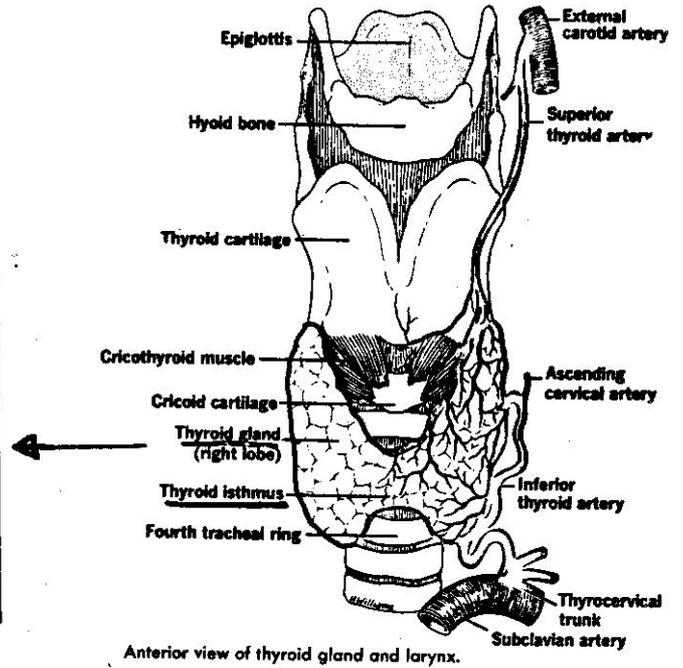
I - INTRODUCTION

Existence de glandes thyroïde et parathyroïdes

Les dangers de la méconnaissance de la physiologie.

II - MORPHOLOGIE

A - macroscopique

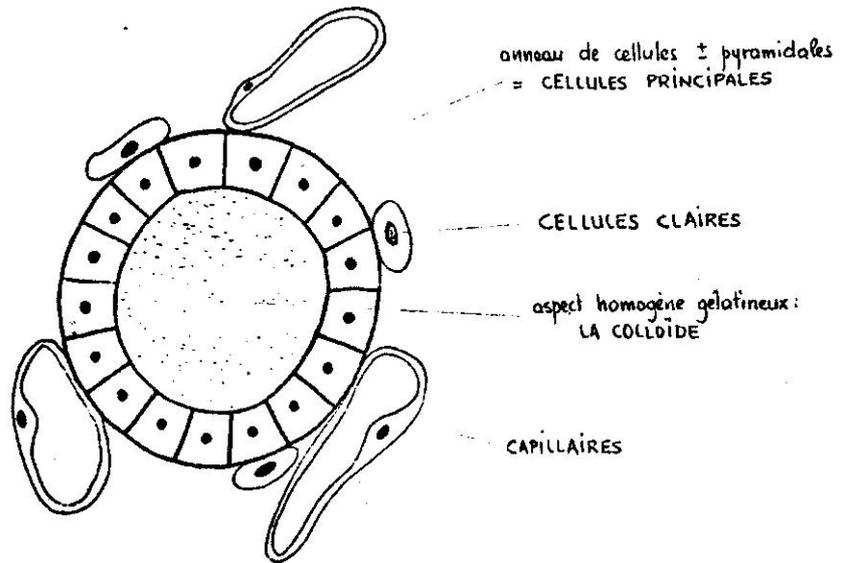


The human parathyroid glands, viewed from behind.

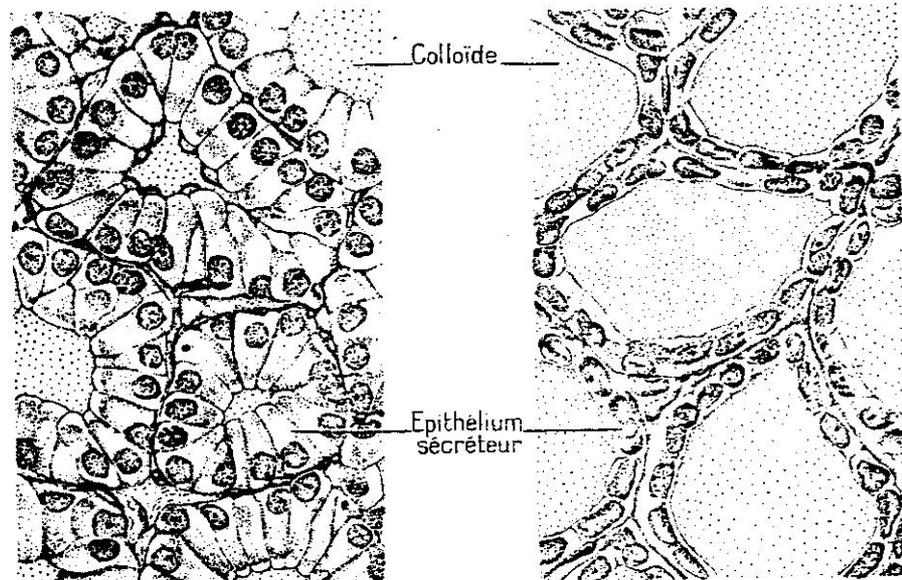
B - microscopique

1. la vésicule thyroïdienne (unité histo-physiologique)

- état normal



- état stimulé et au repos



- Régulation de l'activité fonctionnelle de la glande thyroïde de rat par l'hormone thyroïdienne de l'antéhypophyse. *A gauche*, thyroïde de rat normal ayant reçu pendant 10 jours des injections de thyroïdostimuline. *Noter* la taille des cellules de l'épithélium sécréteur et la fuite de colloïde. *A droite*, thyroïde de rat six mois après hypophysectomie totale. *Lorsqu'un animal est privé de TSH*, la glande thyroïde devient inactive; les cellules de l'épithélium sécréteur sont petites, cuboïdales, presque squameuses, tandis que la colloïde distend les follicules. Les deux glandes sont dessinées à l'échelle.

III - SUPPRESSION DE FONCTION

A - Expérimentale :

1. Méthode = thyroïdectomie respectant les parathyroïdes
2. Résultats chez l'animal jeune (en vue de croissance)
 - a - troubles de la morphogénèse : os, phanères
 - b - troubles végétatifs
 - c - troubles nerveux centraux
 - d - troubles métaboliques
3. Résultats chez l'animal adulte =
identiques sauf que les structures mises en place ne sont pas touchées = pas de troubles de la morphogénèse

B - Confirmation en clinique humaine : le myxoedème

1. adulte
2. enfant = diagnostic précoce à réaliser
âge osseux < âge réel < âge pondéral

IV - RESTITUTION DE FONCTION = LES HORMONES THYROÏDIENNES (HT)

A - Nature

1. Colloïde = thyroglobuline = protéine iodée
PM élevé

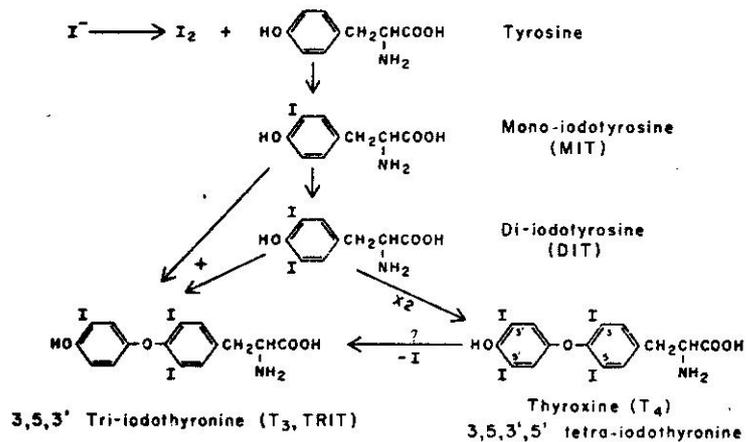
par hydrolyse → HT

2. Iodo tyrosines = inactifs

- monoiodotyronine (MIT)
- di iodo tyronine (DIT)

3. Iodo thyronines

- triiodotyronine (T₃)
- tétraiodothyronine (T₄)

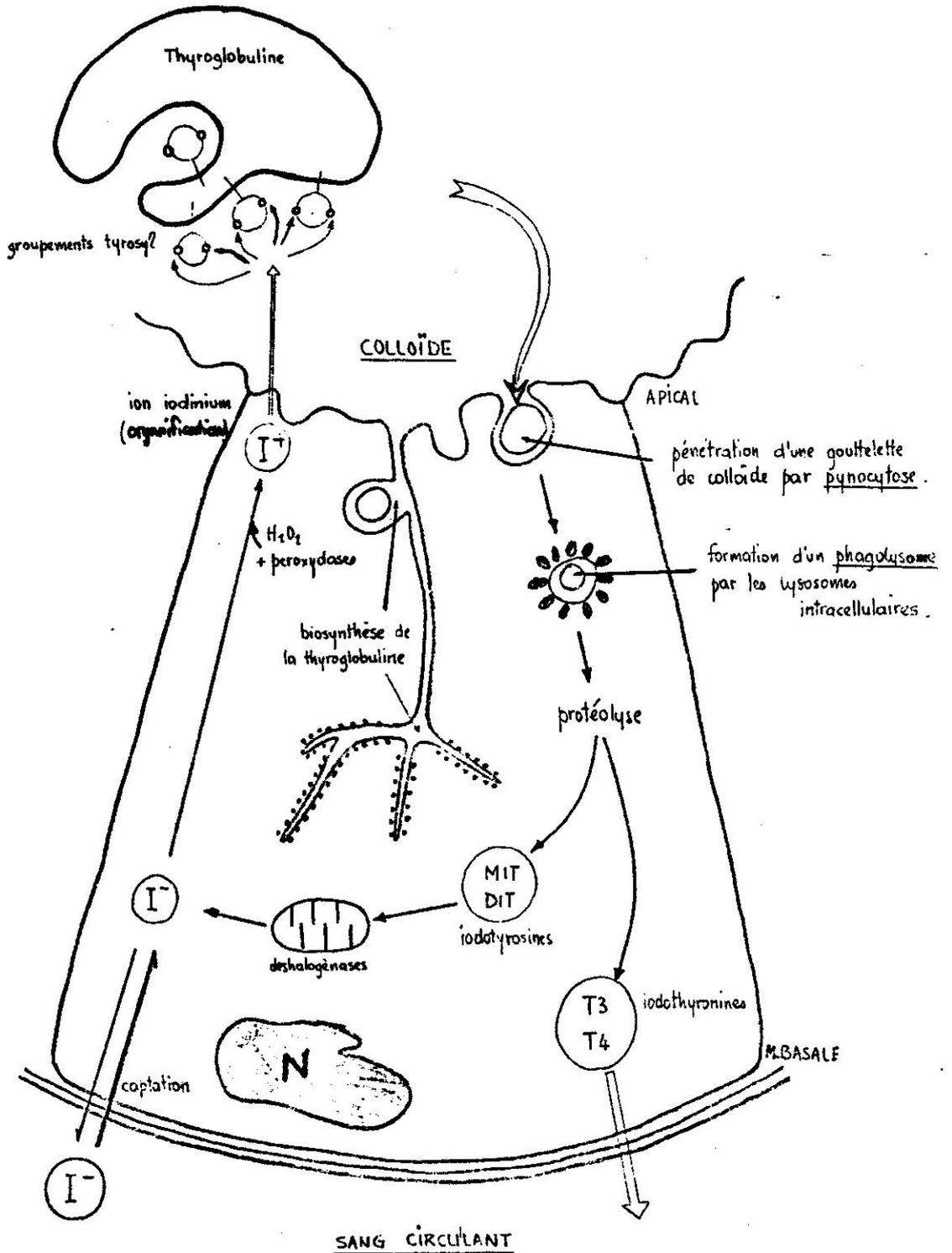


B - Biosynthèse

1. Thyroglobuline

2. T₃ et T₄ = 5 étapes

BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROÏDIENNES



C - Métabolisme

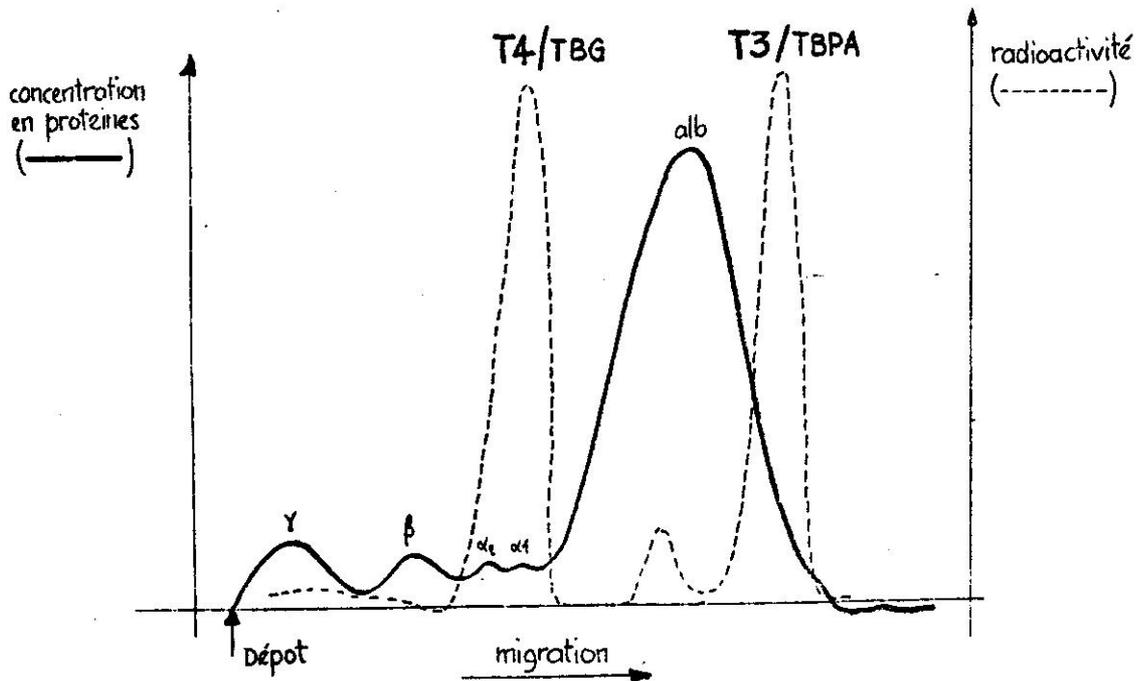
1. taux sécrété = $T_3 = 50 \mu\text{g}$; $T_4 = 600 \mu\text{g}/24 \text{ heures}$

2. transport plasmatique = liaison aux protéines

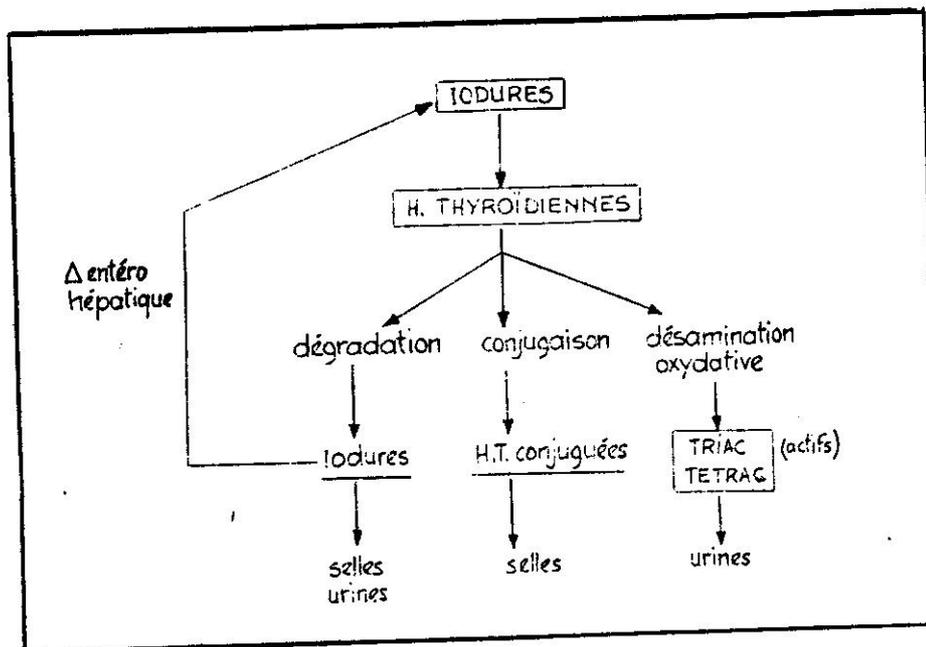
H + Pt H Pt

T_3 sur Triiodothyronine Binding Préalbumine = (TBPA)

T_4 sur Thyroxine Binding Globuline (TBG)



3. Dégradation - Elimination :



V - ACTION PHYSIOLOGIQUE DES H.T.

- A - Composés actifs : - T₃ T₄ = après temps de latence
 - TRIAC = action plus faible mais plus rapide
 TETRAC

à titre indicatif :

2. Relative potencies of thyroxine derivatives.* All of these compounds except o-thyroxine are probably formed in the body. Note that in each column the potency of the derivatives is stated relative to an arbitrary value of 100 for thyroxine.

Formula	Name	Synonyms	Relative Potency			
			131I	Goiter Prev.	BMR	Cholesterol Lowering
	L-3, 5, 3', 5'-Tetraiodothyronine	L-Thyroxine; T ₄	100	100	100	100
	o-3, 5, 3', 5'-Tetraiodothyronine	o-Thyroxine; o-T ₄	30	--	--	500
	L-3, 5, 3'-Triiodo-L-thyronine	Triiodo-L-thyronine; TIT, T ₃	300	800	800	--
	3, 3', 5'-Triiodo-L-thyronine (a, 4 tested)	Reverse T ₃	75	< 1	< 1	--
	3, 5, 3', 5'-Tetraiodothyropropionic acid	T ₄ PROP	50	14	6	--
	3, 5, 3'-Triiodo-thyropropionic acid	T ₃ PROP	60	28	10	--
	3, 5, 3', 5'-Tetraiodothyroacetic acid	TETRAC	75	63	9	250
	3, 5, 3'-Triiodo-thyroacetic acid	TRIAC	75	51	21	--

B - Action sur la croissance osseuse :

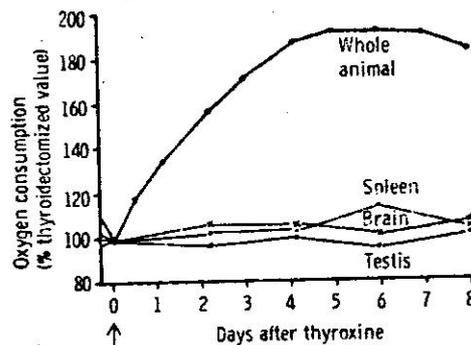
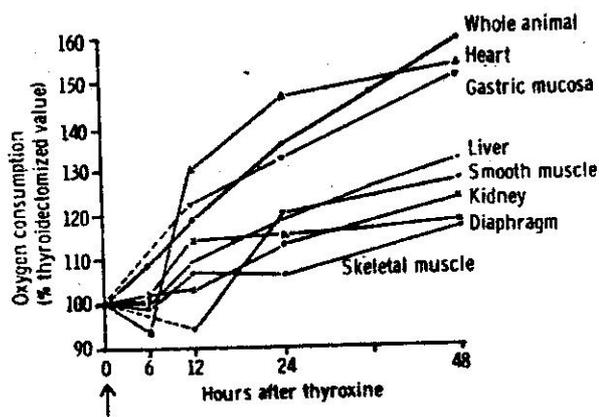
= ↑ croissance des os longs et maturation du cartilage de conjugaison

C - Actions métaboliques :

1. ↑ générale de tous les catabolismes

- mise en évidence = métabolisme de base ↑ ; poids ↓

- temps de latence :



Change in metabolism of various tissues of thyroïdectomized rats after the injection of a single dose of thyroxine. (Redrawn and reproduced, with permission, from Barker & Klitgaard: Metabolism of tissues excised from thyroxine-injected rats. Am.J. Physiol. 170: 81, 1952.)

2. Métabolisme des glucides : hyperglycémiant
3. Catabolisant protéique
4. Lipolytique (↓ cholestérol).

D - Actions végétatives :

- 1. coeur : travail ↑
- 2. stimule thermogénèse

E - Action sur le système nerveux central :

- chez nouveau né : maturation
- chez adulte : excitation

F - Potentialisation avec les catécholamines :

- G - Confirmation clinique :
- Adénome thyroïdien
 - maladie de Basedow

H - Mécanisme d'action = mal connu.

1. Origines du temps latence =
2. Existence de récepteurs nucléaires → induction de synthèse de différentes protéines (croissance...)
3. augmentation de l'activité respiratoire des mitochondries

VI - REGULATION DE LA SECRETION

A - Méthodes d'étude

B - Facteurs contrôlant la sécrétion

1. non spécifiques = croissance, puberté, froid
2. spécifiques = taux HT circulant

C - Mécanismes assurant la régulation :

1. Importance de l'anté-hypophyse

- hypophysectomie
- administration d'extraits antihypophysaires

2. La thyro-stimuline (TSH)

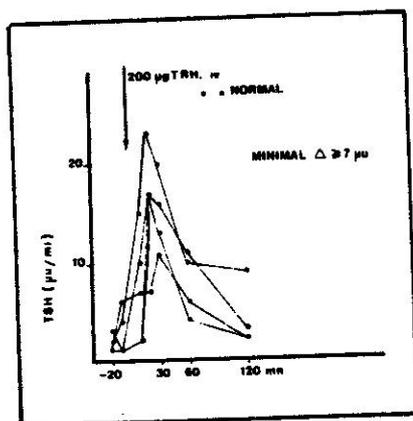
- nature = glyco protéine
- action = hypertrophie du corps thyroïde
 - ↑ la production d'HT
- mécanisme d'action
 - . récepteurs membranaires
 - . stimulation de l'adénylcyclase
 - . ↑ de la captation d'I⁻

3. Régulation de la sécrétion de TSH

- Facteurs . non spécifiques
- . spécifiques
- mécanismes =
 - . au niveau antéhypophysaire = sensibilité aux HT circulantes
 - . intervention de l'hypothalamus

Mise en évidence :

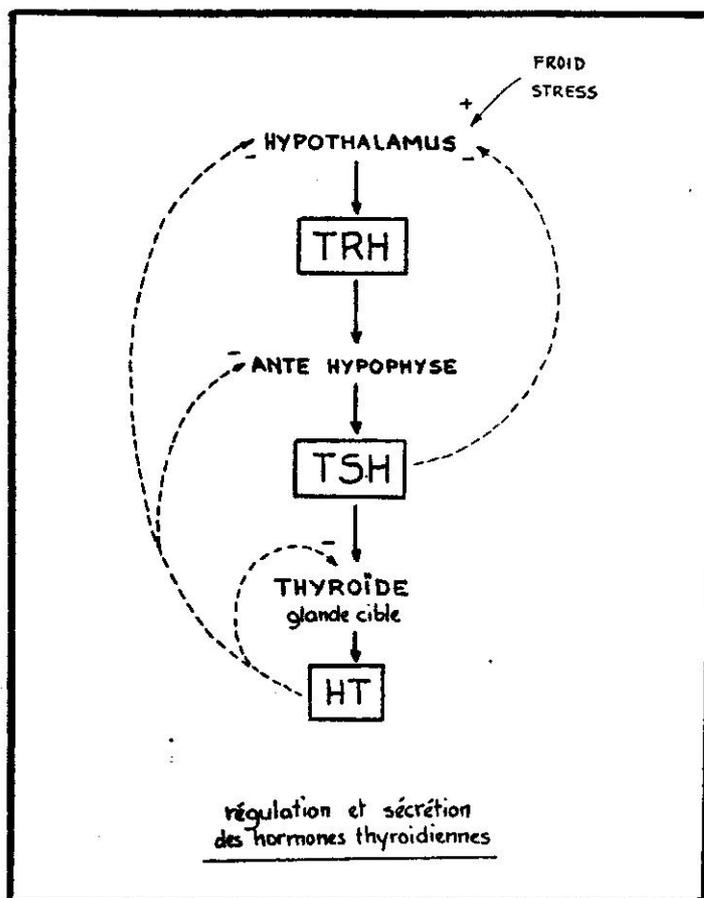
- section de la tige pituitaire
- stimulation de l'hypothalamus antérieur
- . Mécanisme d'intervention de l'hypothalamus :
 - = la thyroestimuline Releasing Hormone (TRH)
 - = nature : 3 AA
 - = stimule la production de TSH
- . régulation de la sécrétion de TRH
 - sensibilité aux facteurs non spécifiques
 - sensibilité aux . taux HT
 - . taux TSH



— Modification du taux circulant de TSH après injection de TRH chez les sujets normaux.

D - Conclusion :

Axe hypothalamo-hypophysaire contrôlant la thyroïde (glande cible)



VII - EXPLORATION DE LA FONCTION THYROÏDIENNE

A - Tests indirects :

- Cholestérol
- métabolisme de base
- réflexogramme achilleen

B - Tests semi-directs:

- dosage T₃, T₄, TSH

C - Tests directs :

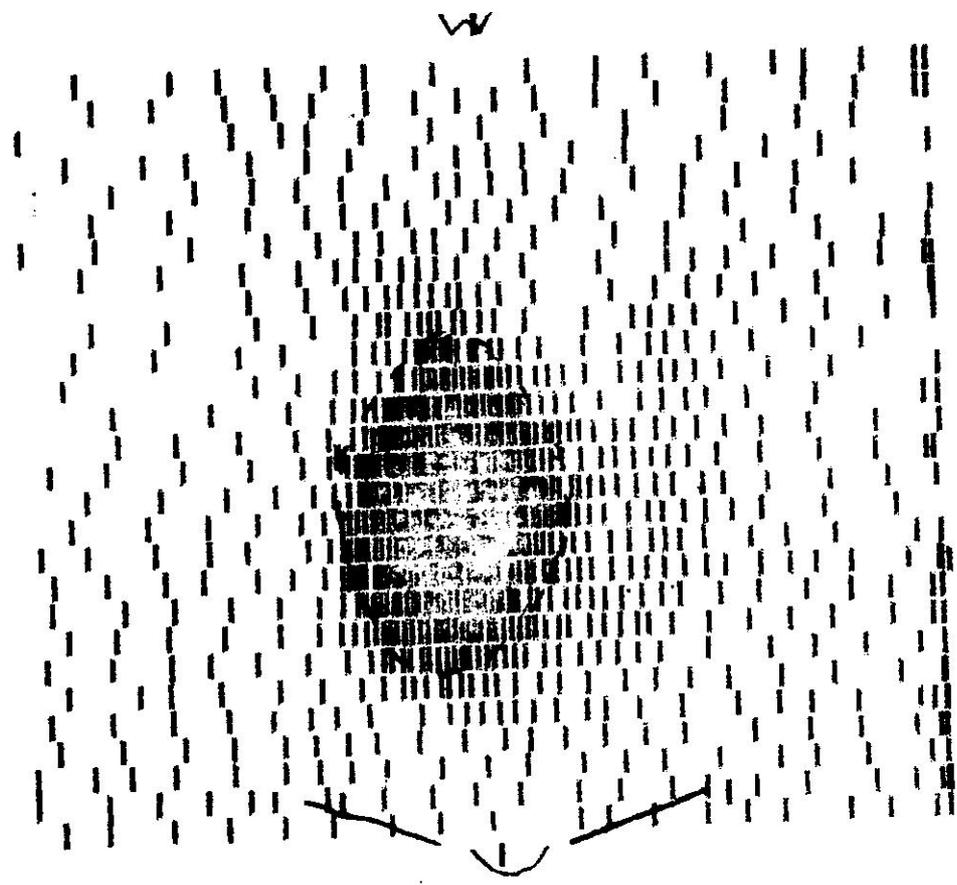
1. Scintigraphie et échotomographie.



- Image échotomographique de thyroïde normale.

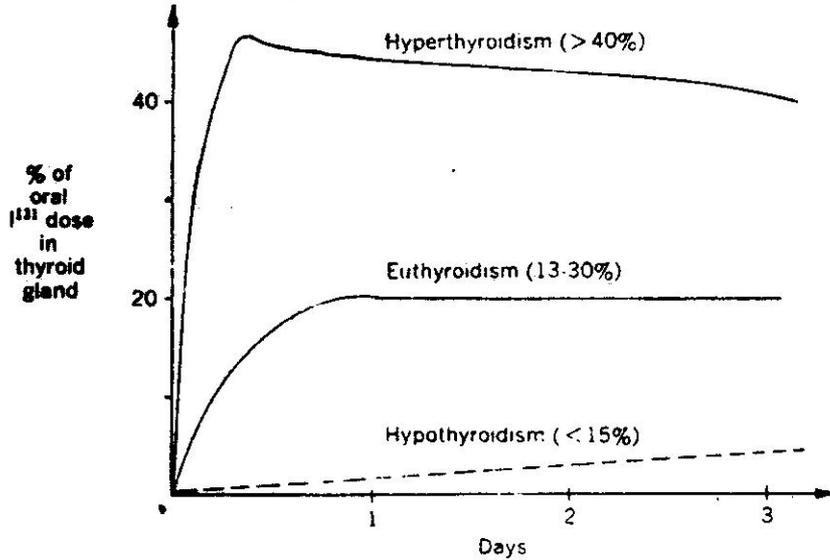


- Nodule liquidien (scintigraphie et échotomographie).



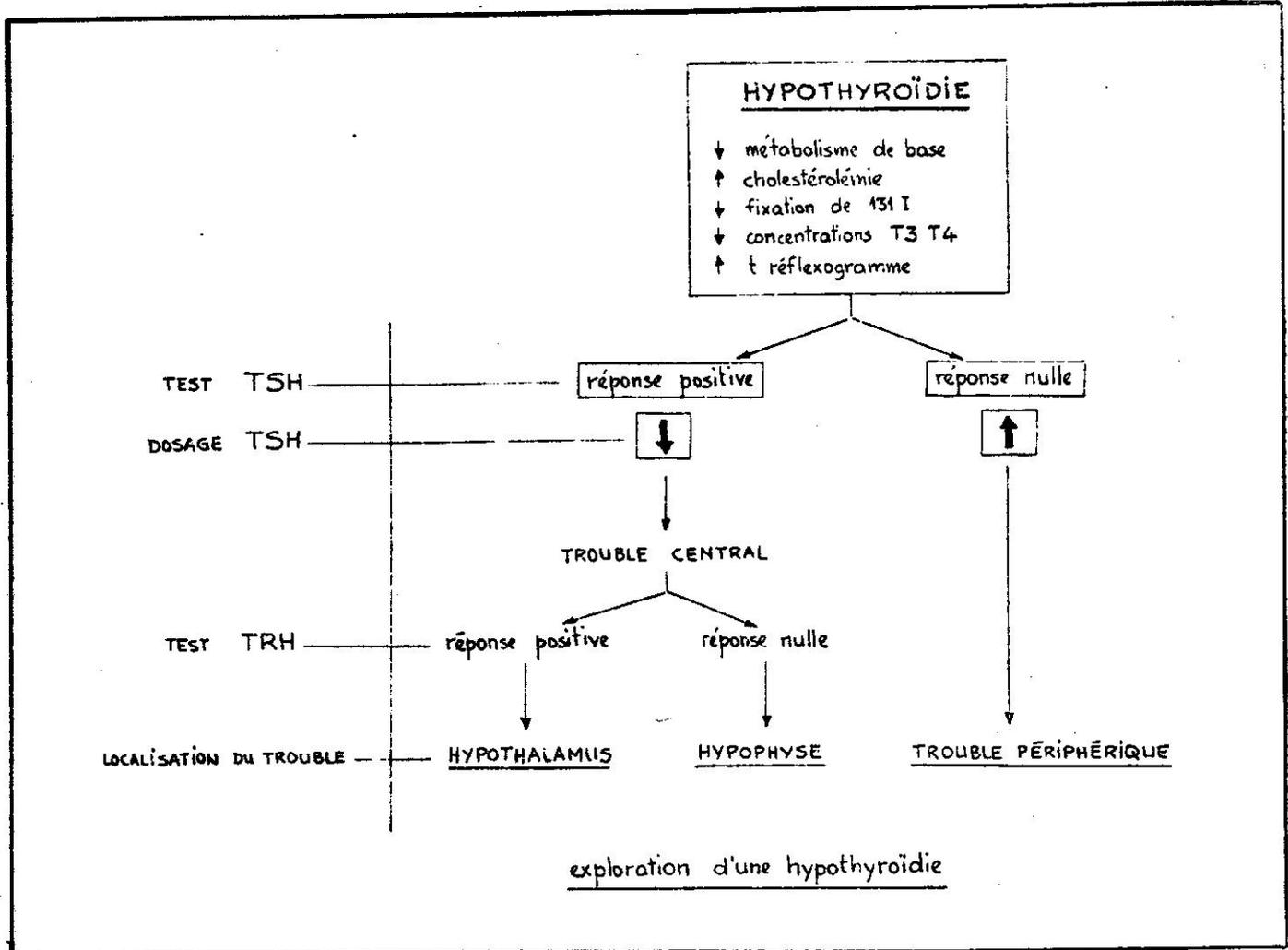
Adénome thyroïdien sécrétant = noter la disparition fonctionnelle du reste de la glande

2. Etude cinétique de la fixation thyroïdienne de ^{131}I .



Highly idealized graph depicting thyroidal uptake of ^{131}I in hypothyroidism, hyperthyroidism, and euthyroidism.

D - Exemple : Détermination de l'origine centrale (hypothalamus ou hypophyse) ou périphérique (glande thyroïde) d'une insuffisance thyroïdienne : utilité des tests dynamiques.



CONTROLE ENDOCRINIEN DU METABOLISME PHOSPHO CALCIQUE

I - METABOLISME DU CALCIUM

A) APPORT ALIMENTAIRE = 600 mg/24hrs.

B) ETAT - Calcémie = très stable 100 mg/l (5 mEq/l)

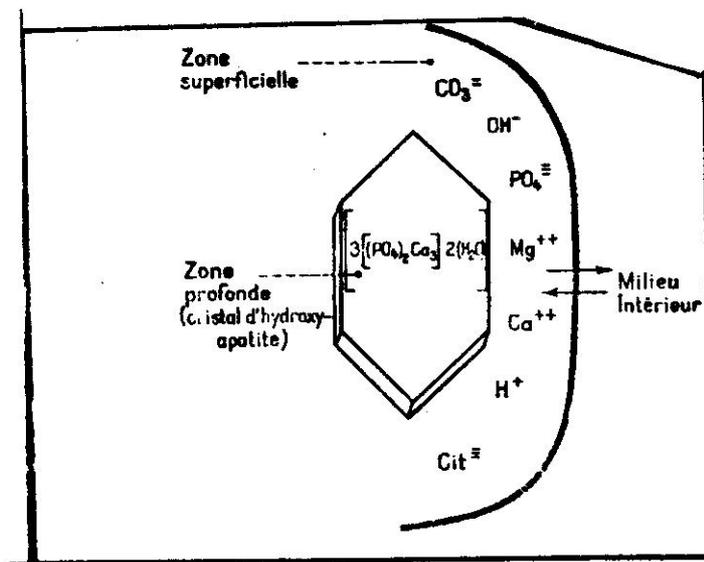
non ionisé inactif (50 %)

ionisé actif (50 %)

- réserve osseuse = énorme 1 Kg $(\text{PO}_4)_2\text{Ca}_3$

minéralise la trame de collagène

équilibre avec calcium circulant



C) ELIMINATION - rein 50 %

- foie 50 %

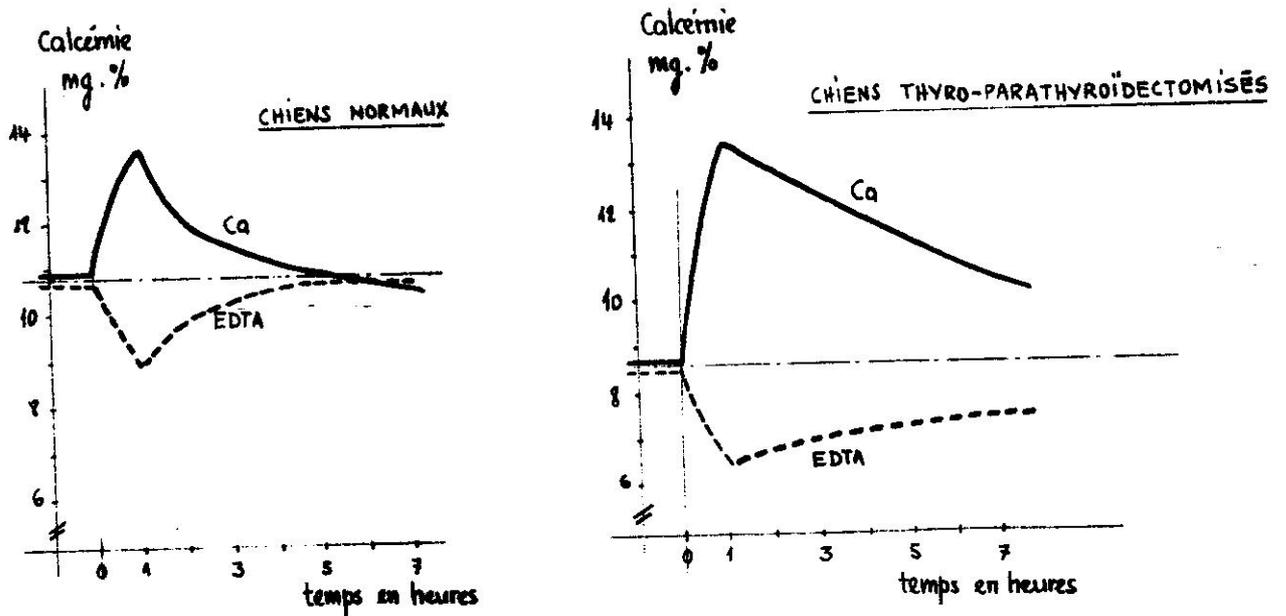
D) CONTROLE ENDOCRINIEN - Parathormone (P.T.H.)

- Calcitonine (C.T.)

- Vitamine D_3 active ($1.25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$)

II - ROLE DES GLANDES PARATHYROÏDES

A) MISE EN EVIDENCE DE L'EXISTENCE D'HORMONES HYPER- ET HYPOCALCEMIANTES



Sanderson 1961

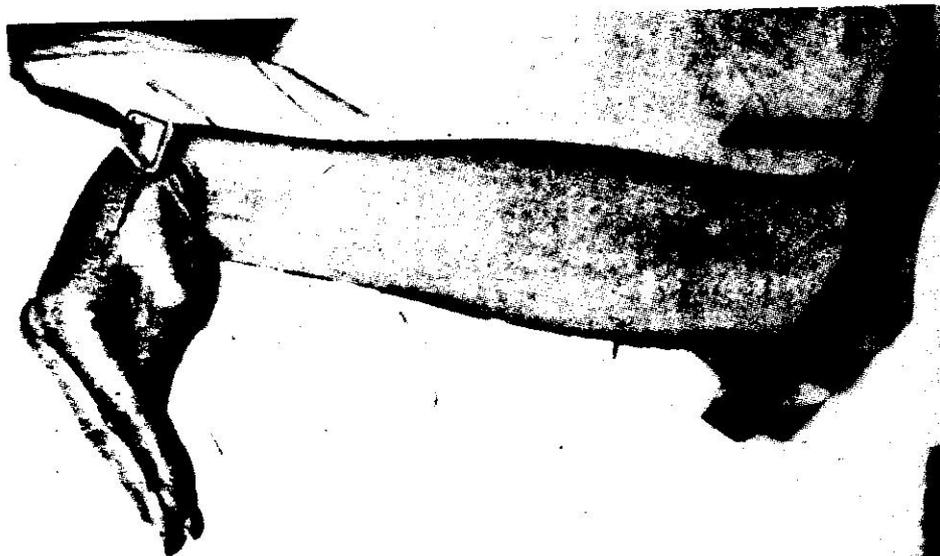
effet de la thyro parathyroïdectomie sur le contrôle de la calcémie.
hypercalcémie provoquée par injection de gluconate de calcium.
hypocalcémie par injection d'EDTA.

B) SUPPRESSION DE FONCTION : TETANIE

1. Signes cliniques : syndrome d'hyper excitabilité neuromusculaire.

a) Chien Thyroparathyroïdectomisé

b) Tétanie parathyréoprive chez l'Homme.



Signe de Trousseau : contracture des fléchisseurs de la main
secondaire à l'ischémie provoquée par la mise
en place d'un garot.

2. Signes biologiques :

- a) plasma : - HYPOCALCEMIE
- Hyperphosphorémie
- Alcalose

- b) urines : - Hypercalciurie
- Hypophosphaturie

3. Liens entre les troubles cliniques et biologiques :

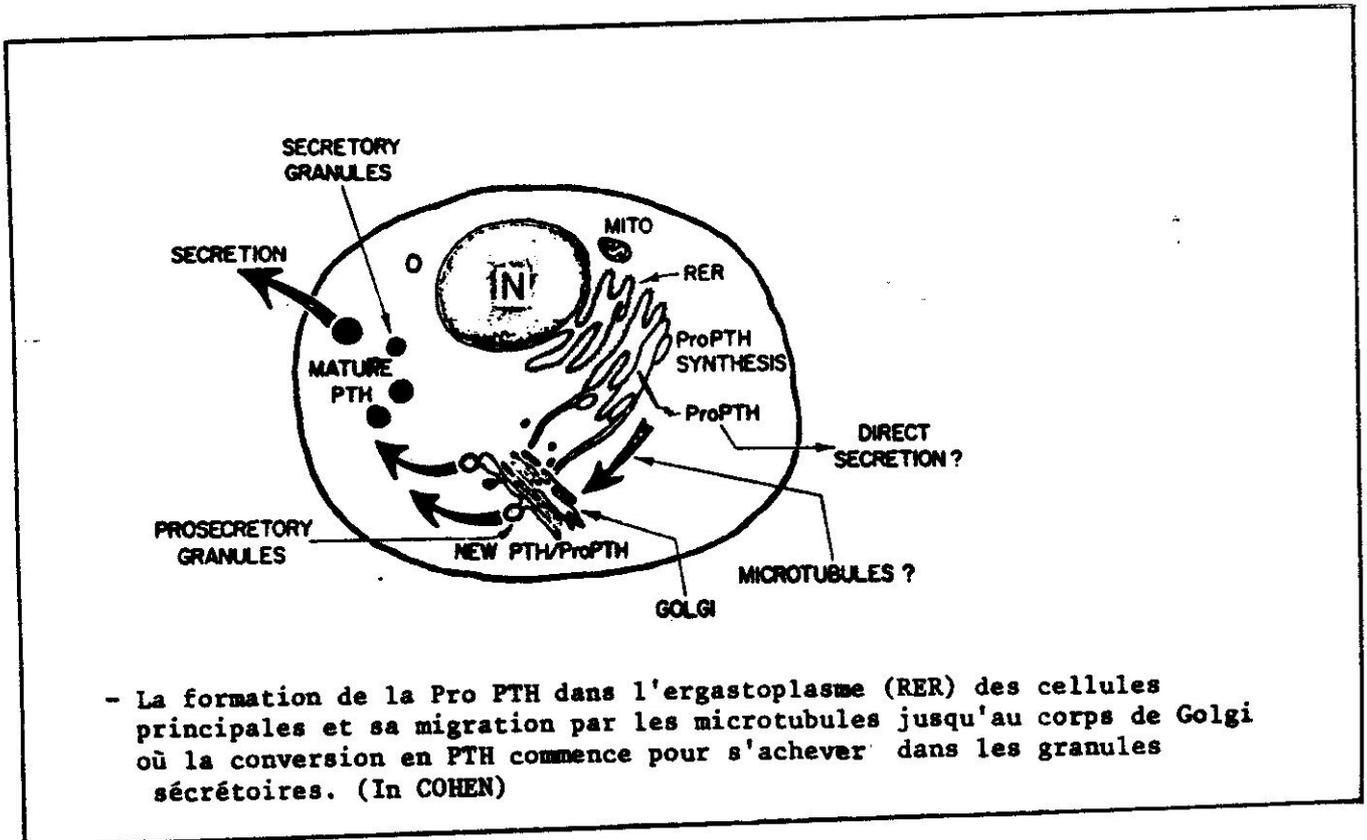
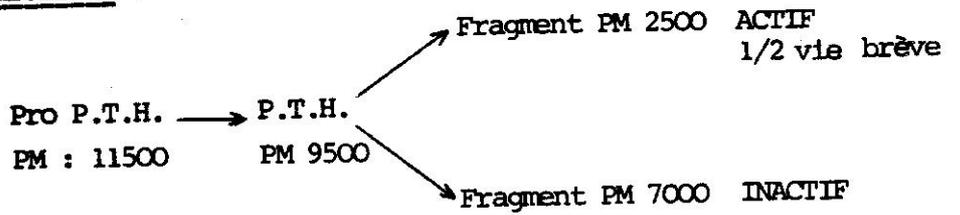
Mise en évidence du rôle fondamental de l'hypocalcémie.

C) LA P.T.H.

1. Nature :

- peptide de 84 AA - PM 9500
- Activité biologique maintenue dans le fragment 1-34.

2. Métabolisme :



2. Dosage radioimmunologique

3. Actions physiologiques

- a) Administration d'une forte dose chez animal normal
- b) Administration répétitive de doses plus faibles
 - hypercalcémie et hypophosphorémie
 - dépôts de calcium dans les viscères
 - décalcification osseuse



Néphrocalcinose intense.

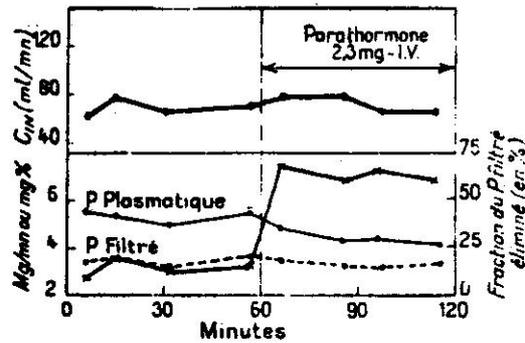
4. Lieu et mécanisme d'action de la P.T.H.

a) Au niveau de l'os :

- récepteurs membranaires
- \uparrow A.M.P.c et Ca^{++} libre intracellulaire
- transforme ostéocytes en ostéoclastes qui détruisent l'os \Rightarrow libération du Ca^{++} osseux.

b) Au niveau rénal :

- \downarrow Tm $\text{PO}_4 = \uparrow$ phosphaturie et \downarrow phosphatémie
- \uparrow légère du Tm Ca



— Effet de la parathormone sur le rein chez l'Homme (enfant hypoparathyroïdien).

De haut en bas :

- Clearance de l'inuline (en ml/min).
 - Phosphorémie (en mg p. 100).
 - Débit de la filtration glomérulaire du phosphore (en mg/min).
 - X—X— Fraction du phosphore filtré qui est éliminé par les urines (en p. 100).
- (D'après RASMUSSEN, 1961.)

On remarque que la parathormone ne modifie pas la filtration glomérulaire, mais elle diminue la phosphorémie parce qu'augmente la phosphaturie. Cette dernière action est due à une augmentation très importante de la fraction du phosphore filtré qui est éliminé par les urines. Noter également la rapidité d'action de la parathormone.

c) Au niveau intestinal : sans action.

5. Régulation de la sécrétion de la P.T.H.

a) Calcémie : ↓ P.T.H.

b) Vitamine D₃ active : ↓ transformation Pro P.T.H. → P.T.H.

D) CONCLUSION

Rôle majeur des parathyroïdes grâce à une P.T.H. puissamment HYPERCALCEMIANTE.

III - LA THYROCALCITONINE

A) MISE EN EVIDENCE

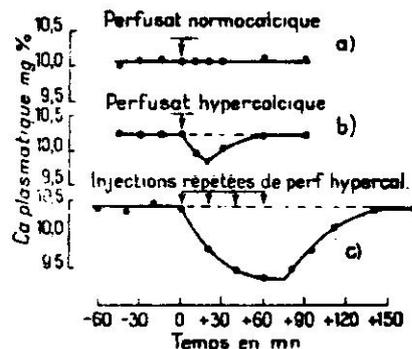
1. Expérience de thyroparathyroïdectomie

2. Perfusion d'un appareil thyroparathyroïdien isolé.

Effet, sur la calcémie d'un chien, de l'injection intraveineuse de plasma provenant d'un sang ayant servi à perfuser l'appareil thyro-parathyroïdien d'un autre animal.

- a) Le sang utilisé pour la perfusion est normocalcémique (6 chiens).
- b) Le sang utilisé pour la perfusion est hypercalcémique (12 chiens).

c) Injections intraveineuses répétées, à un chien, de 50 ml de plasma provenant d'un sang hypercalcémique ayant au préalable perfusé l'appareil thyro-parathyroïdien.



B) ORIGINE CELLULAIRE

- cellules claires des follicules thyroïdiens
- carcinome médullaire de la thyroïde

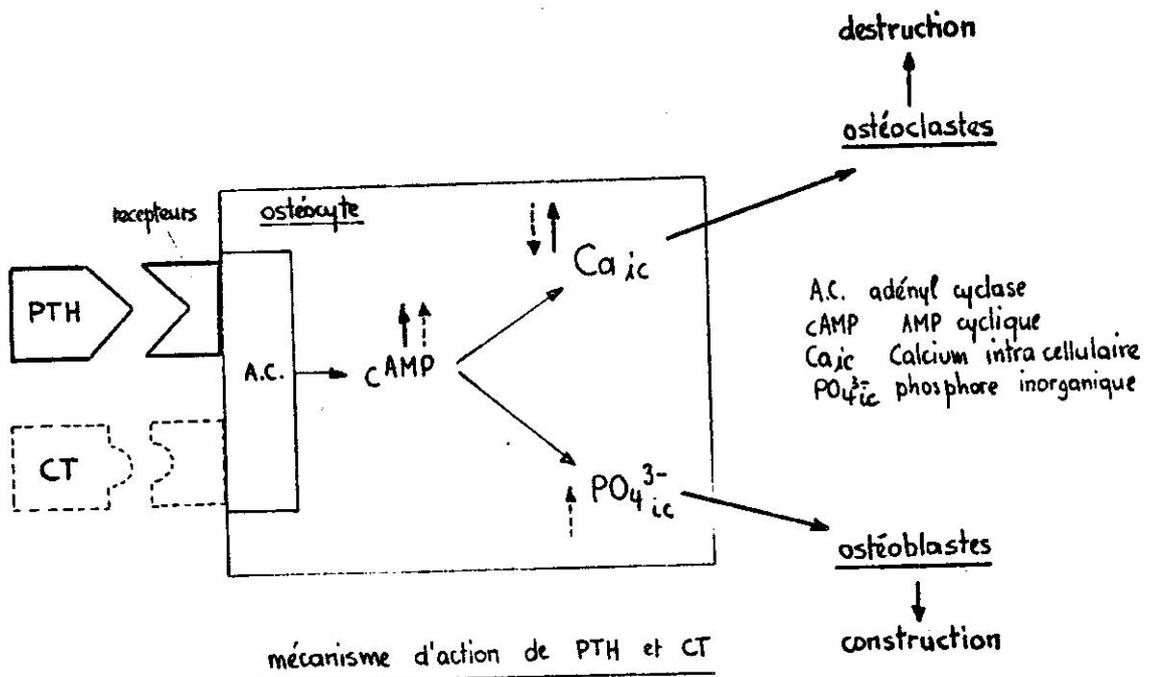
C) NATURE

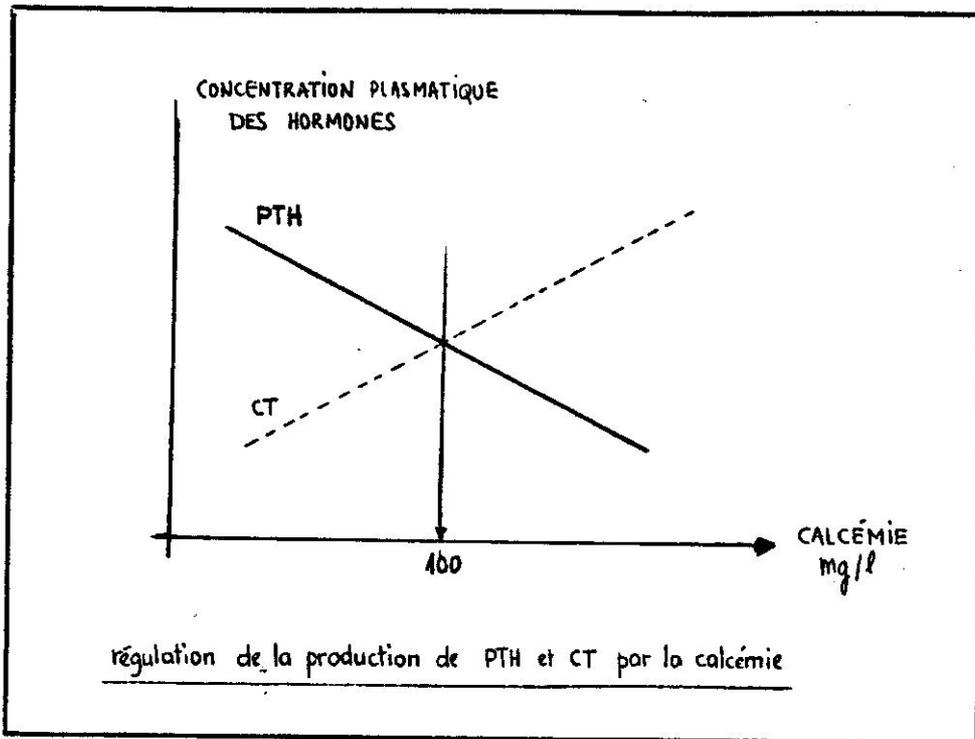
- Peptide 32 AA
- Dosage radioimmunologique

D) ACTIONS PHYSIOLOGIQUES : Rapidement HYPOCALCEMIANTE

1. Au niveau de l'os

- Récepteurs membranaires
- ↑ A.M.P.c et PO_4 intracellulaires
- Transformation ostéocyte → ostéoclaste → fixation du Ca^{++} sur l'os.





IV - LA VITAMINE D3

A) STRUCTURE ET METABOLISME

1. La vitamine D3

- cholécalciférol - stéroïde - Inactive

2. Origine :

a) Apport alimentaire faible

LES SOURCES DE VITAMINE D

PHOTOSYNTHESE	Variable 50 à 1 000 U.I./jour
ALIMENTATION	U.I. pour 100g
Lait de femme	0,40 à 10
Lait de vache d'été	3 à 8
Lait de vache d'hiver	0 à 1
Fromages	10
Beurre d'été	50 à 100
Foie	180 à 200
Œuf jaune	200 à 500
Huile de foie de morue	10 000 à 20 000
BESOINS	400 à 800

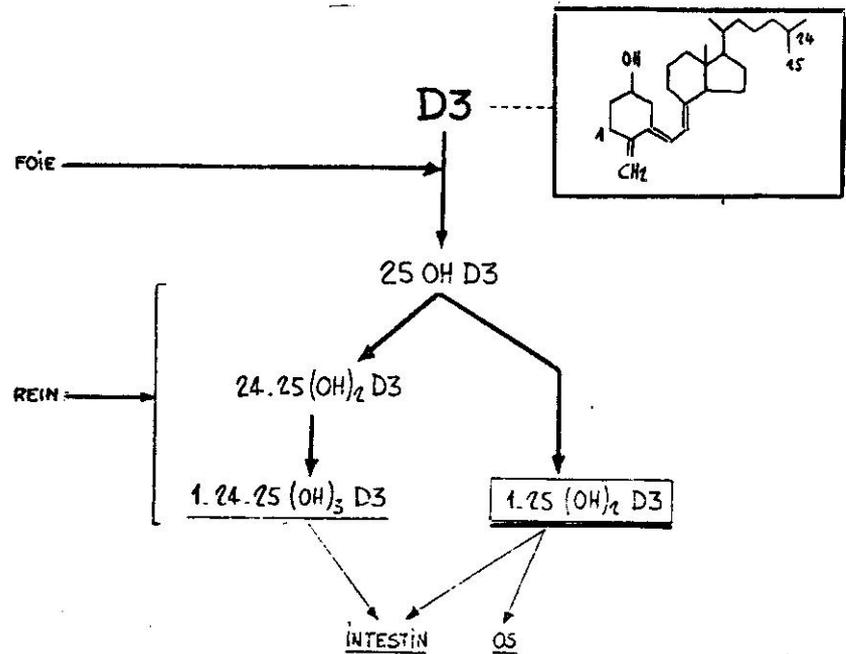
b) Synthèse au niveau cutané en présence U.V.

c) Surdosages dangereux

d) Carence : - rachitisme chez l'enfant

- ostéomalacie chez l'adulte

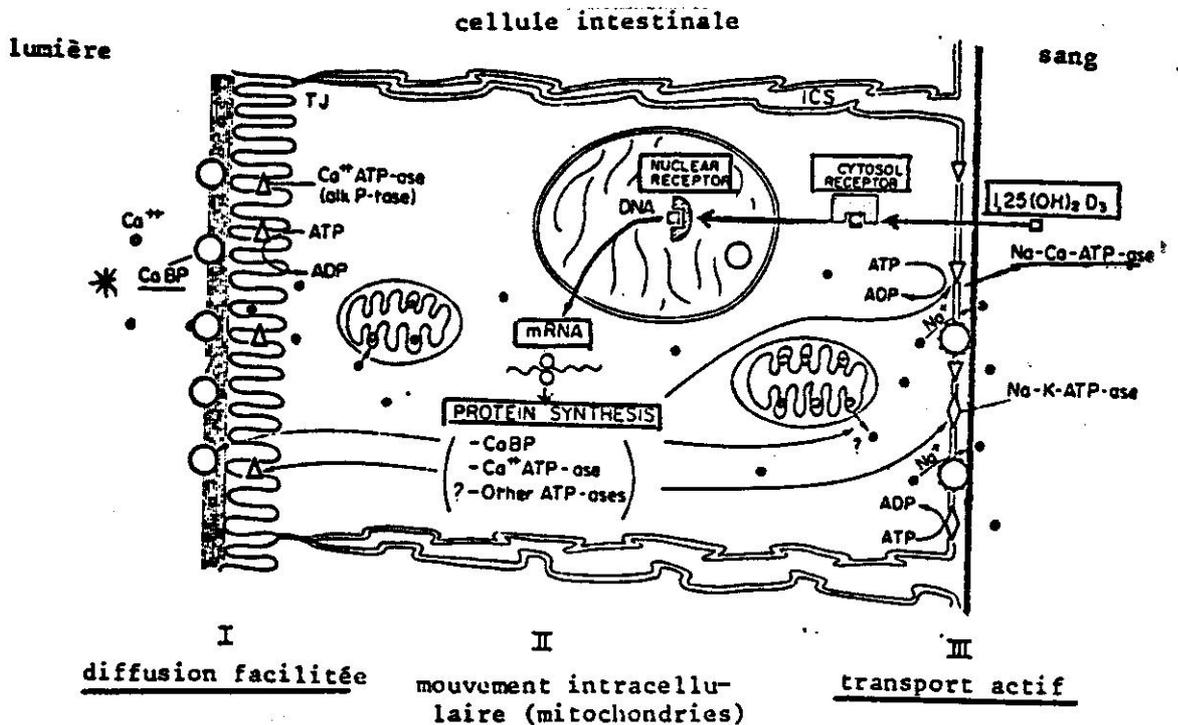
3. Activation : hydroxylation



4. Dosage radio compétition vis à vis de récepteurs cytosoliques

B) ACTION DE LA 1.25 (OH)₂ D₃

1. Intestin :
- ↑ absorption du Ca⁺⁺
 - récepteurs cytosoliques et nucléaires
 - synthèse de Calcium Binding Protein (CaBP)



2. Rein : - \uparrow ImPO_4
3. Os : Favorise la calcification
 - a) stimule la libération de Ca^{++} due à P.T.H. \rightarrow HYPERCALCEMIE.
 - b) Comme \uparrow phosphatémie, stimule la production d'ostéoblastes et la reconstitution de l'os.
4. Inhibe la transformation Prop.T.H. - P.T.H.
5. Conclusion :

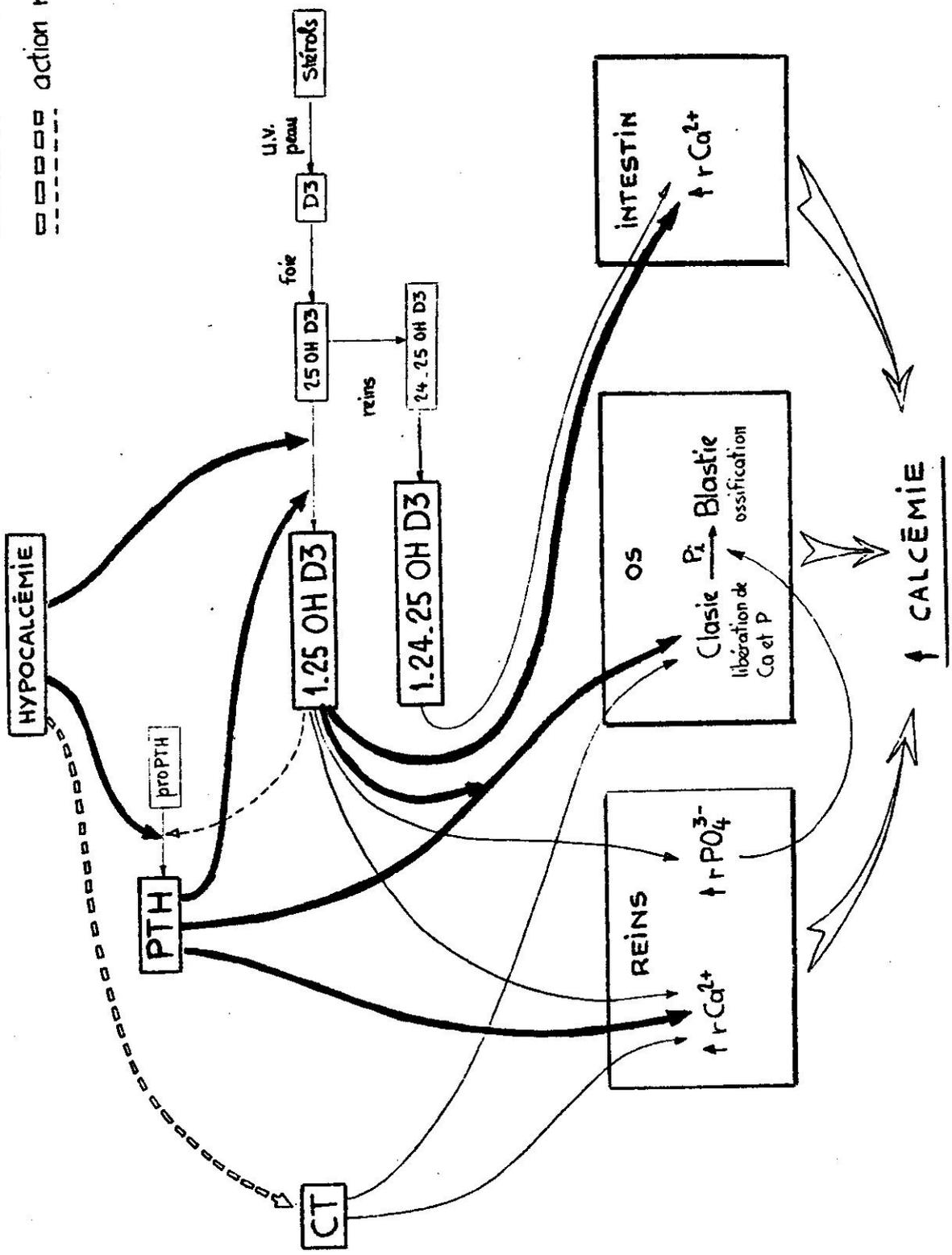
La vitamine D_3 active a pour but de maintenir une calcémie et une phosphorémie suffisante pour assurer une minéralisation correcte de l'os.

C) REGULATION DE LA SECRETION

1. P.T.H. = véritable stimuline de la production de vitamine D_3 active.
2. Calcémie:
 - directement : $\text{si} \downarrow \rightarrow$ stimule production D_3 active
 - indirectement : par le biais de \uparrow de P.T.H.

V - RESUME DU CONTROLE ENDOCRINIEN DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

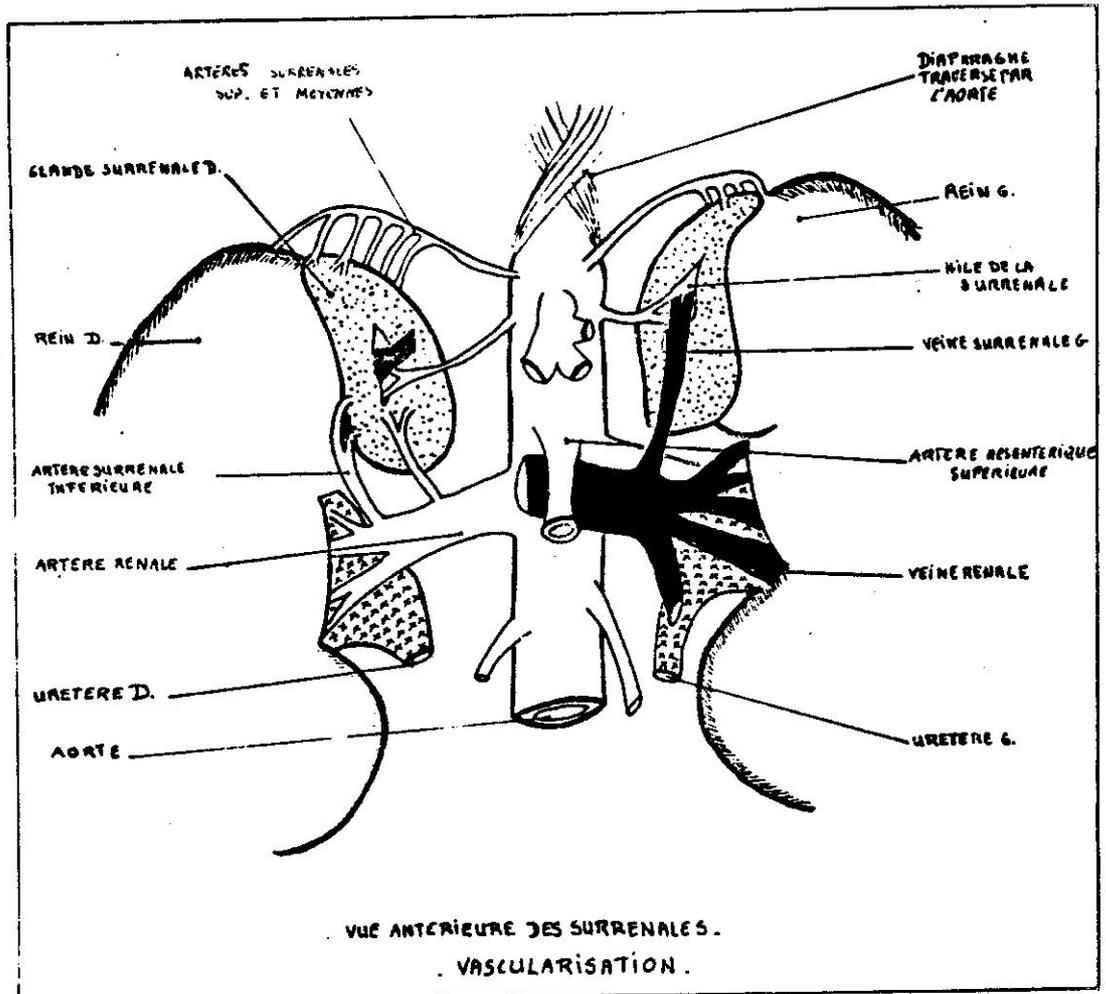
—— action positive
- - - - action négative



CORTICO SURRENALES (C.S.R.)

I - GENERALITES

A) MORPHOLOGIE MACROSCOPIQUE



B) MORPHOLOGIE MICROSCOPIQUE

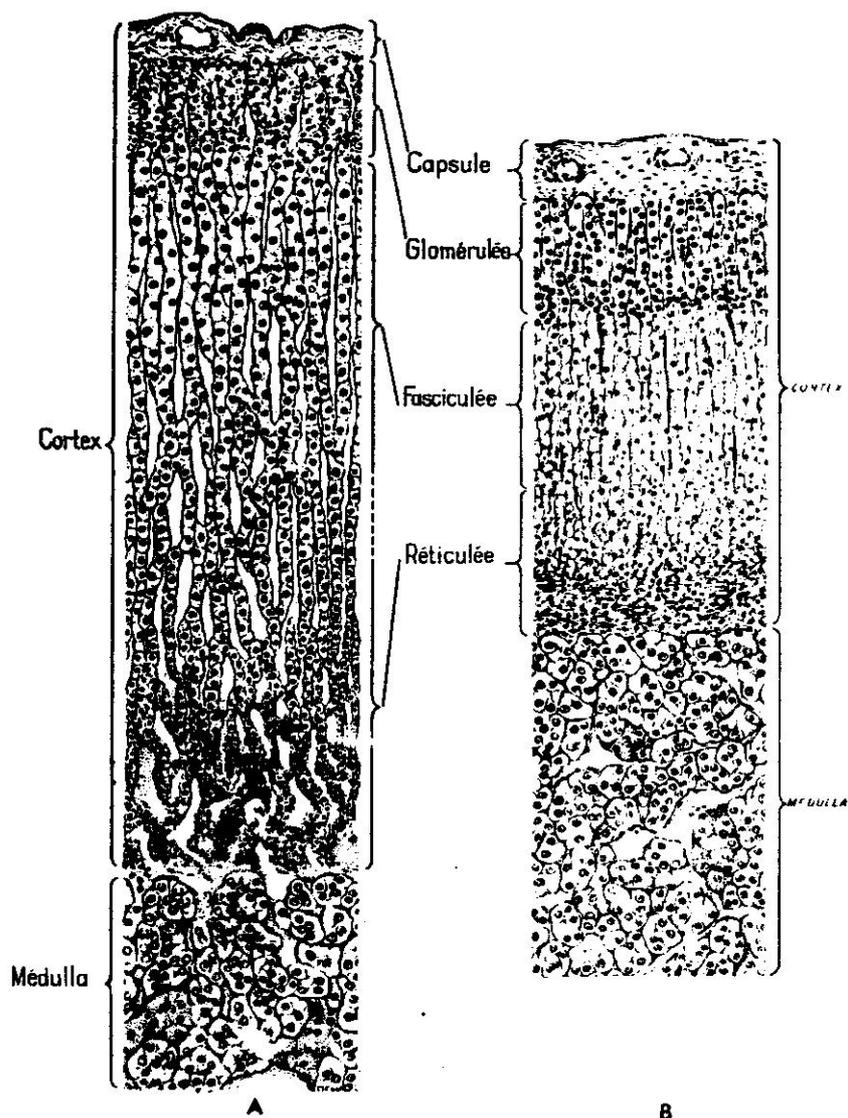
1. Examen direct :

C.S.R. représentant 4/5 de la glande

2. Existence de 3 zones :

De l'extérieur vers l'intérieur :

- zone glomérulée
- zone fasciculée
- zone réticulée



- Coupes identiques et à la même échelle de surrénales normales (A) et après hypophyséctomie (B) chez le Rat. - L'activité fonctionnelle des corticosurrénales étant liée à la sécrétion d'ACTH, l'ablation de l'hypophyse entraîne une importante diminution de volume du cortex, alors que la médulosurrénale n'est pas touchée.

C) EMBRYOLOGIE

Communauté avec les organes sexuels.

II - SUPPRESSION DE LA FONCTION CORTICOSURRENALIENNE

A) METHODES EXPERIMENTALES

1. Chirurgicale
2. Immunologique
3. Chimique : inhibiteurs de synthèse

B) RESULTATS : L'INSUFFISANCE SURRENALIENNE CHRONIQUE

1. Troubles cliniques :

- Description
- Evolution vers le DC par hypotension et collapsus cardiovasculaire
- Facteurs modifiant l'évolution

2. Troubles biologiques

a) Hydrominéreaux

- sang : hyponatrémie ; hyperkaliémie
- urines : ↑ natriurèse et ↓ kaliurèse

⇒ FUIITE RENALE DE NA ⇒ HYPOVOLEMIE ⇒

HYPOTENSION + CONSERVATION DU K.

b) métaboliques

- Hypoglycémie
- Bilan azoté négatif.

C) INSUFFISANCE SURRENALIENNE CHEZ L'HOMME

- Maladie bronzée d'Addison.

III - RESTITUTION DE FONCTION : LES HORMONES CORTICOSURRENALIENNES

A) INTRODUCTION :

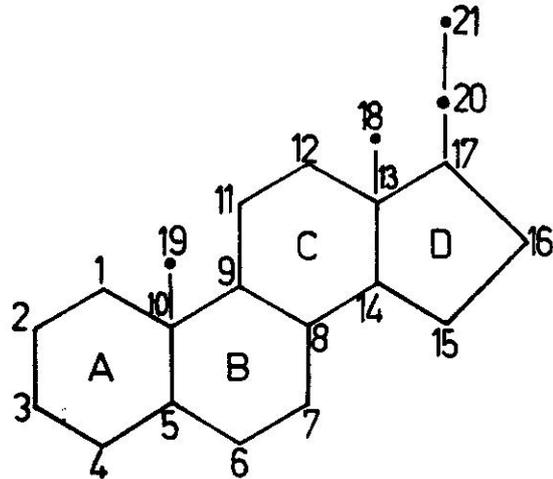
3 types d'actions hormonales préférentielles.

1. Glucocorticoïdes : type CORTISOL

2. Minéralocorticoïdes : type ALDOSTERONE

3. Hormones sexuelles d'origine surrénalienne : type TESTOSTERONE
OESTRADIOL

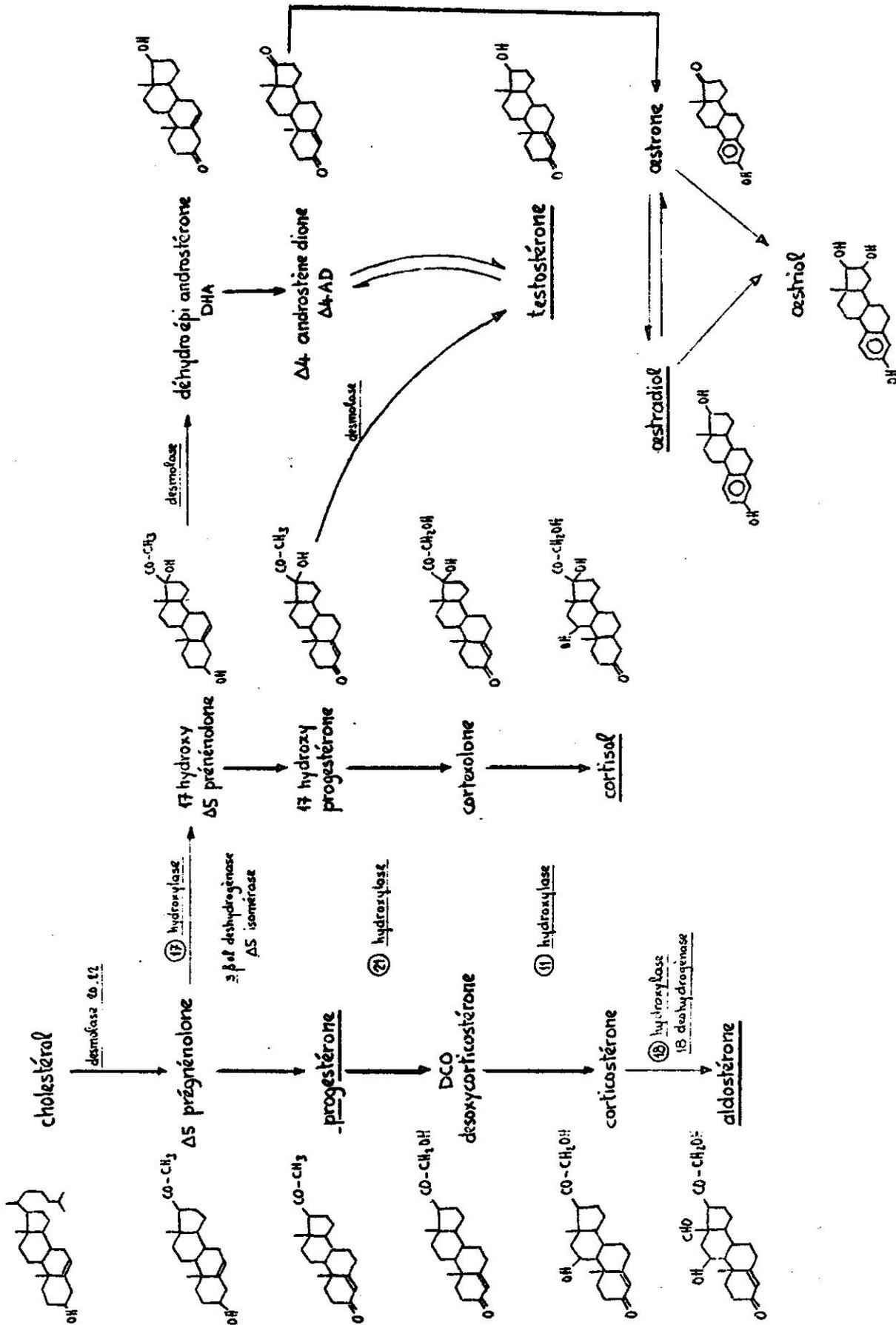
B) STRUCTURE : STEROIDES



Base : noyau du perhydro cyclo pentane phénanthrène (21 C)

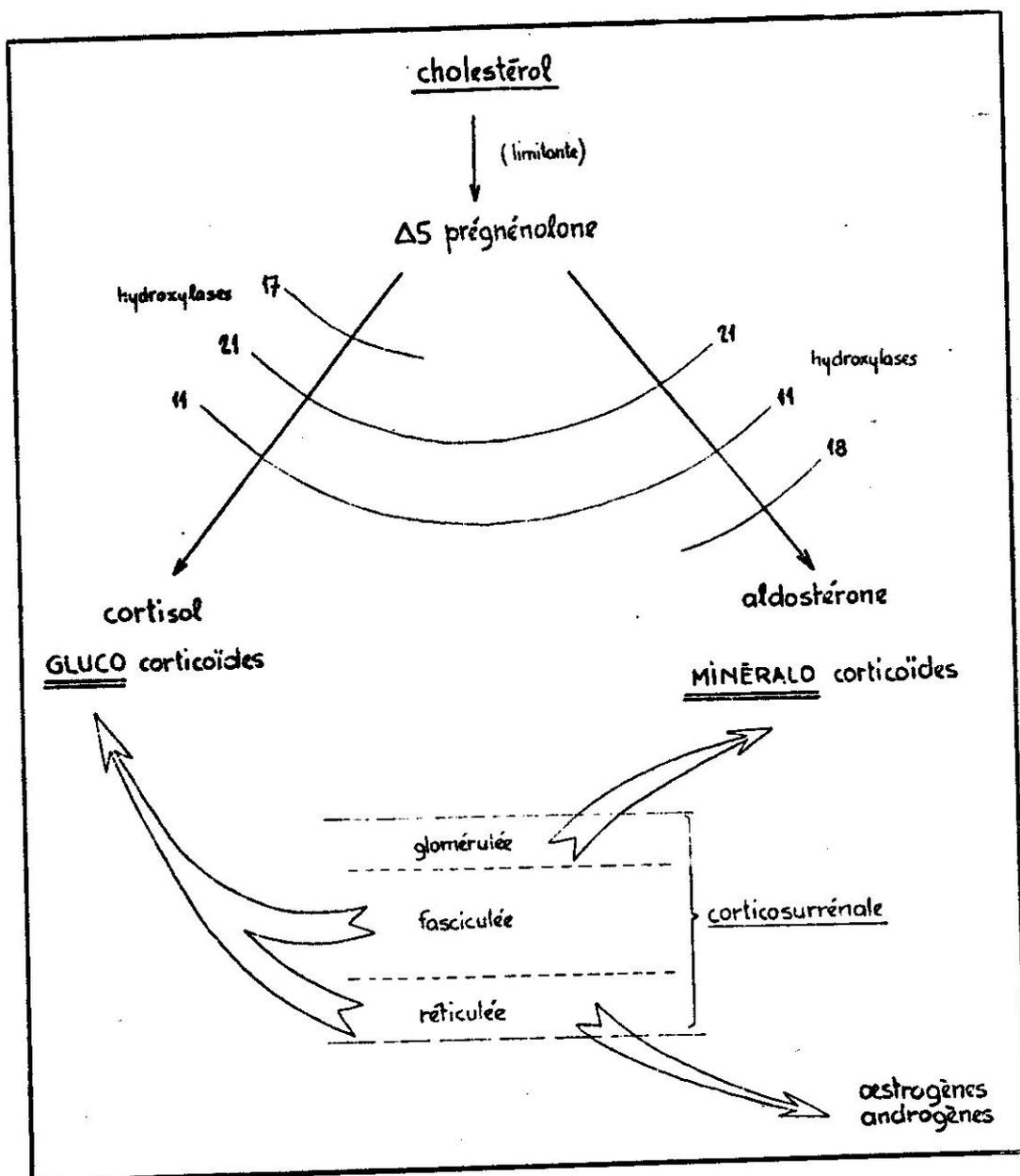
C) BIOSYNTHESE

1. Départ : cholestérol provenant à 80 % du plasma (27 l)
2. Première étape commune à travers les stéroïdes : formation de la $\Delta 5$ prégnénolone (21 C)
3. Etapas ultérieures variables (cf. schéma)



4. Points importants

- Première étape est limitante
- Rôle essentiel de la chronologie des hydroxylations
- Localisation cellulaire des hydroxylases et donc de la synthèse des hormones.



- Existence : - d'inhibiteurs pharmacologiques de la biosynthèse
- de déficits enzymatiques congénitaux : le plus fréquent: déficit en 21 hydroxylase : pseudo hémaphrodisme chez la fille ou pseudo puberté précoce chez le garçon associé ou non à un syndrome de perte de sel.

D) DONNEES GENERALES SUR LE METABOLISME DES HORMONES STEROIDES

1. Formes circulantes : libre et liée en équilibre
2. Fixation sur récepteurs cytosoliques puis nucléaires
3. Catabolisme : hépatique essentiellement
 - a) Inactivation :
 - hydrogénation
 - oxydation
 - b) Conjugaison:
 - ↑ de l'hydrosolubilité et donc l'élimination
4. Elimination : rénale surtout

E) MOYENS D'ETUDE

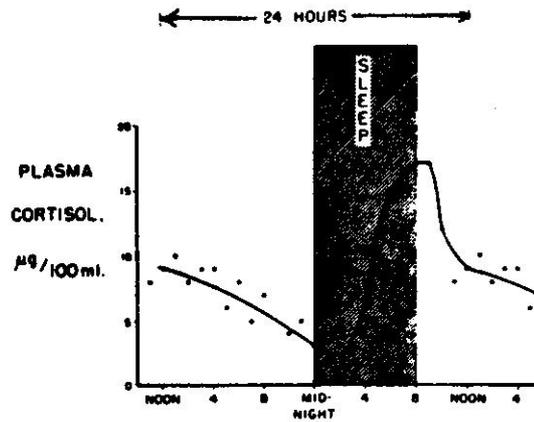
1. Dosage dans les urines de 24 heures
2. Dosage dans le plasma
3. Détermination du taux de sécrétion

IV - LES GLUCOCORTICOIDES : LE CORTISOL

A) METABOLISME

1. Biosynthèse :
 - hydroxylation en 17, 21 et 11

- 20 à 30 mg/24 heures
- cycle nycthéral mis en évidence par le dosage du cortisol plasmatique



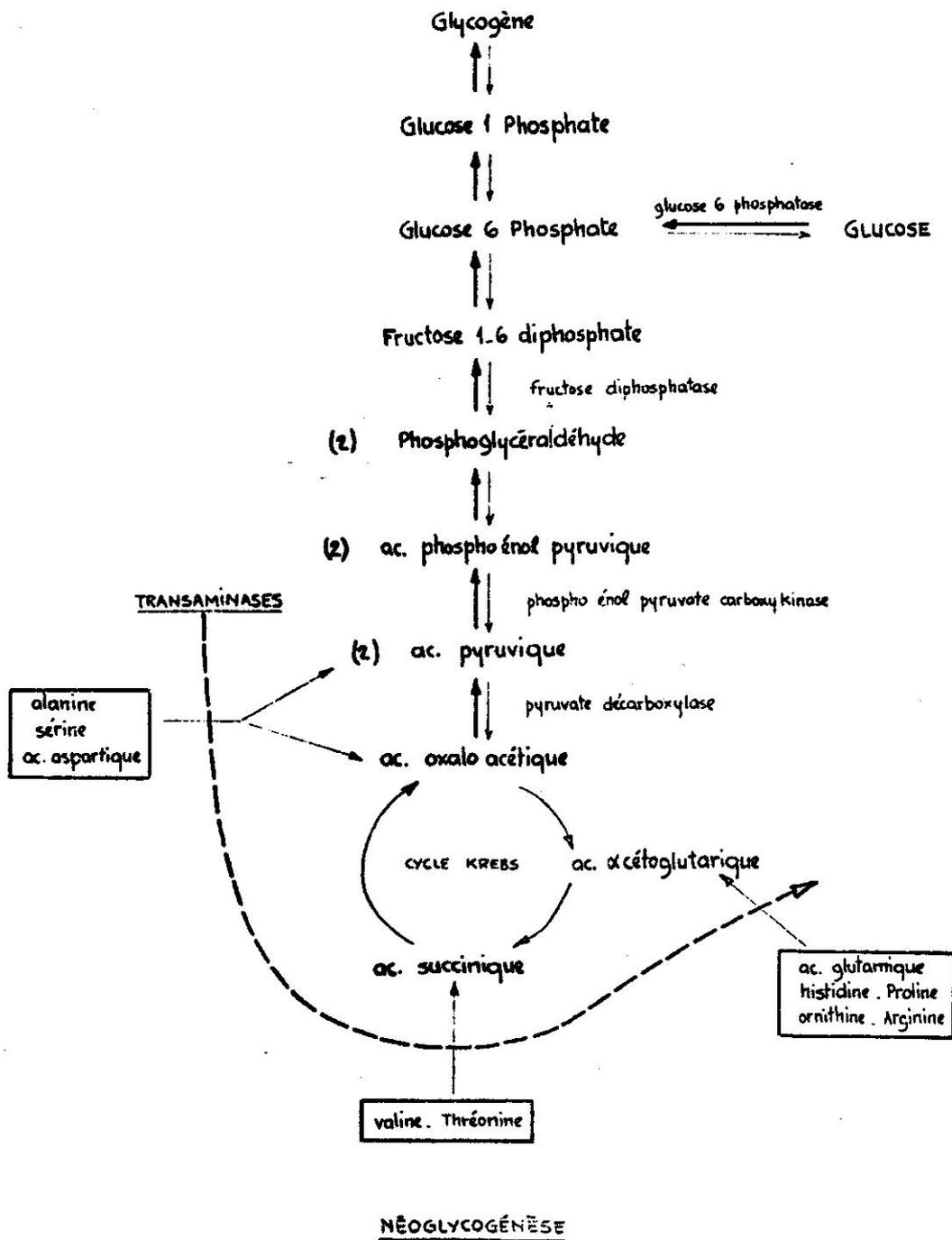
Diurnal variation in plasma cortisol (free and protein-bound) in normal humans.

- 2. Circulation : 97 % lié spécifiquement à la Transcortine
(Cortisol Binding Globuline)

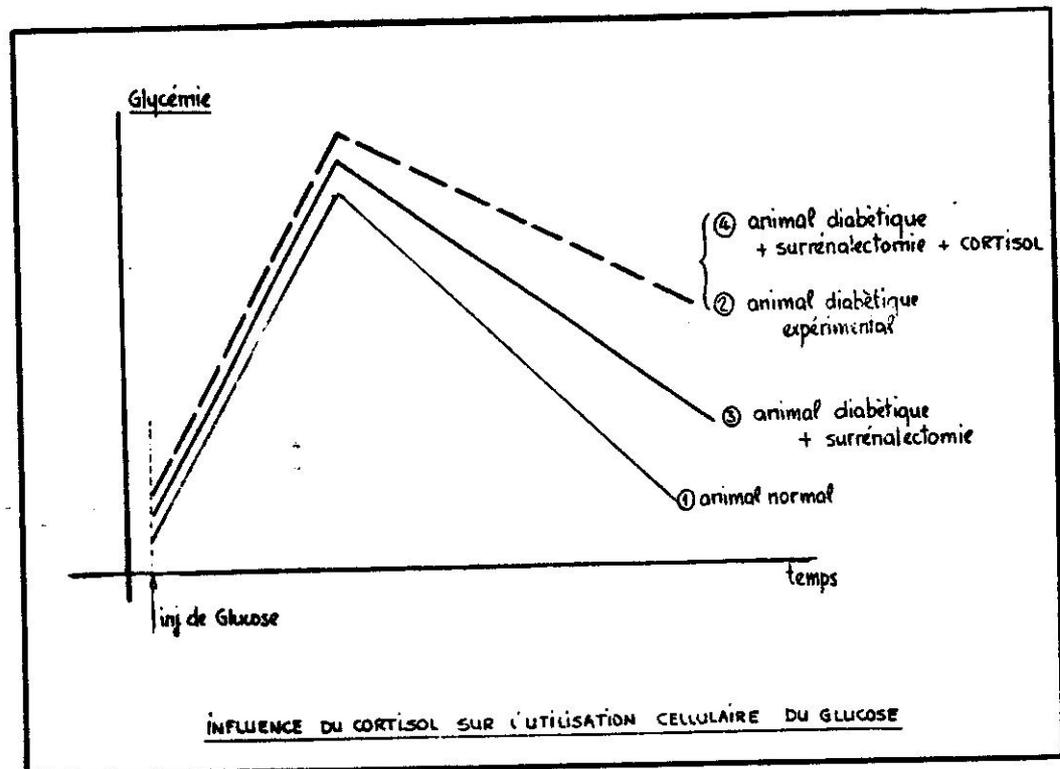
B) ACTIONS PHYSIOLOGIQUES

1. Action sur le métabolisme des glucides

- Hyperglycémiant (d'où contre indication des glucocorticoïdes chez des diabétiques)
- favorise la production de glycogène dans le foie
 - ↑ glycogénogenèse
 - ↑ néoglycogénogenèse



↓ utilisation cellulaire du glucose



2. Action sur le métabolisme des protéines

- ↑ catabolisme

- tissus principalement sensibles à cette action :

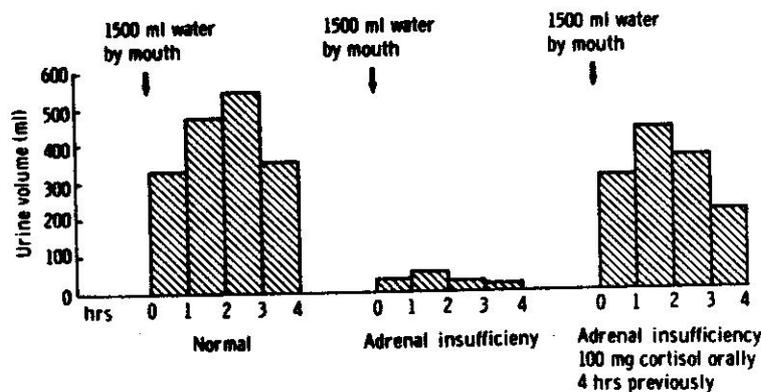
- . os (ostéoporose)
- . muscle (amyotrophie)
- . tissu lymphoïde (immunodépression)
- . muqueuse gastrique (contre indication chez ulcéreux).

3. Action sur le métabolisme des lipides : complexe

4. Action sur le métabolisme hydrominéral

- a) comme les minéralocorticoïdes mais à un beaucoup plus faible degré : rétention hydrosodée
- b) action sur la vitesse d'élimination rénale de l'eau

= lutte contre l'opsiurie



Response to a 1500 ml water load in a normal subject and a patient with adrenal insufficiency before and after cortisol treatment.

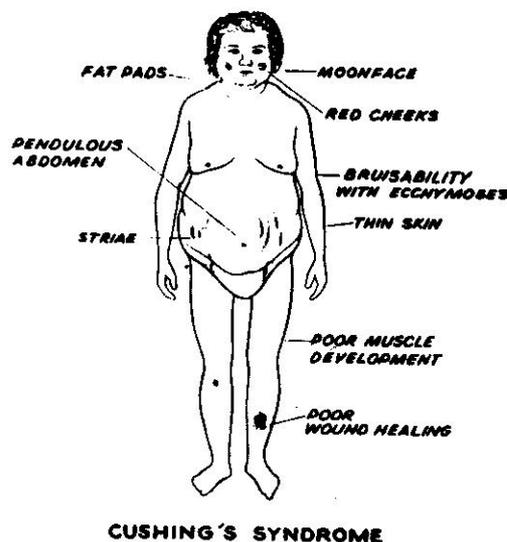
5. Action antiinflammatoire : très recherchée en thérapeutique

- marquée pour certains dérivés de synthèse
- mécanisme :
 - . stabilisation des lysosomes
 - . inhibition du système des kinines

6. stimulation de la production de surfactant par le poumon foetal.

7. Effets d'une hyperproduction de glucocorticoïdes chez l'Homme :

Le syndrome de Cushing



C) MECANISME INTIME D'ACTION DU CORTISOL

- Modification d'activité enzymatique par répression ou dérèglement de leur synthèse.

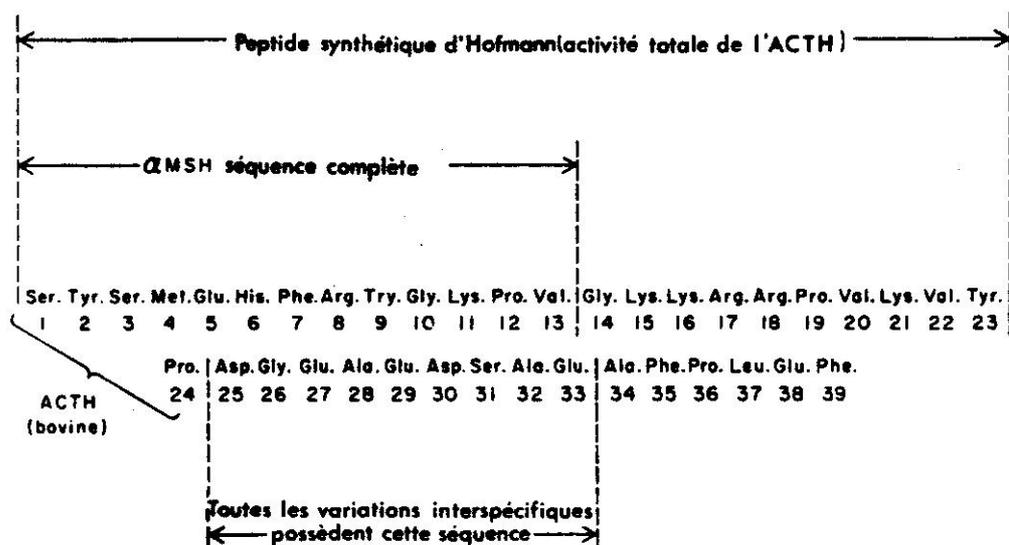
D) REGULATION DE LA SECRETION DU CORTISOL

1. Mise en évidence du rôle de l'Antéhypophyse

2. Mécanisme d'intervention de l'Antéhypophyse : l'A.C.T.H.

(Adrénocorticotrophin-Hormone)

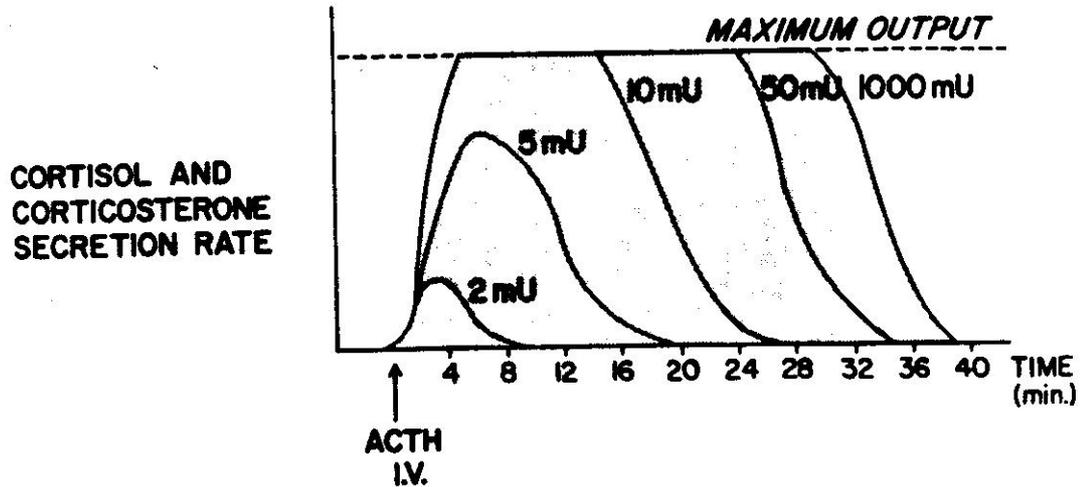
a) Nature : 39 AA. Communauté avec la mélanostimulating-Hormone (M.S.H.)



— Structure de l'A.C.T.H., de la MSH et du peptide synthétique d'Hofmann ayant l'activité totale de l'A.C.T.H.

b) Action : - Au niveau de la C.S.R. :

. ↑ la biosynthèse du cortisol et des androgènes



Changes in cortisol and corticosterone output in the hypophysectomized dog following the administration of various doses of ACTH.

. Action trophique sur la C.S.R. (cf. plus haut morphologie microscopique)

. Mécanisme : récepteurs membranaires
stimulation de l'adényl cyclase.

- En dehors de la C.S.R. : mélanophore -

C) CONTROLE DE LA SECRETION D'A.C.T.H.

1. Les stimulus :

- Hormonaux : Taux de cortisol circulant: essentiel
Taux d'A.C.T.H. circulant: accessoire
- Humoraux : Hypoglycémie
- Nerveux : Stress : Syndrome général d'adaptation
Rythme nycthéral

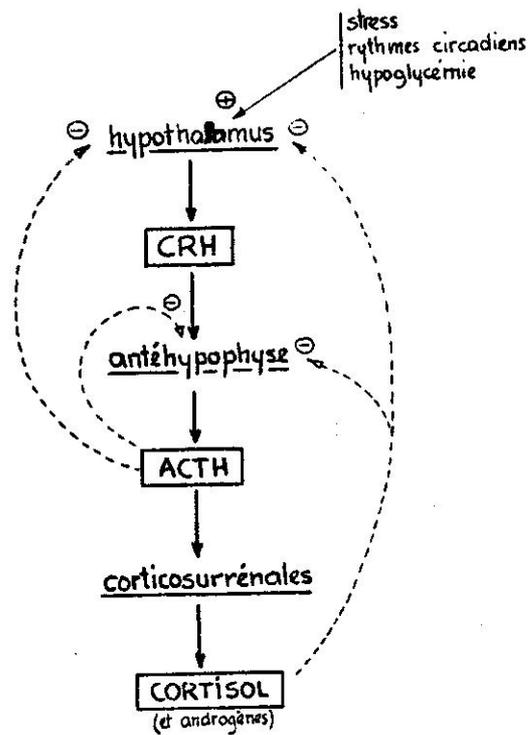
2. Mécanisme :

a) Nécessité de l'hypothalamus:

- Déconnexion de l'hypothalamus et de l'antéhypophyse.
- Stimulation de l'hypothalamus.

b) Mécanisme d'intervention de l'hypothalamus :

- neurosécrétion de la Corticotrophine Releasing Hormone (C.R.H.)



V - MINERALOCORTICOIDES : TYPE L'ALDOSTERONE

A) METABOLISME

1. Biosynthèse :

- hydroxylation en 21, 11 et 18
- 150 µg/24 h.
- rythme nyctéméral faible

2. Circulation :

- liée à des protéines non spécifiques

3. Catabolisme : Hydrogénation.

B) ACTIONS PHYSIOLOGIQUES

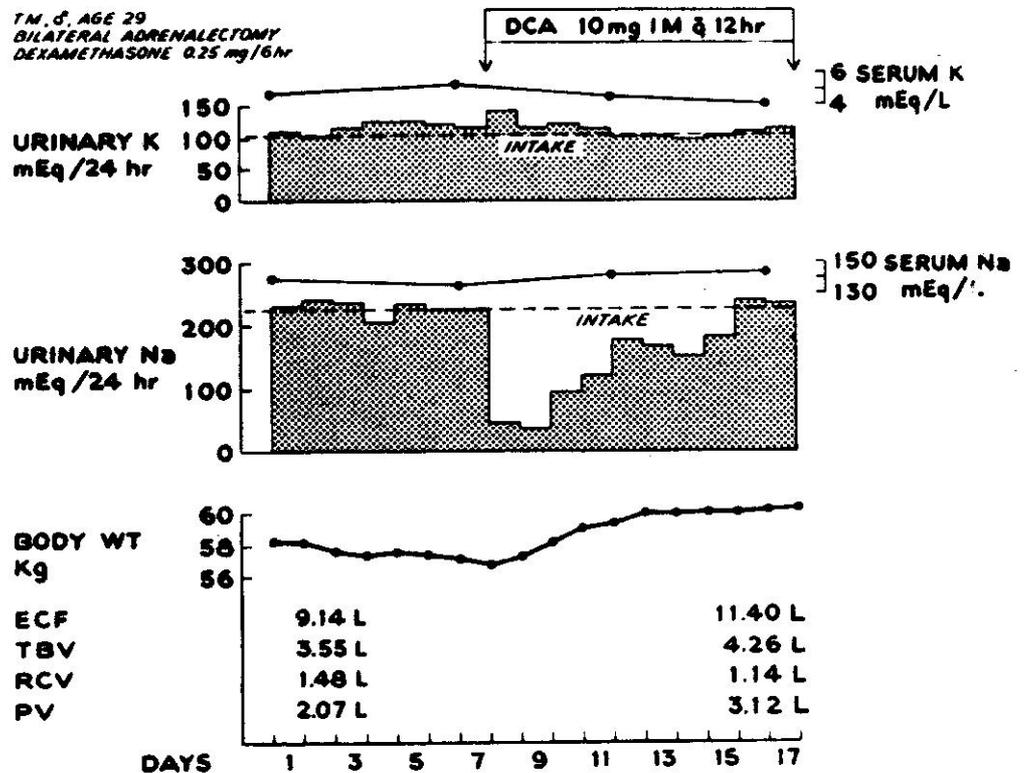
1. Expérimentales :

- surrénalectomie
- Administration de minéralocorticoïdes

RETENTION RENALE DE Na⁺

FUITE RENALE DE K⁺

- phénomène d'échappement :



"Escape" from the sodium-retaining effect of deoxycorticosterone acetate (DCA) in an adrenalectomized patient. ECF, extracellular fluid volume; TBV, total blood volume; RCV, red cell volume; PV, plasma volume. (Courtesy of E.G. Biglieri.)

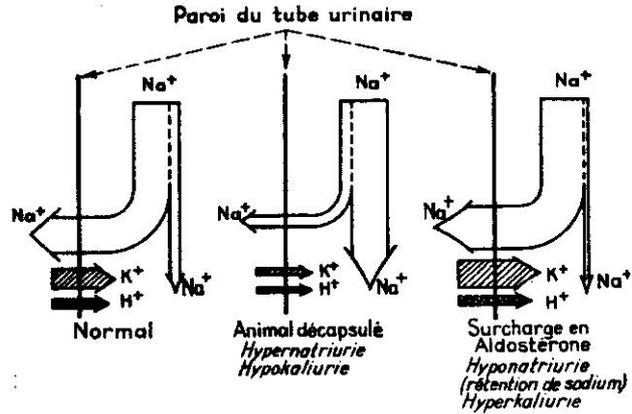
2. Confirmation clinique :

- le syndrome de CONN : hypertension avec hypokaliémie dues à la présence d'adénomes surrénaliens sécrétant de l'aldostérone.
- l'intoxication à la réglisse.

3. Lieux d'action

a) Essentiel : LE REIN

- Echanges Na - K au niveau des tubes distaux et collecteurs.

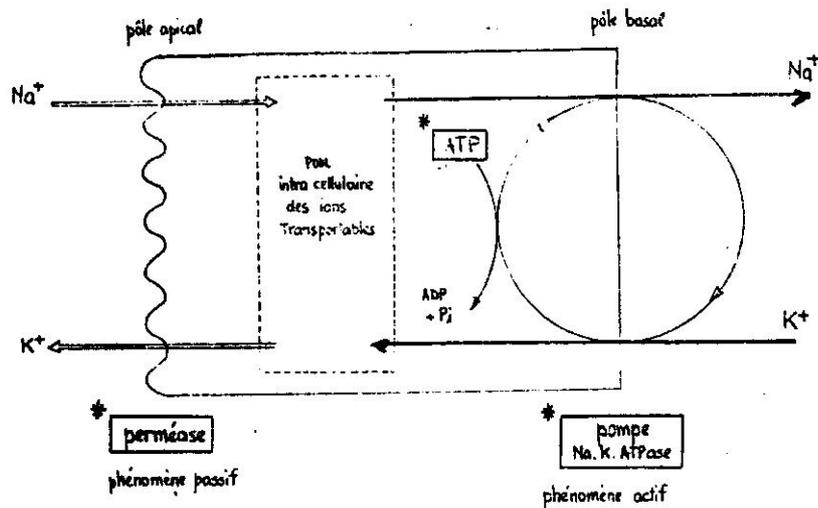


- Représentation schématique de l'action de l'aldostérone

b) Accessoires : toutes structures capables d'assurer un échange actif Na - K.

c) MECANISME INTIME D'ACTION

1. Méthodes d'études : vessie de crapaud - Technique du court-circuit de USSING.



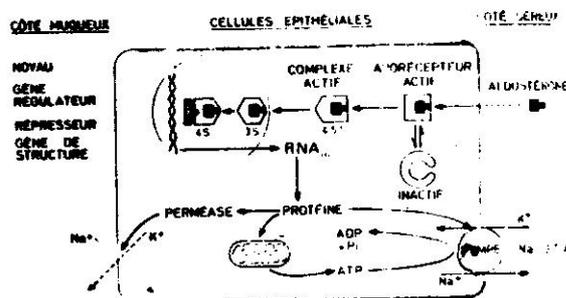
TRANSFERTS DU Na⁺ ET DU K⁺

2. Action après temps de latence du à

- fixation sur récepteurs cytosoliques et nucléaires
- synthèse de novo d'une protéine cellulaire active.

3. Action de la protéine néoformée

- perméase ou active la pompe Na - K



- Schéma du mode d'action intracellulaire l'aldostérone (les changements de conformation du récepteur cytosolique en rapport avec son activation et son transfert nucléaire entraînent des variations de son coefficient de sédimentation 3S, 4S, 4,5S).

D) REGULATION DE LA SECRETION D'ALDOSTERONE

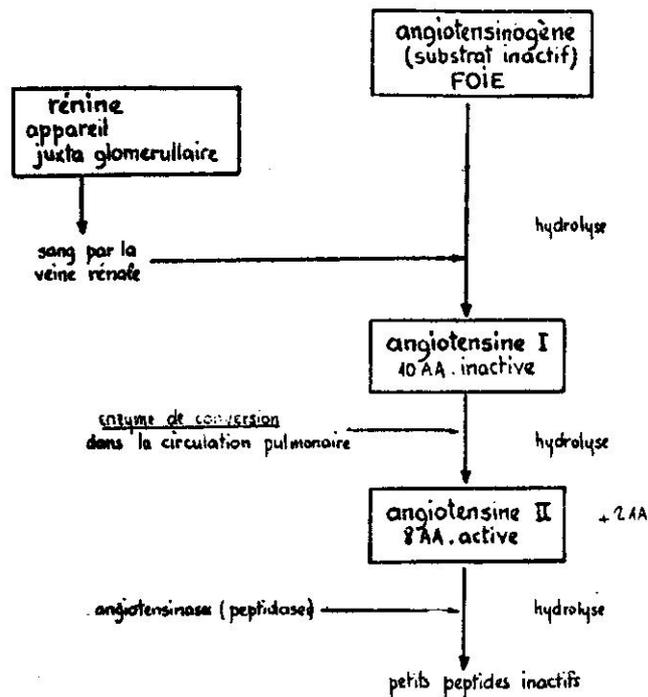
1. Les facteurs de stimulation :

- Equilibre sodé : perte sodée stimule Aldostérone même en l'absence de variations de la concentration du sodium plasmatique.
- Volume sanguin circulant :
 - hémorragie : ↑ la production d'aldostérone mais entraîne aussi une perte de Na^+
 - preuve de l'intervention spécifique du volume de sang total :
 - . déplétion sodée + administration d' hormone antidiurétique (H.A.D.)

- . hémorragie + perfusion d'un très faible volume contenant beaucoup de Na
- . clinique : sécrétion inappropriée d'H.A.D
- facteur volume plus efficace que facteur Na^+
- mise en évidence du rôle du volume sanguin circulant
 - . sa diminution : ↑ la sécrétion d'aldostérone
 - : orthostatisme - Centrifugation
 - . son augmentation : ↓ la sécrétion d'aldostérone
 - : immersion
- c) Equilibre potassique : surcharge en K^+ : ↑ la production d'aldostérone
- d) Résumé :
 - 2 groupes : Equilibre Na et volémie
Equilibre potassique
 - importance pour les conditions d'étude de la sécrétion d'aldostérone.

2. Mécanisme d'intervention des divers stimulus

- a) Equilibre sodée et volémie : système Rénine-Angiotensine (S.R.A.)
 - nature du S.R.A. = (cf. schéma page suivante)



SYSTÈME RÉNINE - ANGIOTENSINE

- actions physiologiques de l'Angiotensine II

- . vasoconstriction puissante
- . stimulation directe de la sécrétion d'aldostérone par la zone glomérulée des corticosurrénales.

- mise en évidence du rôle du S.R.A. dans le contrôle de la production d'aldostérone.

- . le rein contrôle la formation d'aldostérone :

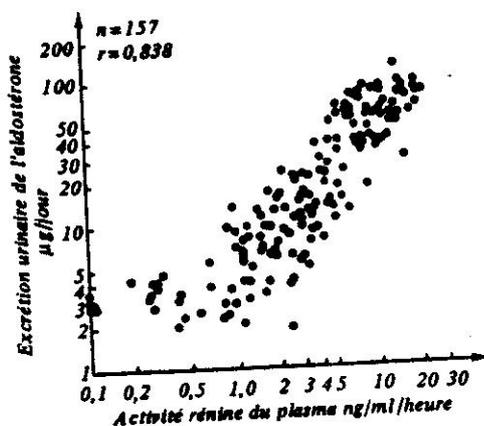
- * binéphrectomie
- * extraits de reins

- preuves pharmacologiques : l'angiotensine II stimule la formation d'aldostérone (in vivo et in vitro)

- preuves physiologiques : la sécrétion de rénine est stimulée par :

- . facteurs propres : pression de perfusion rénale et stimulation adrénergique de l'appareil juxtaglomérulaire
- . facteurs communs avec l'aldostérone :

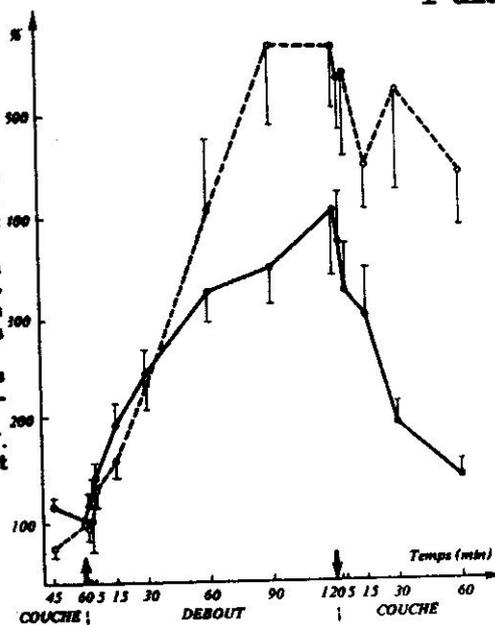
- déplétion sodée et hypovolémie circulante



— Mise en évidence de l'excellente corrélation qui existe entre le débit de l'élimination urinaire de l'aldostérone (en µg/24 heures) et l'activité rénine du plasma. Résultats de 157 déterminations, effectuées chez 61 sujets humains, adultes normaux.

- les variations de la sécrétion de rénine précèdent celles de l'aldostérone

— Effets de l'orthostatisme sur l'activité rénine du plasma (en trait plein) et sur l'aldostéronémie (en pointillés) chez l'Homme. Les résultats sont exprimés en pourcentage de variation par rapport aux valeurs trouvées au temps zéro, c'est-à-dire après 60 minutes de clinostatisme. Résultats recueillis sur 12 sujets humains adultes normaux (6 hommes et 6 femmes). (Travail du Laboratoire par J. SASSARD, G. ANSAT, M. VINCENT et Ch. A. BIZOLLON, 1974.)



- preuves pathologiques : les hyperaldostéronismes secondaires et primaires
- mécanisme : volorécepteurs situés dans l'oreillette droite
Contrôle réflexe de la sécrétion de rénine (voie afférente : nerf vague ; voie efférente : nerfs sympathiques rénaux).
- conclusion : concept de Système Rénine Angiotensine Aldostérone, où le S.R.A. assure les adaptations de la sécrétion de l'équilibre sodée et de la volémie circulante.

b) Equilibre potassique :

- indépendant du S.R.A.
- action par intermédiaire de variations de la kaliémie : C.S.R. directement sensible à de très faibles variations de la kaliémie.

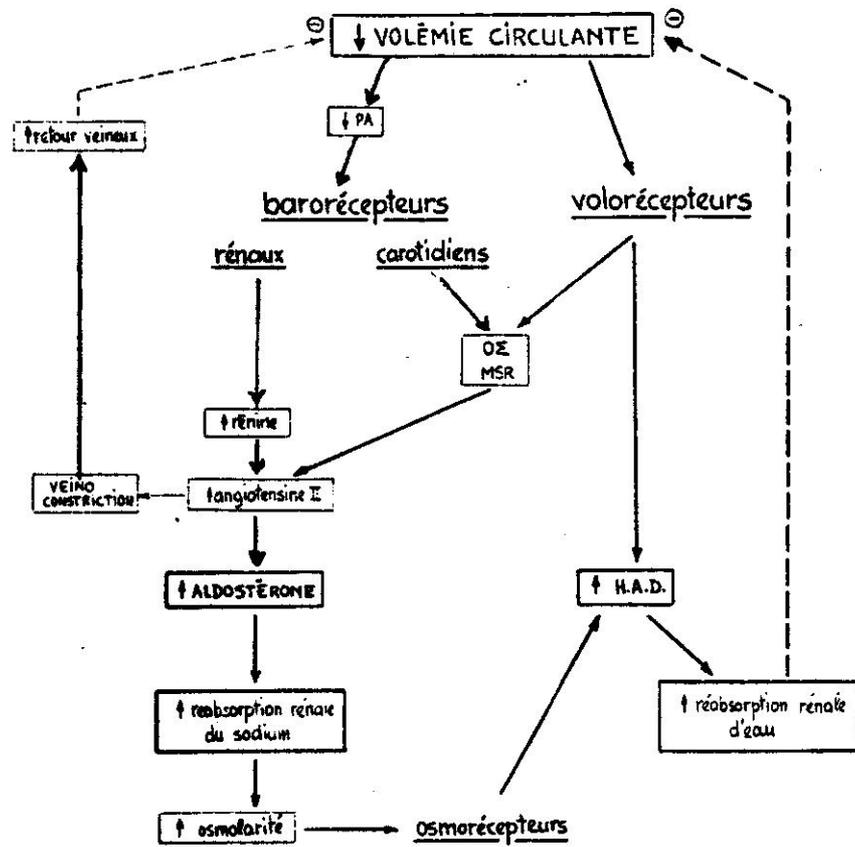
c) A.C.T.H. : accessoire

- responsable du cycle nyctéméral

d) Résumé :

E) CONCLUSION

- Aldostérone contrôle mouvements de Na^+ au niveau du rein
- agit en synergie avec l'hormone Anidiurétique qui contrôle les mouvements de l'eau.
- représente un élément essentiel de la régulation de la volémie et donc de la Pression artérielle.



VI - STÉROÏDES SEXUELS = VOIR GONADES

TESTICULE ET OVAIRE ENDOCRINES

I - EMBRYOLOGIE

A - Caractères sexuels = classification :

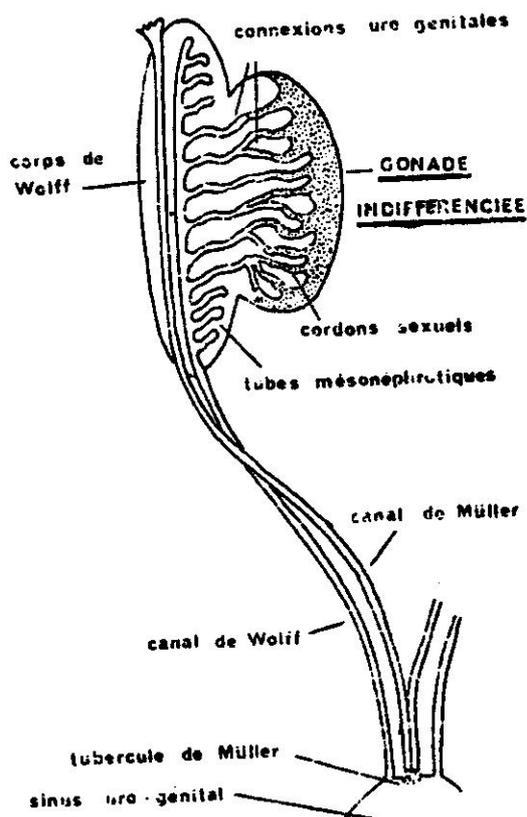
- c.s. primordiaux : ils correspondent au sexe génétique : chromosomes sexuels (gonosomes) XX chez la femme ; XY chez l'homme.
- c.s. primitifs : ce sont les gonades elles-mêmes : ovaire chez la femelle, testicules chez le mâle.
- c.s. primaires : anatomiques, ils sont formés par les conduits génitaux et organes génitaux externes.
- c.s. secondaires : ils se développent à la puberté et sont morphologiques (glandes mammaires, système pileux) et fonctionnels (ménstruation, libido, ...).

B - Développement embryologique :

1. Stade indifférent = identique chez fœtus mâle et femelle.

VUE LONGITUDINALE

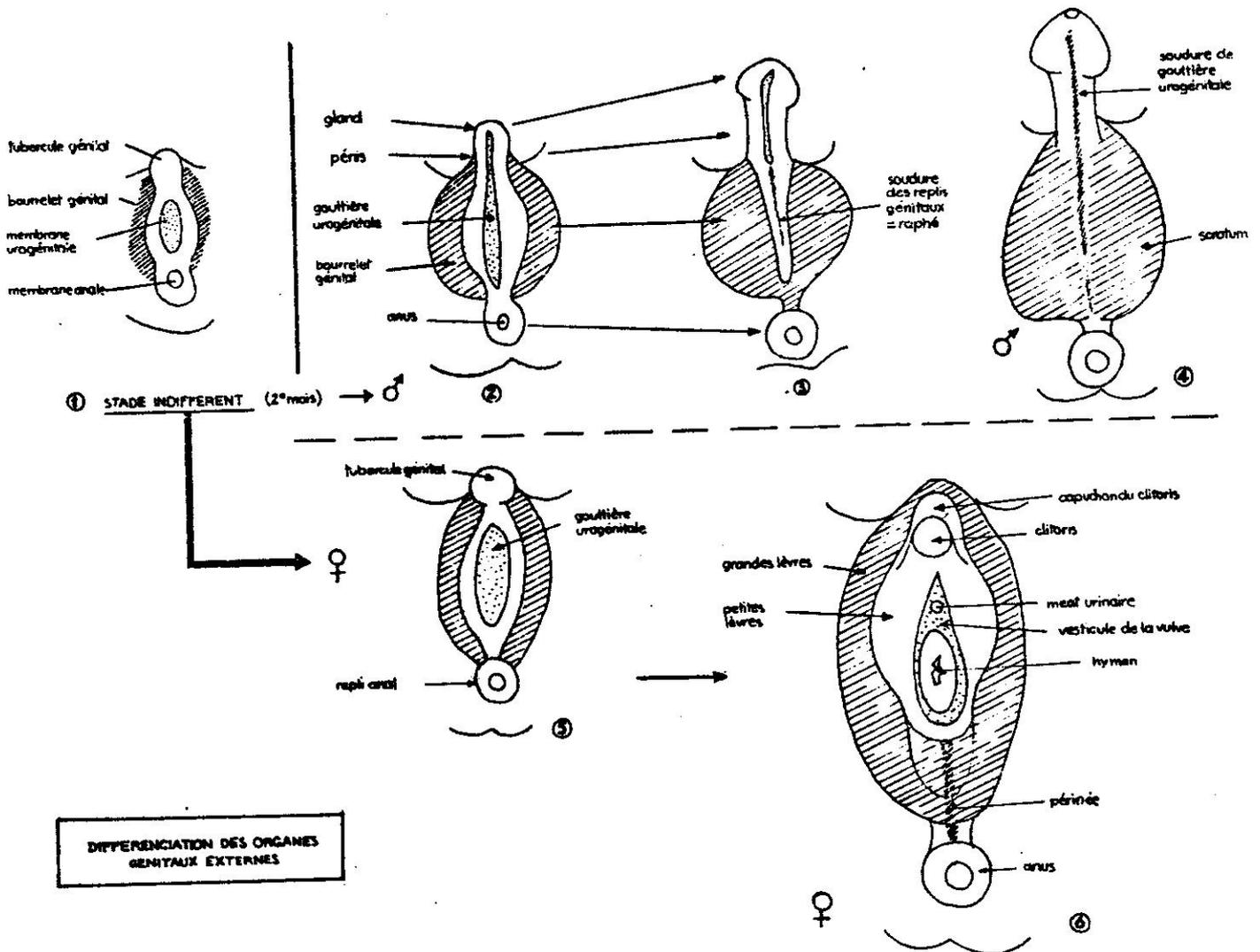
- . jusqu'à la 6ème semaine de vie fœtale
- . origine commune avec - appareil urinaire
 - corticosurrénale
- . obtention d'une gonade indifférenciée.



2. Différenciation = à partir de la 7ème semaine de vie foetale.

a - masculine = développement des structures de Wolff et régression des structures müllériennes

b - féminine = développement des structures de Müller et regression des structures wolffiennes.



3. Facteurs de la différenciation :

a - génome : XX ou XY

b - hormones sécrétées par gonades foetales

- essentielles pour la différenciation masculine

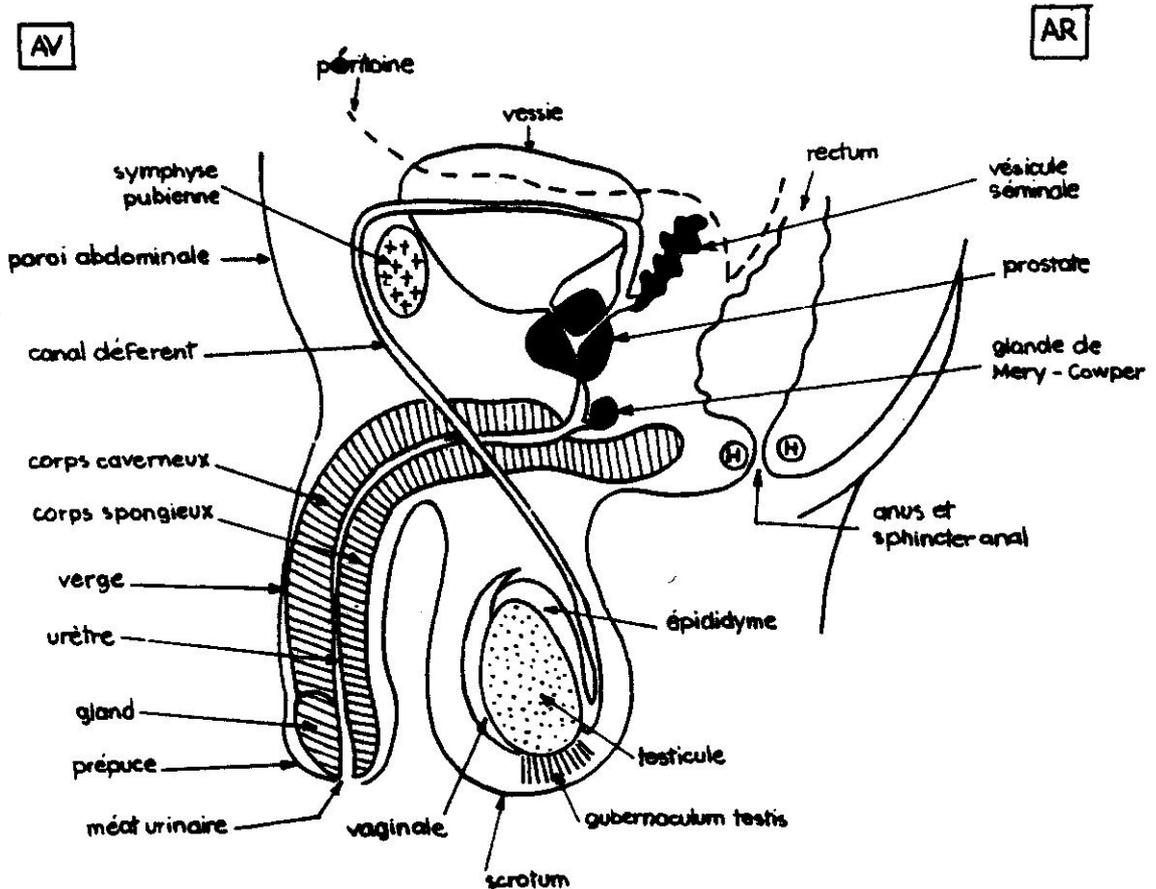
- moins importantes pour la différenciation féminine

c - facteurs hormonaux hypothétiques.

II - TESTICULE ENDOCRINE

A - Glande exocrine (élaboration du sperme) et endocrine (élaboration des hormones mâles)

B - Morphologie macroscopique



COUPE SAGGITALE DU BASSIN CHEZ L'HOMME

C - Morphologie microscopique = 2 structures différentes

a - les tubes séminifères = structure exocrine

b - les cellules interstitielles = structure endocrine

- apparaissent vers la 8ème semaine puis involuent après la 30ème semaine de vie foetale

- réapparition vers l'âge de 10 ans

- organisation proche des cellules CSR.

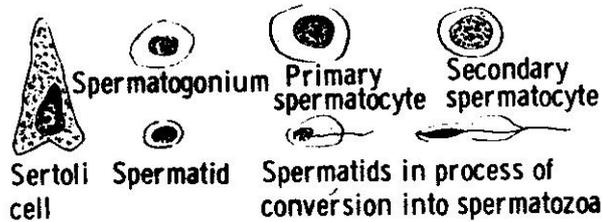
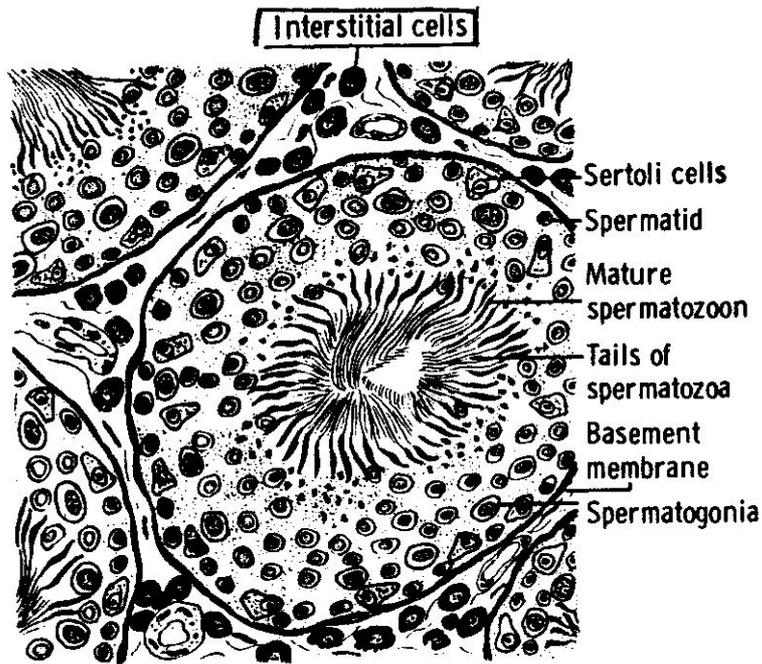
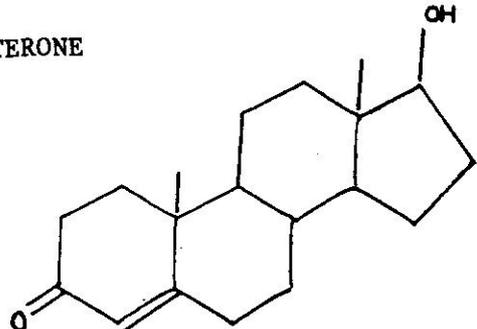


Diagram of the wall of a seminiferous tubule, illustrating spermatogenesis.

D - Suppression de fonction

1. Méthode = castration bilatérale, irradiation
2. Effets
 - a) - chez le foetus mâle : réapparition de la potentialité féminine
 - b) - chez le jeune impubère : grave
 - . involution des caractères sexuels primaires
 - . non apparition des caractères sexuels secondaires
 - c) - chez l'adulte = effets minimes.
3. Origine endocrinienne des troubles observés :
la destruction isolée des tubes séminifères ne les reproduit pas.

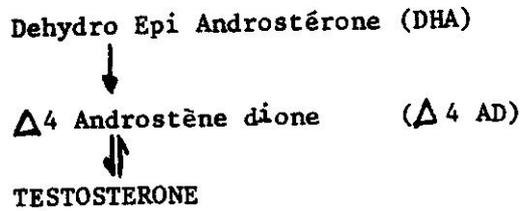
E - Les androgènes : type : la TESTOSTERONE



1. Nature = stéroïde en C₁₉

2. Biosynthèse =

a) - étapes : cf. schéma : biosynthèse des hormones CSR

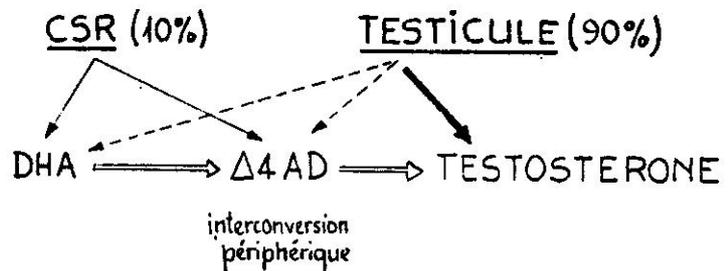


b) - lieux = corticosurrénale = DHA et Δ⁴ AD
testicule = Testostérone

c) - mécanisme

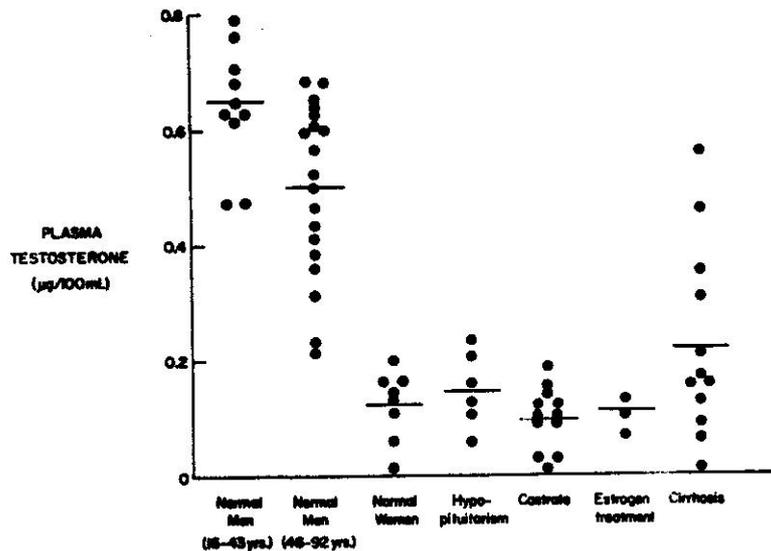
- biosynthèse classique
- interconversion périphérique de DHA en Testostérone
 - . preuve
 - . explique existence de Testostérone chez la femme.

d) - résumé :



3. Métabolisme

- circulation libre et liée
- dégradation : oxydation (formation de 17 céto stéroïdes)



Plasma testosterone levels in various conditions. Dots represent individual values and lines represent means.

F - Actions physiologiques

1. Sur la sphère sexuelle :

a) Chez le mâle - impubère : apparition précoce des caractéristiques sexuelles I et II

- pubère : . trophique pour glandes annexes et tubes séminifères
- . sécrétion sébacée de la peau (acné)

b) Chez la femelle = virilisation.

2. Sur le métabolisme des protéines = anabolisant

3. Mécanisme d'action

a) Testostérone activée en Dihydrotestostérone

- . par une 5 α réductase présente dans les tissus cibles
- . la testostérone n'est quand même pas une prohormone car active en soi.

b) Récepteurs : - cytosoliques et nucléaires

- absence de récepteurs = testicule féminisant (individu XY avec phénotype féminin)

G - Régulation de sécrétion = Axe hypothalamo-hypophysaire

1. Rôle de l'antéhypophyse = double

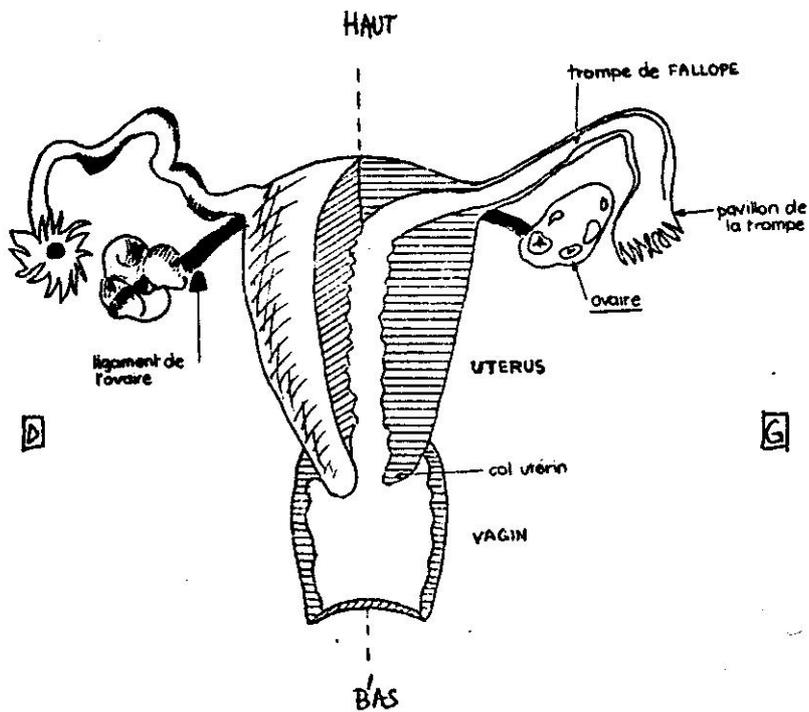
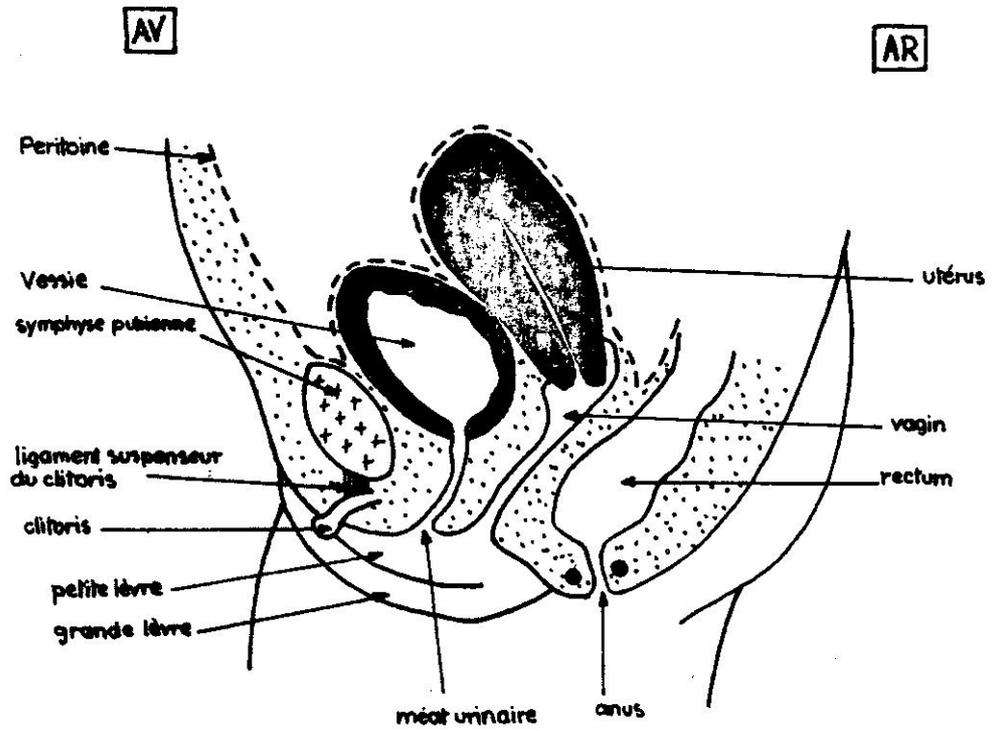
- Essentiel = I.C.S.H. (interstitial cell stimulating hormone) identique à la L.H. (Luteinising hormone - cf. ovaire)

÷ accessoire = F.S.H. (Follicle Stimulating hormone)

- . stimule les tubes séminifères (testicule exocrine)
- . nécessaire pour que I.C.S.H. stimule la production de testostérone.

B - Morphologie macroscopique

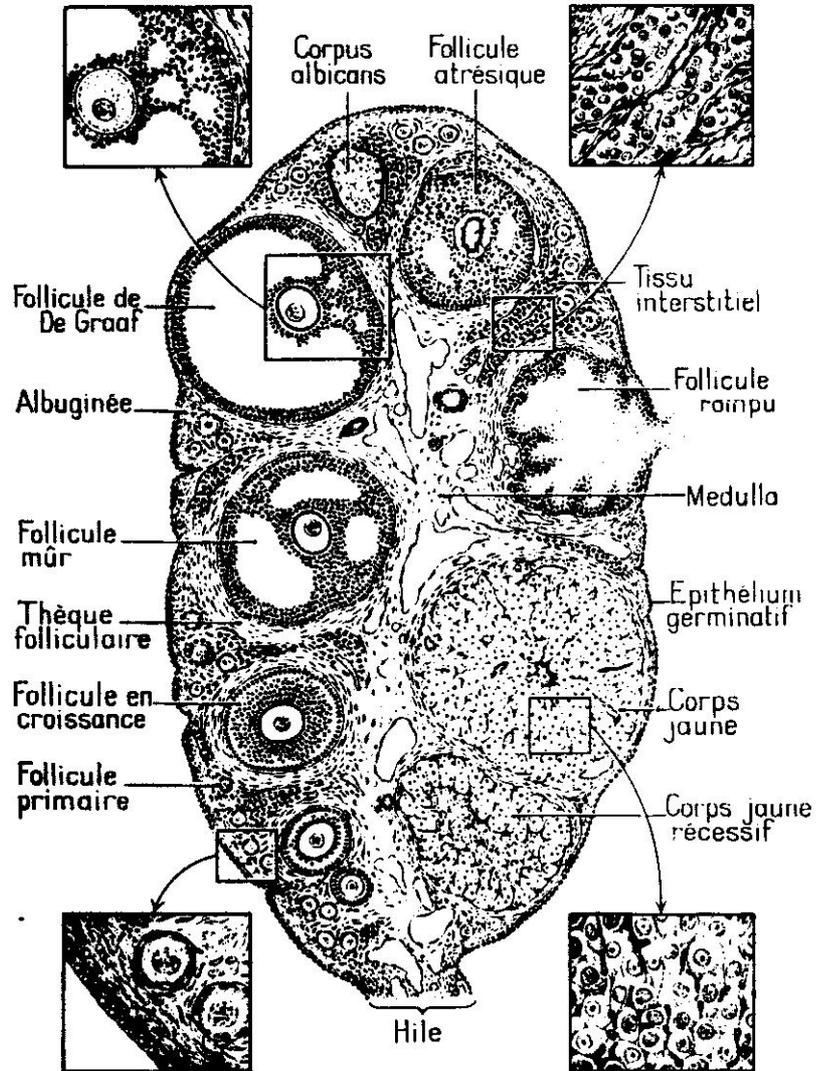
1. Coupe sagittale médiane du bassin chez la femme :



UTERUS ET ANNEXES (Vue schématique de face et en coupe)

C - Morphologie microscopique : une seule structure

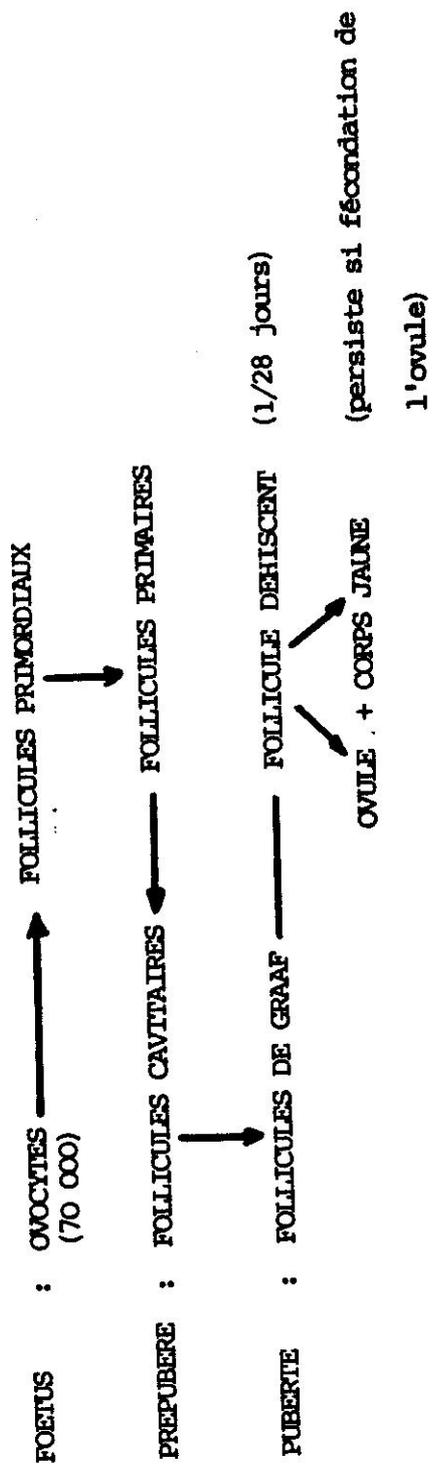
1. Coupe d'ovaire :



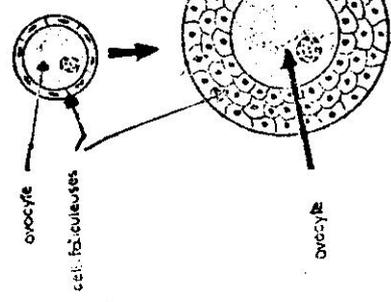
- Représentation schématique d'un ovaire de mammifère. - Les stades progressifs de différenciation d'un follicule de De Graaf sont indiqués à gauche. Le follicule à maturité peut devenir atresique (en haut) ou, après ovulation, subir la lutéinisation (à droite).

2. Les follicules ovariens et leur évolution : (cf. schéma page

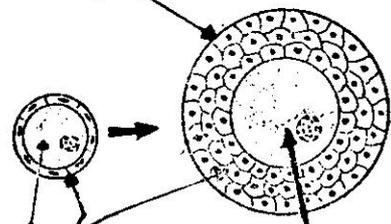
suivante)



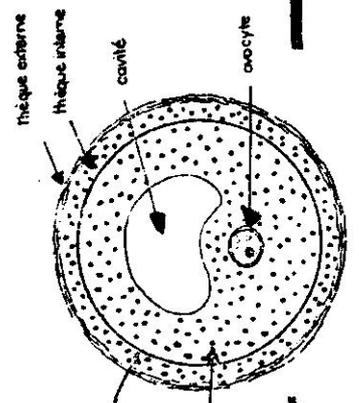
1. F. PRIMORDIAL



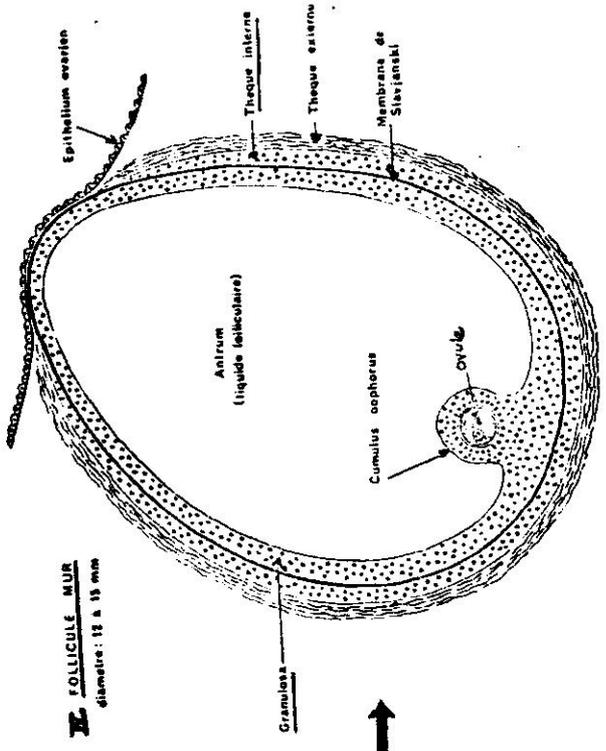
2. F. PRIMAIRE



3. F. CAVITAIRE



4. FOLLICULE MUR
diametre: 12 à 15 mm



3. Le parenchyme endocrinien : caractères proches de C.S.R.

- Cellules de la thèque interne (oestrogènes)
- Cellules de la granulosa (progestérone)
- Cellules du corps jaune (progestérone)

D - Suppression de fonction

1. Méthode : ovariectomie bilatérale ; irradiation

2. Effets :

a) chez le fœtus : différenciation non modifiée

↓ caractères sexuels I

b) chez femelle impubère : ↓ caractères sexuels I et II

c) chez femelle pubère : régression caractères I

+ syndrome fonctionnel = bouffées de chaleur,

↑ libido (Ménopause).

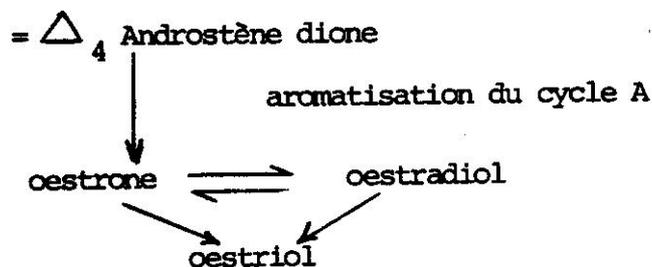
3. Origine endocrinienne des troubles observés : greffe intrasplénique d'ovaire.

E - Les hormones ovariennes = 2 types

1. Les oestrogènes = type oestradiol (E₂)

a) Structure : stéroïdes phénoliques en C₁₈

b) Biosynthèse : cf. schéma hormones C.S.R



c) Lieu de synthèse : thèque interne essentiellement

d) Métabolisme classique

2. Les Progestatifs : type Progestérone

a) Structure C_{21}

b) Biosynthèse : cf. schéma C.S.R.

d) Lieu de synthèse : corps jaune et un peu cellules de la granulosa.

d) Métabolisme

F - Actions physiologiques

1. Oestrogènes :

a) Sphère sexuelle :

- développement du tractus génital femelle
- apparition des caractères sexuels II
- après puberté : modifications caractéristiques de la 1ère phase du cycle menstruel.

Chez l'homme : atrophie des glandes annexes et féminisation

↓ spermatogenèse.

b) Hors sphère sexuelle :

- action de type minéralocorticoïde
- ↑ fixation du Ca^{++} sur l'os et mûrissent les cartilages de conjugaison.
- protègent contre l'athérome.

2. Progestatifs :

a) Sphère sexuelle :

- modifications caractéristiques de la 2ème phase du cycle menstruel : prépare l'utérus à la nidation.

b) Hors sphère sexuelle :

- action antiminéralocorticoïde
- action hyperthermisante.

3. Synergie oestrogènes - Progestatifs :

G - Le cycle menstruel chez la femme :

1. Définition :

Modifications cycliques de l'ensemble du tractus génital femelle qui se produisent de la puberté à la ménopause.

2. Durée : théorique 28 jours (de 25 à 32)

3. Description :

a) Phase préovulatoire : du 1er au 14ème jour

- sécrétion d'oestrogènes prédominante
- prolifération de l'endomètre
- température corporelle 36°7 environ

b) 14ème jour : ovulation

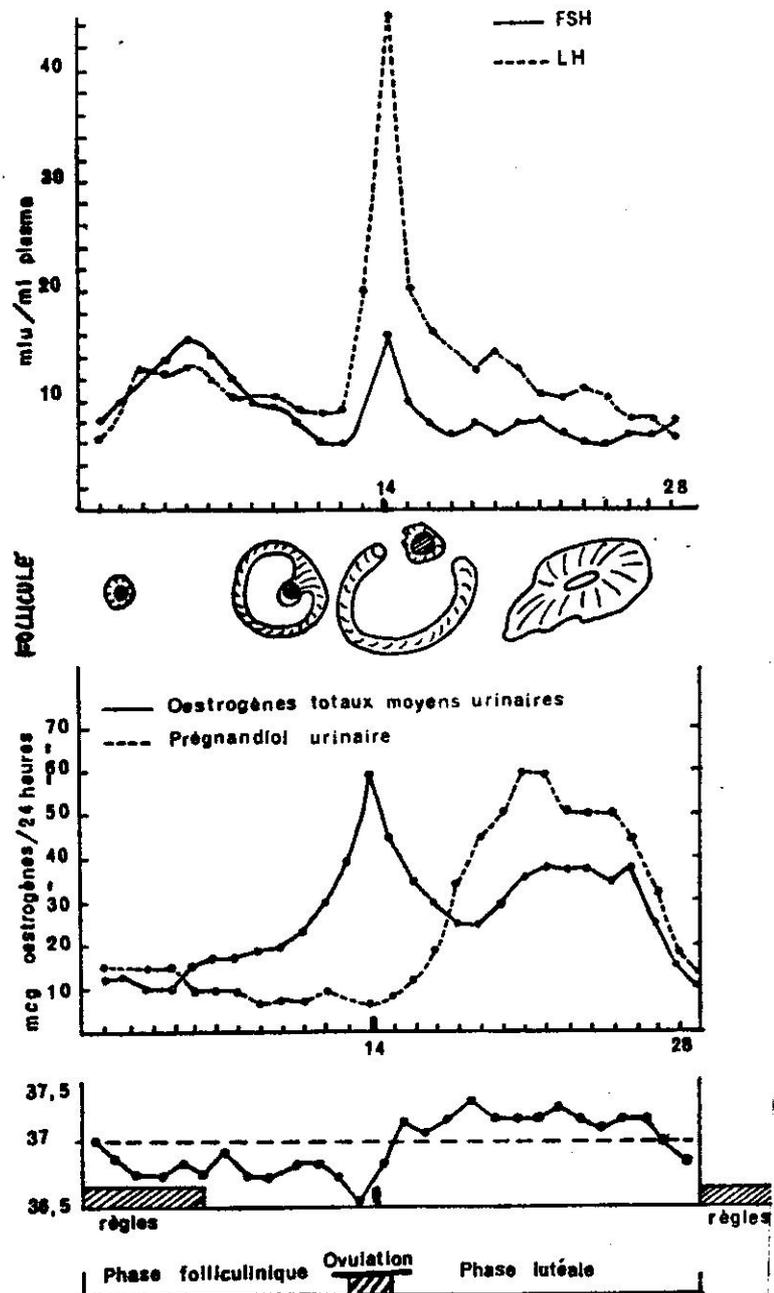
- le follicule mûr libère son ovule qui migre dans l'utérus
- si non fécondation :

c) Phase postovulatoire ou oestrogestative : du 15ème au 28ème jour

- apparition d'une sécrétion de Progestérone abondante par le corps jaune
- persistance d'une sécrétion élevée d'oestrogène
- modifications de l'endomètre
- élévation de la température corporelle

d) Apparition des règles :

- déperdition hémorragique et cellulaire d'origine utérine (volume de 20 à 200 ml)
- durée : 3 à 6 jours
- mécanisme : arrêt des sécrétions d'oestrogène et de progestérone qui se produit à la fin de la phase post-ovulatoire.



H - Régulation de la sécrétion de l'ovaire endocrine :

1. Nécessité de l'antéhypophyse

2. Mécanisme d'intervention de l'antéhypophyse : les Gonadostimulines

a) F.S.H. :

- Follicle Stimulating Hormone

= Human menopausal Gonadotrophin (H.M.G.)

. provoque la maturation du follicule

. stimule la production d'oestrogènes

b) L.H. :

Luteinizing Hormone

Identique à la I.C.S.H.

= Human Chorionic Gonadotrophin (H.C.G.)

. assure le développement du corps jaune

. stimule la production de progestérone.

c) La sécrétion de L.H. et de F.S.H. en concentrations respectives correctes déclenche : l'ovulation.

3. Les stimulus de F.S.H.- L.H.

a) Concentrations hormonales circulantes : essentiel

b) Accessoirement chez la femme :

- lumière

- olfaction

- stimulus mécaniques (coït)

4. Mécanismes de régulation de la sécrétion des gonadostimulines :

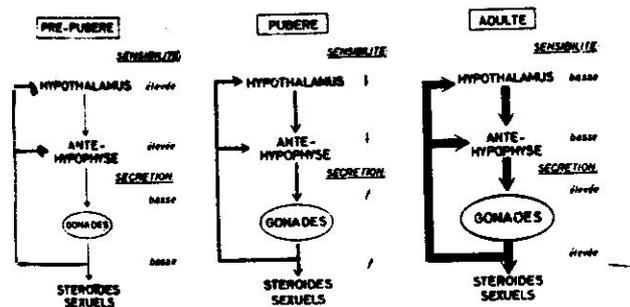
a) Nécessité de l'hypothalamus

b) Mécanisme d'action : L.H-R.H. et F.S.H-R.H.

= 1 seul décapeptide connu

c) Les récepteurs hypothalamiques contrôlant F.S.H-R.H et L.H-R.H.

- différenciation sexuelle au cours des premiers jours de la vie extra utérine
- existence d'un centre tonique inhibé par une augmentation des concentrations hormonales circulantes. Sa sensibilité diminue de la naissance à la puberté
→ ↑ progressive des taux hormonaux circulants pour freiner le centre.

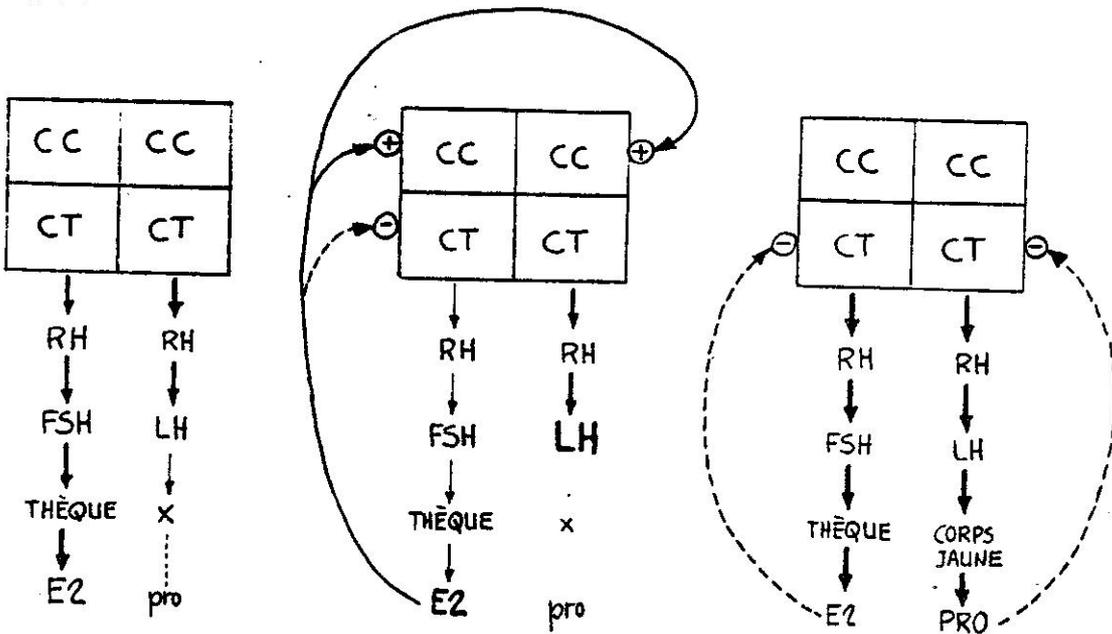


- Schéma des modifications hormonales de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique et de la sensibilité de l'hypothalamus au cours de la puberté

. d'un centre cyclique stimulé par de fortes concentrations hormonales.

5. Synthèse des événements produisant le cycle menstruel :

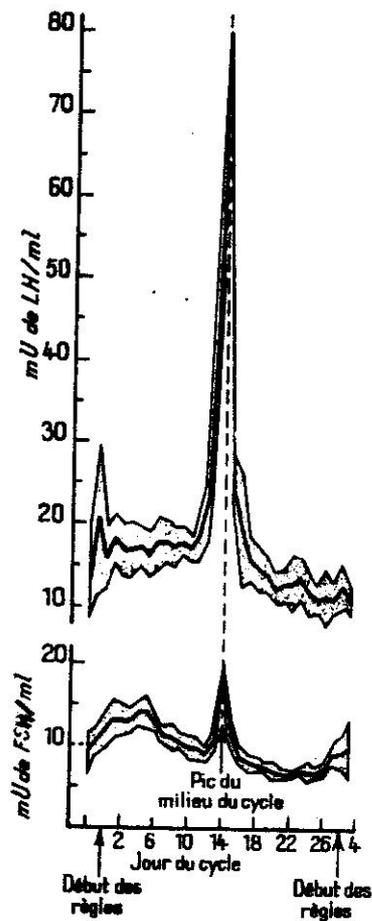
(cf. schéma page suivante)



① P. folliculinique

② Ovulation

③ P. luteale



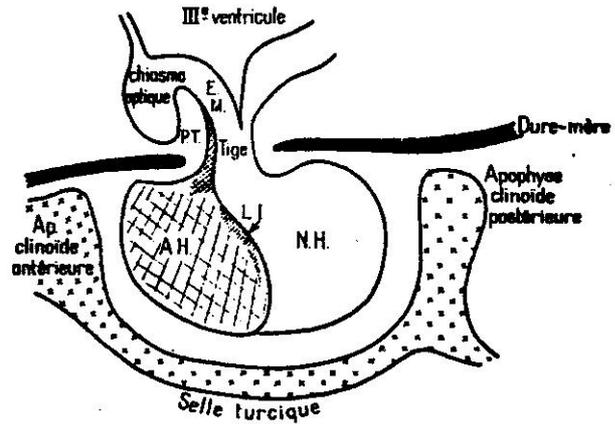
Teneur du plasma en LH (17 femmes) et en FSH (21 femmes) au cours des diverses phases du cycle ovarien (sujets âgés de 17 à 28 ans). Noter le pic ovulatoire de LH et à un moindre degré de FSH, au 14^e jour du cycle.

APPAREIL HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

I - MORPHOLOGIE

A - Description :

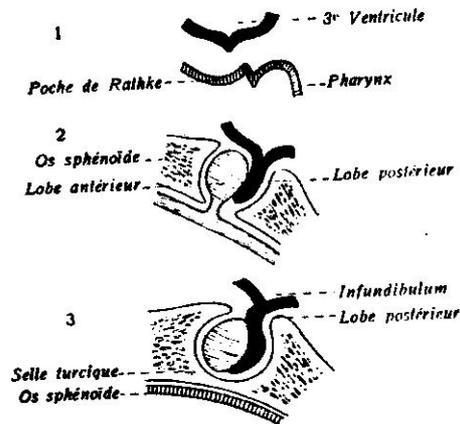
Schéma de l'hypophyse dans la selle turcique.
 A.H. : adénohypophyse.
 N.H. : neurohypophyse.
 E.M. : éminence médiane.
 P.T. : lobe infundibulo-tubéral (*Pars tuberalis*).
 L.I. : lobe intermédiaire.



1. Antéhypophyse ou Adénohypophyse
2. Post hypophyse ou neuro hypophyse
3. Lobe intermédiaire

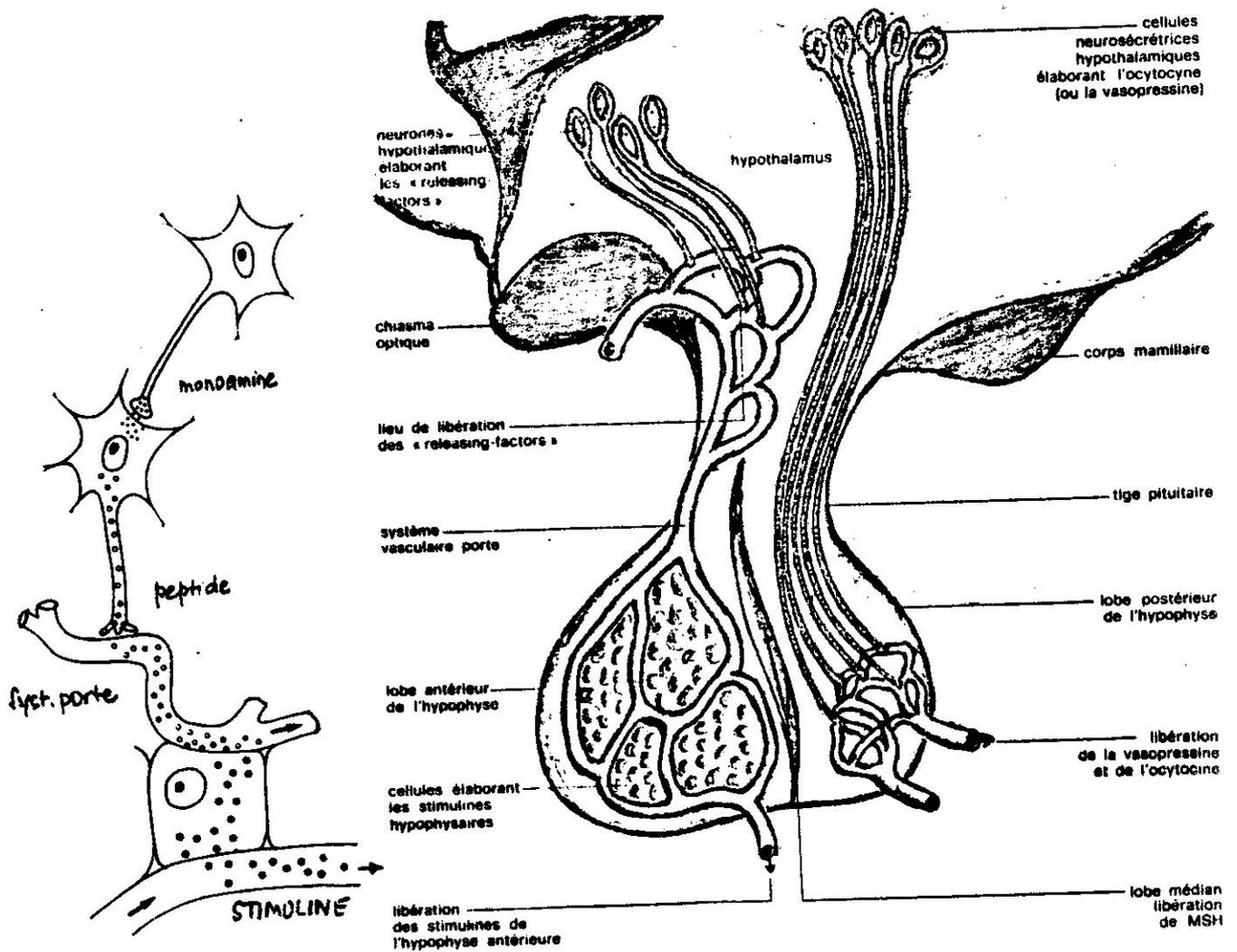
B - Embryologie

Embryologie de l'hypophyse.



C - Les connexions hypothalamo-hypophysaires :

1. Avec l'antéhypophyse : le système porte de la tige pituitaire.
2. Avec la Post hypophyse : axones de neurones hypothalamiques.



3. Mécanisme : la neurosécrétion d'hormones peptidiques

II - ANTÉHYPOPHYSE

A - Les stimulines hypophysaires

1. Structure : 2 types

a) Peptidiques: A.C.T.H. - M.S.H. - L.P.H. (Lipotrophine hormone)

nombreuses homologues entre elles.

b) Glycoprotéiques : T.S.H. - F.S.H. - L.H.

- chaîne α : identique pour les 3

- Chaîne β : variations sur 50 %

- Restes d'hydrates de carbone

2. Origine cellulaire : cellules spécialisées

3. Rôle : contrôle de glandes endocrines cibles

B - Les Hormones antéhypophysaires

1. Structure : 2 assez proches l'une de l'autre

- Hormone de croissance (G.H. : Growth Hormone)

- Prolactine : déclenchement et maintien de la lactation.

C - L'hormone de croissance (G.H.)

1. Rôle de l'hypophyse dans la croissance :

Hypophysectomie entraîne un nanisme harmonieux

2. La G.H. :

- protéine de 191 AA

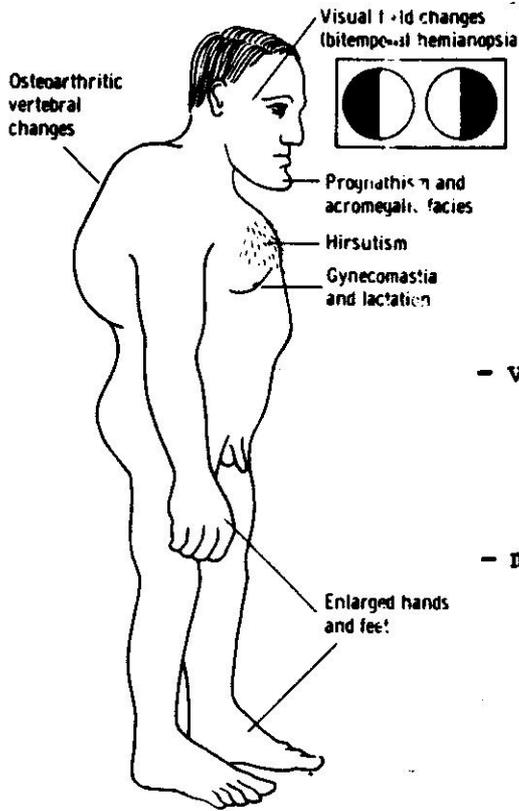
- grande spécificité d'espèce

3. Actions physiologiques

a) action sur la croissance :

- os = . chez le jeune : croissance en longueur et en
largeur

→ Gigantisme



Typical findings in acromegaly.

. chez l'adulte : uniquement croissance en largeur

→ Acromégalie

- viscères : tous sauf le cerveau

explique le phénomène d'hypertrophie compensatrice.

- mécanisme : nécessité d'un facteur plasmatique pour que

G.H. ↑ incorporation de 35 g. dans le cartilage : la somatomédine.

tillage : la somatomédine.

b) Actions métaboliques : puissantes

- Protéines : anabolisantes

- Glucides : hyperglycémiant (glycogénolytiques)

- Lipides : lipolytiques

⇒ Anti insuline : Hormone du jeûne.

4. Régulation de la sécrétion :

a) Facteurs :

- métaboliques : - hypoglycémie

- élévation de l'acidoémie

- complexe : exercice musculaire

- nerveux : cycle nyctéméral = bouffée de G.H. avant

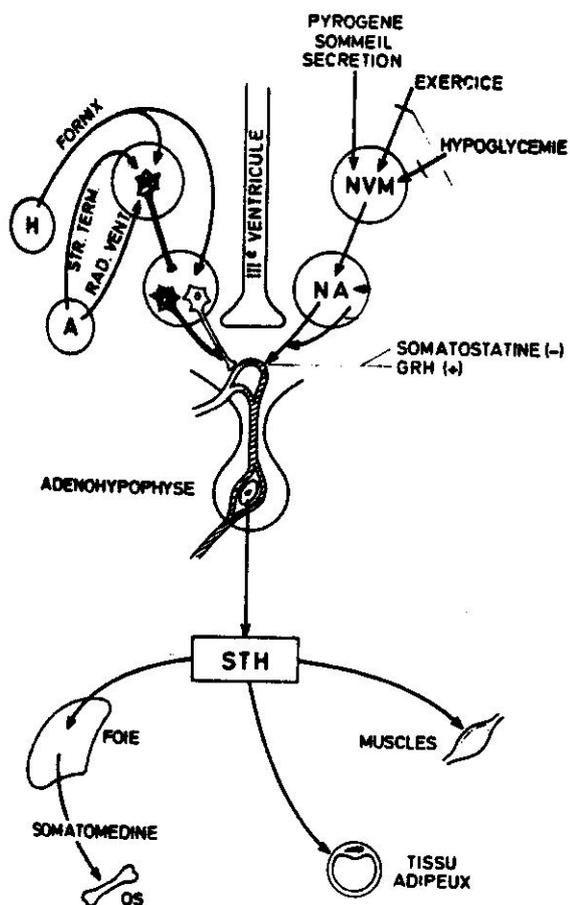
induction du sommeil profond

b) Mécanismes : contrôle hypothalamique par

- G.H-R.H : releasing hormone (Structure inconnue)

- Somatostatine : inhibitrice de la libération

c) Résumé :



- Schéma de la régulation de la sécrétion et des points d'action de la STH = GH

III - LA POSTHYPHYPHISE

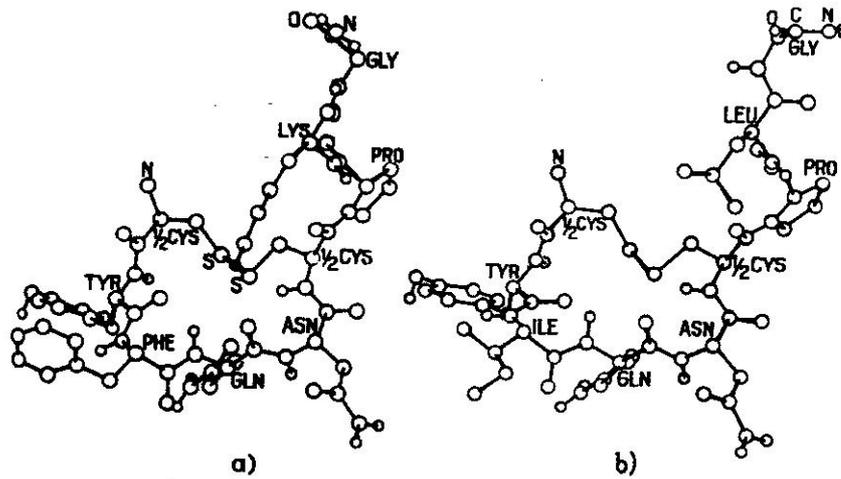
A - Suppression de fonction :

- Hypophysectomie : diabète insipide (syndrome polyuro-polydipsique) spontanément régressif.
- si lésion de l'hypothalamus supra optique associée :
Diabète insipide permanent.

B - Les Hormones post hypophysaires

1. Structure : 2 hormones avec 9 AA

- l'hormone antidiurétique (H.A.D.)
- l'ocytocine



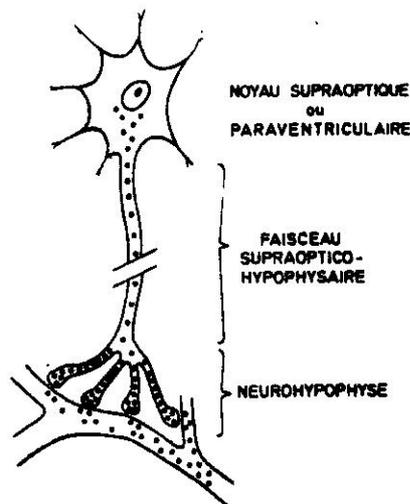
— Différences dans la configuration spatiale de :

- a) Lysine-Vasopressine (ADH chez les Suidés).
- b) Oxytocine.

2. Lieu de synthèse : - hypothalamus antérieur

+ protéines vectrices : les Neurophysines

3. Libération et stockage dans la posthypophyse :



— Schéma d'un neurone neurosécrétoire de l'hypophyse postérieure

C - Rôle physiologique

1. Oxytocine :

- contractions utérines provoquant l'accouchement
- expulsion du lait
- les deux peuvent se produire simultanément : contractions utérines pendant la tétée ; ou éjection de lait lors du coït.
- régulation de sécrétion nerveuse.

2. H.A.D.

a) Action sur la concentration des urines

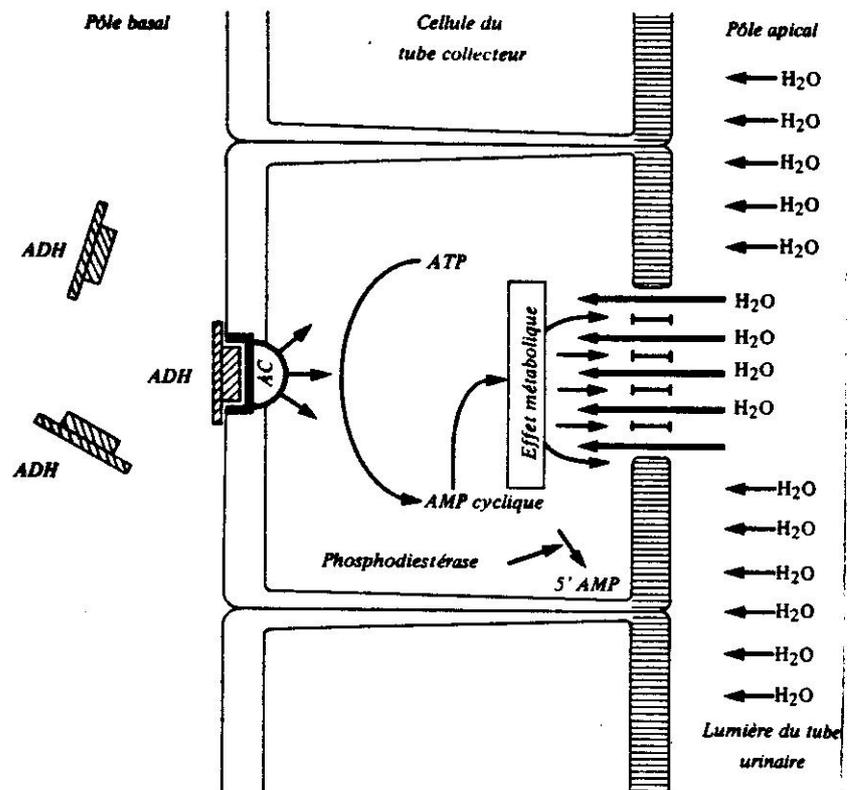
- Administration H.A.D. → ↓ diurèse et Concentration des urines CH_2O négative

- . controle la réabsorption d'eau au niveau des tubes distaux et collecteurs du néphron
- . augmente la réabsorption d'urée

- mécanisme : récepteurs membranaires

stimulation de l'adényl cyclase

phosphorylation de la membrane et ↑ de sa perméabilité à l'eau



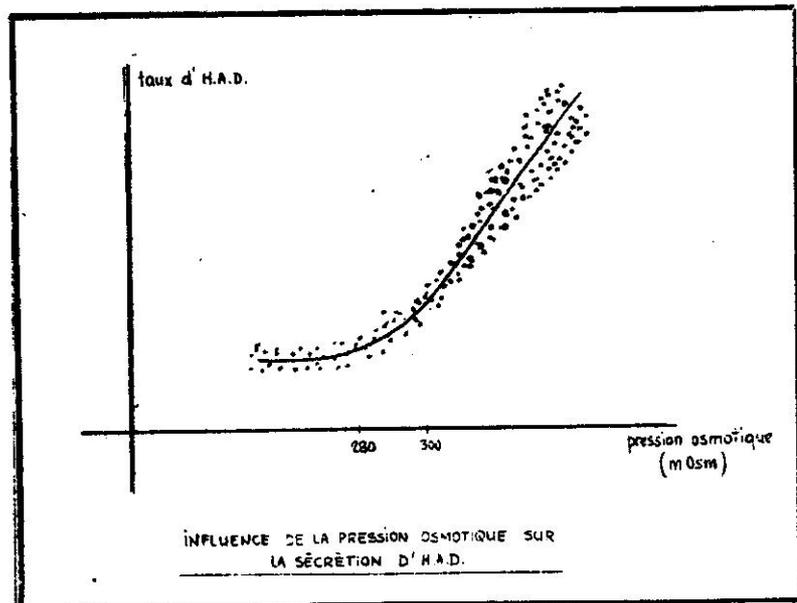
.. — Représentation schématique de l'action de l'ADH au niveau des cellules du tube collecteur du néphron.

- b) Action vasoconstrictrice
- c) Action dipsogène centrale

D - Régulation de la sécrétion

1. Osmolarité des liquides extra cellulaires

- mise en évidence
- localisation des récepteurs : l'hypothalamus
- leur sensibilité :

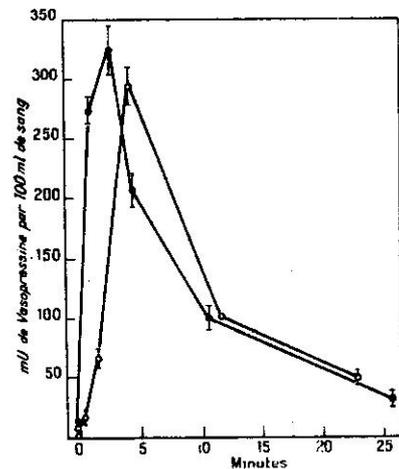


2. Volémie

- Mise en évidence

Effet de l'hémorragie sur la teneur en ADH du sang veineux en provenance de la circulation cérébrale chez deux chiens sous narcose au pentobarbital.

(La quantité de sang soustraite est celle nécessaire pour abaisser la pression artérielle à une valeur moyenne de 50 mmHg.)

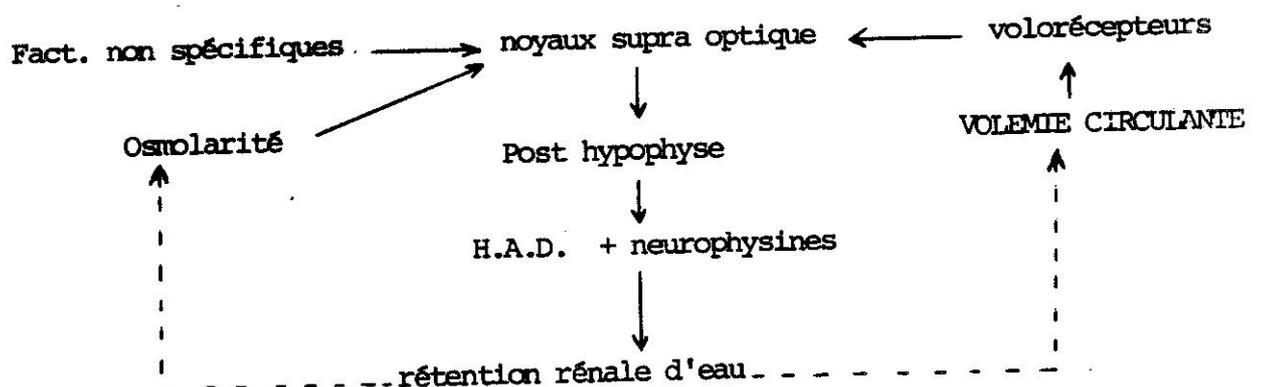


- sensibilité à la volémie circulante
 - prédominance du facteur volémie sur le facteur osmolarité
 - mécanisme : volorécepteurs dans l'oreillette gauche
- afférences : nerf vague (inhibe)

3. Facteurs non spécifiques :

- alcool : inhibe
- nicotine : stimule
- douleur

4. Résumé :



E - Relations avec l'aldostérone

- action synergique dans le cadre du contrôle du volume sanguin circulant.

IV - L'HYPOTHALAMUS

- Lieu d'intégration
- Contrôle étroit du fonctionnement hypophysaire par :
 - . Releasing Hormones
 - . ou Release-inhibiting-Hormones

Hypothalamic hormones known to control the release of pituitary hormones.

Hypothalamic hormone (or factor)	Abbreviation
Corticotropin (ACTH)-releasing hormone	CRH or CRF
Thyrotropin (TSH)-releasing* hormone	TRH or TRF
Luteinizing hormone (LH)-releasing* hormone	LH-RH or LH-RF
Follicle-stimulating hormone (FSH)-releasing* hormone	FSH-RH or FSH-RF
Growth hormone (GH)-releasing* hormone	GH-RH or GH-RF
Growth hormone (GH) release-inhibiting hormone	GH-RIH or GIF
Prolactin release-inhibiting hormone	PRH or PIF
Prolactin-releasing hormone	PRH or PRF
Melanocyte-stimulating hormone (MSH) release-inhibiting hormone	MRIH or MIF
Melanocyte-stimulating hormone (MSH)-releasing hormone	MRH or MRF

* Or regulating hormone.