

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen  
Faculté des sciences de la nature et de la vie,  
Sciences de la terre et de l'univers

Département de biologie

# Physiologie et pharmacologie endocrinienne



POLYCOPIE DE TRAVAUX DIRIGES

DESTINÉ AUX ÉTUDIANTS EN 3<sup>ÈME</sup> ANNÉE LICENCE ET MASTER

*Dr El hassar Meziane Radjaa Kaouthar*

2020/2021

# TABLE DES MATIÈRES

|   |           |
|---|-----------|
| <i>TD 1 : Notions fondamentales sur les hormones.....</i> | <i>1</i>  |
| <i>Corrige du TD 1.....</i>                               | <i>5</i>  |
| <i>TD 2 : L'hypothalamus et l'hypophyse.....</i>          | <i>10</i> |
| <i>Corrigé du TD 2.....</i>                               | <i>13</i> |
| <i>TD 3 : La glande pinéale.....</i>                      | <i>18</i> |
| <i>Corrigé du TD 3.....</i>                               | <i>21</i> |
| <i>TD 4 : Les glandes thyroïdes et parathyroïdes.....</i> | <i>25</i> |
| <i>Corrigé du TD 4.....</i>                               | <i>29</i> |
| <i>TD 5 : La glande surrénale.....</i>                    | <i>37</i> |
| <i>Corrigé du TD 5.....</i>                               | <i>41</i> |
| <i>TD 6 : Le pancréas endocrine.....</i>                  | <i>49</i> |
| <i>Corrigé du TD 6.....</i>                               | <i>53</i> |
| <i>TD 7 : Les ovaires .....</i>                           | <i>61</i> |
| <i>Corrigé du TD 7.....</i>                               | <i>66</i> |
| <i>TD 8 : Les testicules.....</i>                         | <i>74</i> |
| <i>Corrigé du TD 8.....</i>                               | <i>79</i> |
| <i>Références bibliographiques.....</i>                   | <i>80</i> |

# AVANT-PROPOS

*« Enseigner, ce n'est pas remplir des vases, c'est allumer des feux »*

## *Montaigne*

*Ce polycopié pédagogique de travaux dirigés intitulé «Physiologie et Pharmacologie Endocrinienne» s'adresse aux étudiants de masters en infectiologie, en nutrition et en physiologie cellulaire et physiopathologie.*

*Les différentes parties traitées dans ce recueil permettent d'une manière aussi claire, détaillée et bien illustrée que possible d'expliquer le fonctionnement du système endocrinien et son rôle dans le maintien de l'homéostasie et donc du bon fonctionnement de l'organisme. Elles permettent aussi de présenter les principales notions de base en endocrinologie à savoir, les hormones, les récepteurs hormonaux et les différents types de signalisation engendrer après réaction hormone-récepteur ainsi que l'anatomie et la physiologie de chaque glande endocrine à savoir le métabolisme de chaque hormone, son mode de signalisation et son mode de fonctionnement physiologique et pharmacologique sur la cellule cible et son rôle de régulation sur le métabolisme cellulaire.*

*La physiopathologie, les symptômes, les éléments du diagnostic, les orientations pronostiques et les choix thérapeutiques sont exposés de façon précise pour les affections touchant toutes les glandes endocrines : thyroïde • surrénales • parathyroïdes • testicules • ovaires • hypophyse, ainsi que toutes les maladies en lien avec le système endocrinien.*

*La présentation des travaux dirigés est adaptée aux méthodes actuelles de lecture et aide les étudiants à acquérir une autonomie croissante : présentation simple, lecture rapide, QCM corrigés pour s'autoévaluer, exercices d'application corrigés.*

*Je remercie à l'avance les lecteurs qui voudront bien faire part des remarques et critiques que leur a inspiré la lecture de ce polycopié et souhaite que ce polycopié puisse fournir à l'étudiant en biologie les informations nécessaires à la compréhension du monde de l'endocrinologie.*

***Dr El hassarMezianeRadjaa Kaouthar***

## **TD 1**

# **NOTIONS FONDAMENTALES SUR LES HORMONES**



### ***Objectifs d'apprentissage***

- *Définir hormone, glande endocrine, glande exocrine*
- *Connaitre la nature chimique des hormones*
- *Localiser les glandes endocrines sur un schéma*
- *Indiquer leurs mécanismes d'action*
- *Introduire la pharmacocinétique des hormones*
- *Définir les différents traitements hormonaux*



Le système endocrinien constitue un des deux grands systèmes de communication de l'organisme, l'autre étant le système nerveux. Son rôle est essentiel lors du développement pour la réalisation de certaines grandes fonctions physiologiques et de l'homéostasie, c'est-à-dire le maintien relativement constant du milieu intérieur.

Le système endocrinien se compose d'organes sécréteurs, les glandes endocrines qui synthétisent et libèrent dans l'organisme des hormones qui interviennent dans de nombreuses fonctions physiologiques, par exemple :

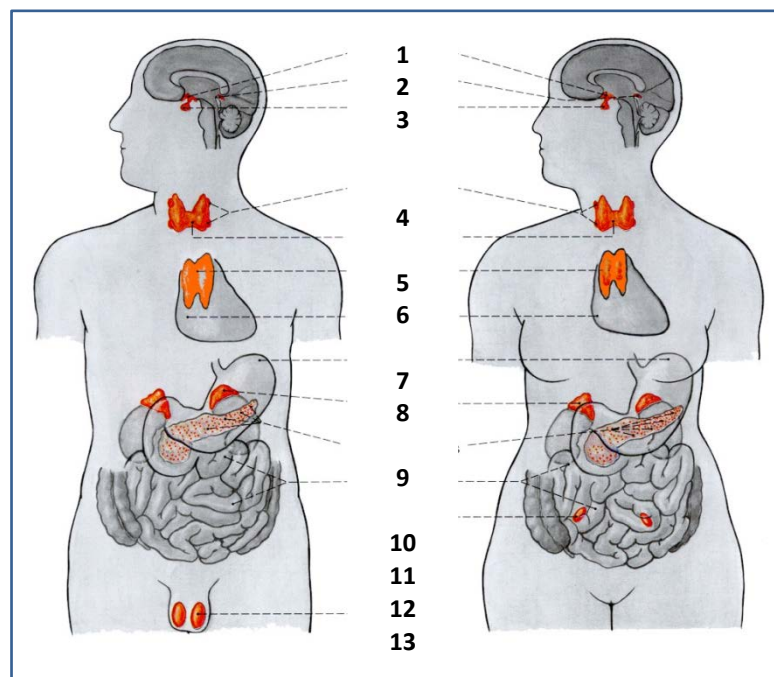
- la nutrition : insuline, glucagon, leptine, ghréline
- la croissance : GH (Growth Hormone)
- la reproduction : ocytocine, œstrogènes, progestérone, testostérone.

**Question 1 :** Définir le mot « hormone ».

**Question 2 :** Quelle est la différence entre une hormone d'action ubiquitaire et une hormone d'action restreinte. Donner des exemples

**Question 3 :** Voici un schéma illustrant les principales glandes du corps.

D'après ce schéma, quels chiffres représentent des glandes à fonction exclusivement endocrinienne?



**Question 4 :** Définir succinctement « glande exocrine », « glande endocrine » et « glande amphicrine ou mixte ».

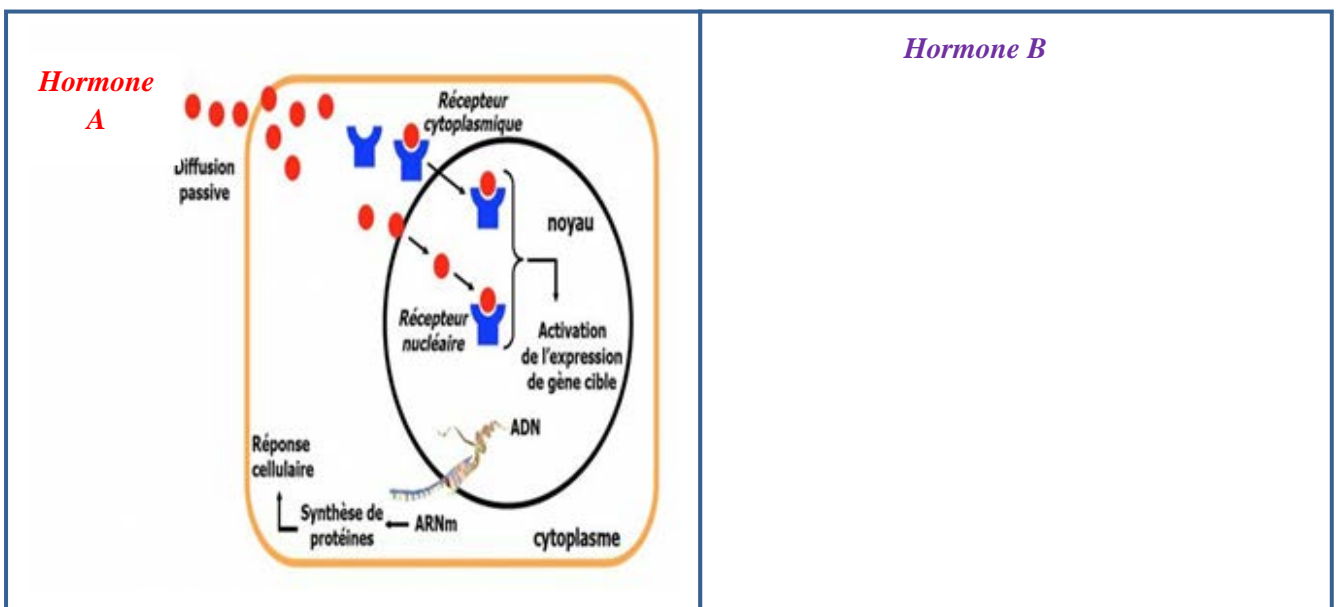
**Question 5 :** Donnez la différence entre sécrétion autocrine et sécrétion paracrine.

**Question 6 :** Nommer et expliquer les 3 facteurs qui peuvent stimuler l'activité d'une glande.

**Question 7 :** Compléter le tableau ci-dessous présentant les différentes natures biochimiques possibles des hormones du corps humain, et de leur solubilité en découlant.

| Nature biochimique de l'hormone                                | Solubilité « dans l'eau » et « dans les lipides » (expliquée par sa nature biochimique) | Exemple d'hormone |
|--|---|-------------------|
| <i>Protidique : protéique ou peptidique ou glycoprotéique.</i> |   |                   |
| <i>Protidique : mono-aminée.</i>                               |   |                   |
| <i>Protidique : mono-aminée, dérivée de la tyrosine.</i>       |   |                   |
| <i>Lipidique : stéroïdienne.</i>                               |   |                   |

**Question 8 :** Les schémas suivants représentent le mécanisme d'action de deux hormones A



**a)**-Citez des exemples d'hormones qui utilisent ces deux voies.

**b)**-Expliquez le mode de signalisation des hormones A et B à l'intérieur de la cellule.

**c)**-Énumérez les différents facteurs qui peuvent influencer sur l'intensité des effets hormonaux.

**Question 9 :** Préciser la durée d'action des hormones, en général.

**Question 10 :** Établir des liens fonctionnels entre ces divers éléments suivants : déséquilibre, glande, hormone, cellule cible et récepteurs.

**Question 11 :**Préciser de quelles façons les hormones sont éliminées.

**Question 12 :**Faire un portrait général de l'action des hormones à partir d'un déséquilibre homéostatique et de son retour à la normale.

**Question 13 :** Le système endocrinien est un ensemble de glandes qui fonctionne par rétroaction hormonale. Dans quel ordre ces différentes étapes de la rétroaction hormonale s'effectue-t-elle?

1. l'hypophyse est informée de l'effet produit
2. la glande ciblée produit une hormone
3. la glande ciblée reçoit l'hormone
4. l'hypophyse sécrète une hormone
5. l'hypophyse arrête l'envoi d'hormone

**Question 14 :** Définir l'hormonothérapie et donner la différence entre hormones naturelles et hormones synthétiques.

**Question 15 :** Quels sont les paramètres pharmacocinétiques qui conditionnent l'action de l'hormone.

**Question 16 :** Citez des exemples d'administration des hormones selon leurs natures chimiques.

**Question 17 :**Citer les différents traitements hormonaux possibles en cas de dysfonctionnement endocrinien, en donnant des exemples.

## **CORRIGE TD 1**

### **NOTIONS FONDAMENTALES SUR LES HORMONES**



#### **Question 1 :**

*Une hormone est un messager chimique (de nature protéique ou lipidique) et biologique, libérée par une structure endocrine et donc, véhiculée par le sang (ou la lymphe), agissant à faible concentration et à distance de leur lieu de sécrétion (pour l'essentiel) sur des cellules cibles dont elles vont modifier l'activité par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques.*

#### **Question 2 :**

- *Hormones d'action ubiquitaire: ont des effets sur tous les types de cellules (h. stéroïdiennes, h. thyroïdiennes, h. de croissance...)*
- *Hormones d'action restreinte: ont des effets que sur certains tissus ou organes, exemple : il y a 3 tissus insulino-dépendant (foie, tissus adipeux et musculaire).*
- *le caractère restreint ou ubiquitaire de l'action d'une hormone dépend de son récepteur (absent ou présent).*

#### **Question 3 :**

*2 (Épiphyse)- 3 (hypophyse)- 4 (G. thyroïde)- 5 (G. parathyroïde) – 6 (Thymus)- 9 (G. surrénale).*

#### **Question 4 :**

- **Glande exocrine :** *Le produit de sécrétion est excrété vers « l'extérieur », à la surface du corps, ou à la surface d'une cavité du corps, en communication avec l'extérieur, une muqueuse, par l'intermédiaire d'un canal excréteur.*
- **Glande endocrine :** *Le produit de sécrétion est excrété vers « l'intérieur », dans la circulation sanguine (ou lymphatique). Leurs produits de sécrétion sont des hormones.*



- **Glande amphotrope ou mixte** : Certains produits de sécrétion sont sécrétés dans la circulation sanguine, d'autres, dans un canal excréteur.

#### Question 5 :

Hormone sécrétée localement par des cellules, elle agit sur les cellules voisines (paracrine) ou sur elle-même (autocrine).

#### Question 6 :

- **Les stimuli hormonaux**, ce sont en fait des hormones qui activent la libération d'autres hormones par la glande. Par exemple, les hormones de l'adénohypophyse (hypophyse) sont, pour la plupart, régies par des hormones produites par l'hypothalamus.
- **Les stimuli humoraux**, c'est la présence ou l'absence dans le sang de certains ions et/ou de nutriments selon certaines concentrations qui entraîne la libération d'hormones. Par exemple, l'absence de calcium dans le sang va servir de stimulus à la parathyroïde pour que celle-ci sécrète son hormone, la parathormone.
- **Les stimuli nerveux**, ce sont des fibres nerveuses qui vont stimuler la glande pour la libération d'hormones.

#### Question 7 :

| Nature biochimique de l'hormone                                | Solubilité « dans l'eau » et « dans les lipides » (expliquée par sa nature biochimique)  | Exemple d'hormone :                          |
|--|--|--|
| <b>Protidique : protéique ou peptidique ou glycoprotéique.</b> | <u>Hydrosoluble</u> (=>en général, circule librement dans le milieu intérieur).<br><u>Non liposoluble</u> (=>En général, ne peut pas traverser la MP ; son récepteur est donc transmembranaire)  | Insuline, glucagon...                        |
| <b>Protidique : mono-aminée.</b>                               | <u>Hydrosoluble</u> (=> En général, circule librement dans le milieu intérieur).<br><u>Non liposoluble</u> (=>En général, ne peut pas traverser la MP ; son récepteur est donc transmembranaire) | Catécholamines (adrénaline et noradrénaline) |
| <b>Protidique : mono-aminée, dérivée de la tyrosine.</b>       | <u>Non hydrosoluble</u> (=> besoin d'une protéine de transport sanguin).<br><u>Liposoluble</u> (=> peut traverser la MP, récepteur intracellulaire)  | Hormones thyroïdiennes (T3 et T4)            |
| <b>Lipidique : stéroïdienne.</b>                               | <u>Non hydrosoluble</u> (=> besoin d'une protéine de transport sanguin).<br><u>Liposoluble</u> (=> peut traverser la MP, récepteur intracellulaire)  | Hormones de la reproduction (LH et FSH)      |

### Question 8 :

**Schéma 1** :Voie d'activation d'un récepteur intracellulaire.

**Schéma 2** : Voie d'activation d'un récepteur membranaire.

a)-

**Hormones A** : les hormones stéroïdes (les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes, les androgènes, les œstrogènes et les progestatifs) et les hormones thyroïdiennes.

**Hormones B** : les hormones peptidiques.

b)-

- Les hormones stéroïdes et thyroïdiennes, lipophiles, pénètrent dans la cellule et se lient à des récepteurs intracellulaires. Le complexe hormone-récepteur pénètre dans le noyau et va se fixer sur l'ADN. Il agit comme un régulateur de la transcription des gènes.
- Les autres hormones se fixent à des récepteurs membranaires spécifiques ce qui active la synthèse d'un second messager intracellulaire (AMPc, GMPc, ADPRc, inositol triphosphate, diacylglycérol, ions Calcium) qui entraîne une cascade de réactions biochimiques.

c)-

- Concentration hormone
- Nombre de récepteurs
- Durée d'exposition (temps d'inactivation)
- Temps entre les expositions
- Disponibilité des substrats intracellulaires

### Question 9 :

La durée d'action des hormones peut aller de 20 minutes à plusieurs heures :

Minutes (peptides)

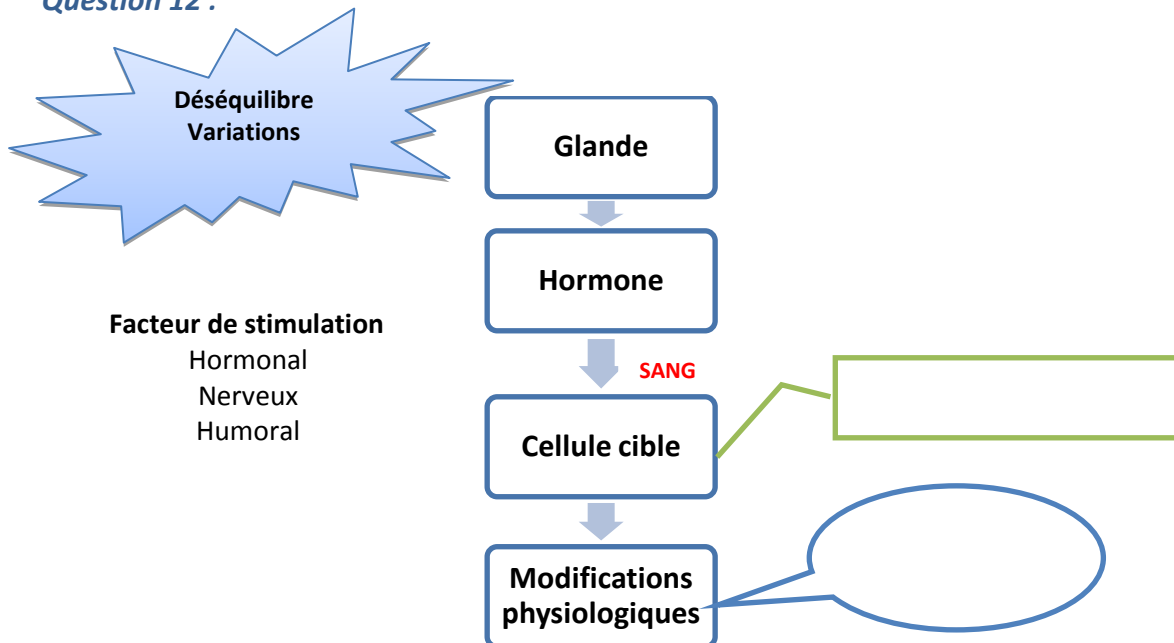
Heures (stéroïdes)

Jours (Thyroxine)

**Question 10** :Une hormone agit sur certaines cellules seulement, ces cellules sont appelées des cellules cibles. La cellule cible présente sur sa membrane des structures appelées récepteurs auxquels l'hormone peut se lier de manière complémentaire. Les hormones, une fois fixées aux récepteurs, agissent sur les cellules cibles en modifiant leur activité, c'est-à-dire en accélérant ou en ralentissant leurs processus normaux (croissance, synthèse de protéines, respiration cellulaire, reproduction, etc.).

**Question 11 :** L'élimination peut être faite de différentes façons, rapidement dégradées par des enzymes à l'intérieur de leurs cellules ou dégradées et éliminées du sang par les cellules des reins et du foie et excrété surtout dans l'urine et un peu dans les matières fécales.

**Question 12 :**



**Question 13 :**

4, 3, 2, 1, 5

**Question 14 :**

L'hormonothérapie est un traitement hormonal qui consiste à utiliser des hormones de substitution, naturelles ou synthétiques, afin de remplacer celles qui sont synthétisées par certaines glandes.

Les hormones synthétiques sont entièrement fabriquées en laboratoire alors que les hormones dites "naturelles" sont fabriquées à partir de substances naturelles.

**Question 15 :**

La solubilité, l'existence d'une protéine porteuse, le métabolisme ou l'excrétion.

**Question 16 :**

- Administration parentérale, nasale... pour les hormones peptidiques
- Administration orale (métabolisme 1er passage hépatique), transcutanée ou parentérale pour les hormones lipophiles

- *Difficultés particulières : certaines hormones ont des effets différents si leur administration est continue ou pulsatile (GnRH...)*

**Question 17 :**

*1. Thérapie hormonale substitutive(hormones naturelles ou analogues...) pour défaut de production / sécrétion*

*Ex : congénital (GH dans nanisme...), médical (insulinothérapie dans diabète, ADH dans diabète insipide) chirurgical (Thyroxine après thyroïdectomie pour cancer...) physiologique (traitement hormonal substitutif de la ménopause...).*

*2. Stimulation de la libération ou de l'action d'une hormone endogène pour défaut partiel de production / sécrétion ou d'efficacité*

*Ex : insulino-sécrétagogues et insulino-sensibilisateurs, diabète de type 2.*

*3. Suppression hormonale pour excès de production inhibition de la synthèse.*

*Ex : antithyroïdiens (hyperthyroïdie) inhibition de la sécrétion de GH, de PRL (tumeurs antéhypophysaires) inhibition de l'action : antagonistes, super agonistes.*

*4. Tests diagnostiques des troubles des axes hypothalamo-hypophysoglandulaires => déficit/excès de production primaire/secondaire*

*Ex : Tests de stimulation et d'inhibition de la sécrétion de cortisol avec le tétracosactide et la dexaméthasone*

*5. Modulation de phénomènes physiologiques à visée « thérapeutique ».*

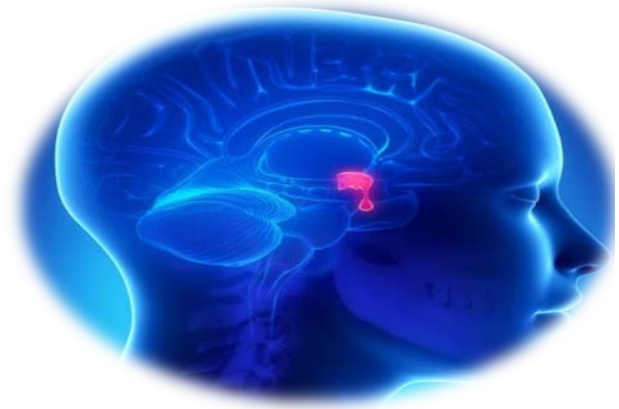
*Ex : activation du rétrocontrôle négatif pour inhiber l'ovulation (contraception) inhibition du rétrocontrôle négatif pour activer l'ovulation*

*6. Mise à profit des effets de certaines hormones/dérivés à dose physiologique ou pharmacologique.*

*Ex : Effets anti-inflammatoire et immunosuppresseur des glucocorticoïdes*

## **TD 2**

# **L'HYPOTHALAMUS ET L'HYPOPHYSE**



### ***Objectifs d'apprentissage***

- *Définir les composants de l'axe hypothalamo-hypophysaire*
- *Indiquer le rôle des composants de l'axe hypothalamo-hypophysaire*
- *Connaitre le lien fonctionnel entre l'hypothalamus et l'hypophyse*
- *Identifier les médicaments de l'axe hypothalamo-hypophysaire*



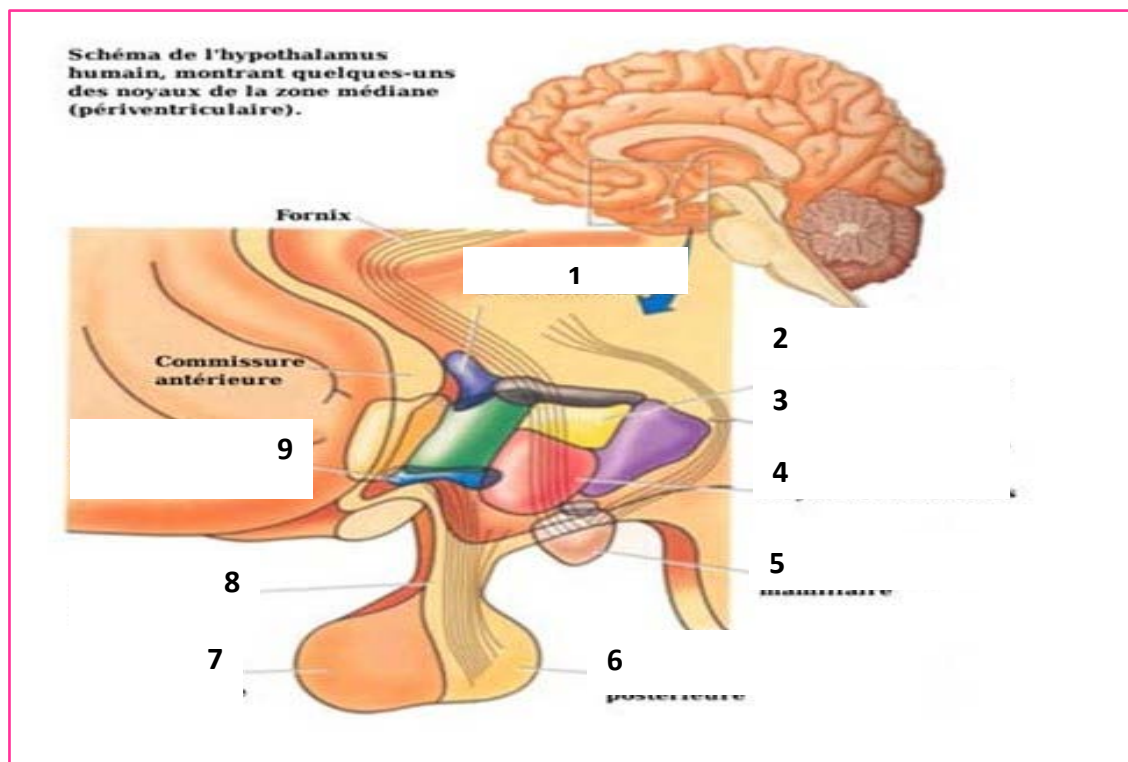
L'axe hypothalamo-hypophysaire est une composante du système nerveux central

intervenant dans la régulation des grandes fonctions physiologiques. Cet axe se compose de deux glandes intracérébrales, l'hypothalamus et l'hypophyse, la première commande l'hypophyse par l'intermédiaire de neurohormones, la seconde commande les organes internes de manière indirecte par le système endocrinien et ses hormones périphériques.

### Exercice 1:

a)- Expliquer le double rôle de l'hypothalamus dans le système endocrinien.

b)- Légender la figure suivante représentant l'axe hypothalamo-hypophysaire.



c)- Quels sont les rôles assurés par les noyaux hypothalamiques.

d)- Quel est l'origine embryonnaire du complexe hypothalamo-hypophysaire.

e)- Expliquer le lien entre l'hypothalamus et l'hypophyse quant à la sécrétion des hormones.

### Exercice 2 :

a)- Définissez le mot libérines. Citez des exemples de libérines sécrétées par l'hypothalamus.

**b)-** Il existe quatre hormones hypophysaires qui sont considérées comme stimulinées. Citez-les en expliquant pourquoi elles sont considérées ainsi.

**c)-** Complétez le tableau ci-dessous représentant la localisation anatomique et le rôle des hormones de l'hypothalamus et l'hypophyse.

| Glandes   | Hormones | Cibles | Fonctions principales |
|---|----------|--------|-----------------------|
| Hypothalamus                                    |          |        |                       |
| Adénohypophyse (lobe antérieur de l'hypophyse)  |          |        |                       |
| Post-hypophyse (lobe postérieur de l'hypophyse) |          |        |                       |

**d)-** Pourquoi l'hypophyse postérieure n'est pas une glande endocrine.

**Exercice 3 :** Lors d'une destruction de l'hypothalamus, peut-on s'attendre à une élévation des taux plasmatiques d'une ou de plusieurs hormones hypophysaires ? Expliquer votre réponse.

**Exercice 4 :** Si toutes les connexions nerveuses entre l'hypothalamus et l'hypophyse sont lésées, quelles seront les hormones dont la sécrétion sera modifiée ? Quelles hormones hypophysaires ne seront pas touchées ?

**Exercice 5 :** Après le diagnostic d'une tumeur hypophysaire, plusieurs thérapeutiques peuvent être prescrites selon les résultats obtenus.

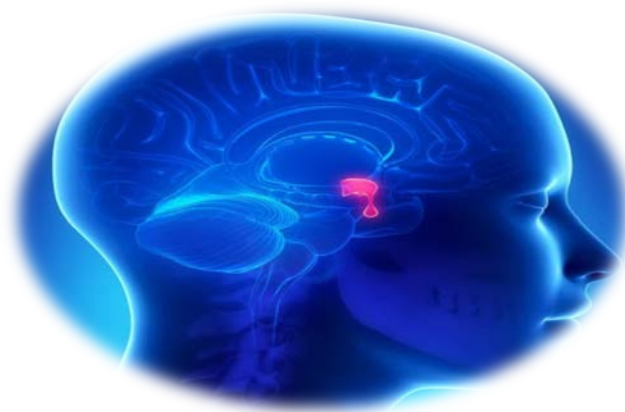
Expliquer dans quel cas pathologique, les traitements suivants sont prescrits, en donnant des exemples de médicaments administrés.

**a)-** Analogues de la somatostatine

**b)-** Hormonothérapie substitutive

## CORRIGE TD 2

### L'HYPOTHALAMUS ET L'HYPOPHYSE



#### Exercice 1 :

**a)**-En plus de son rôle dans le contrôle de plusieurs régulations (température, soif, faim...), il est une glande cruciale de par sa sécrétion d'hormones stimulantes ou inhibitrices qui agissent sur l'hypophyse.

**b)**-

1 : Noyau paraventriculaire

2 : Noyau dorso-médias

3 : Faisceau Mamillo-thalamique

4 : Noyau ventro-médias

5 : Noyau du corps mamillaire

6 : Hypophyse postérieur

7 : Lobe antérieur de l'hypophyse

8 : Tige pituitaire

9 : Noyau supra-optique

**c)**-

Le **noyau hypothalamique antérieur** joue un rôle important dans le maintien de la température du corps et dans le sommeil.

La partie la plus latérale **du noyau ventromédian** est, elle, impliquée dans le contrôle de la prise de nourriture.

Le **noyau supra-optique**, qui contient des neurones sensibles à la pression osmotique du sang, est impliqué dans l'équilibre hydrique de l'organisme par l'intermédiaire de l'hormone vasopressine qu'il produit.



*Le noyau suprachiasmatique, situé juste au-dessus du chiasma optique, est innervé par la rétine et joue un rôle dans nos rythmes circadiens.*

*Le noyau paraventriculaire influence à la fois les comportements de l'attachement, de la prise de liquide et de nourriture, de réponse au stress, en plus de contrôler la pression sanguine, la température corporelle, certains réflexes gastriques et même la réponse immunitaire.*

*En ce qui concerne les fonctions sexuelles, on ne sera pas surpris d'apprendre que certains noyaux de l'hypothalamus y contribuent, notamment ceux de la région préoptique, dont la taille diffère chez l'homme et chez la femme.*

**d)-**

*L'origine embryologique du complexe Hypothalamo-Hypophysaire est double :*

- *L'hypothalamus et la neurohypophyse dérivent du neurectoblaste.*
- *L'adénohypophyse provient de l'entoblaste.*

**e)-**

*L'hypothalamus sécrète des hormones stimulantes ou inhibitrices qui agissent sur l'hypophyse. Les hormones de libération (RH) stimulent la libération d'hormone par l'adénohypophyse et les hormones d'inhibition (IH) empêchent la libération des hormones de l'adénohypophyse.*

**Exercice 2 :**

**a)-***Les libérines sont des neurohormones sécrétées par l'hypothalamus, et qui vont agir sur l'hypophyse en régulant la sécrétion d'hormones, les stimulines. Ces dernières stimuleront d'autres glandes de l'organisme comme la thyroïde ou les ovaires.*

*Les libérines, sécrétées par l'hypothalamus, sont les suivantes :*

- *La corticolibérine (CRF) qui contrôle la sécrétion de corticotrophine (ACTH) entraînant la synthèse de cortisol*
- *La thyroïdolibérine (TRH) qui contrôle la sécrétion de thyroïdostimuline (TSH) stimulant la thyroïde*
- *La gonadolibérine (GnRH) qui contrôle la sécrétion de gonadotrophines (FSH et LH) stimulant les ovaires*
- *La somatolibérine (GH-RH) qui contrôle la sécrétion de somatotropine, hormone de croissance.*

**b)-**

Les hormones considérées comme stimulines sont la FSH, la LH, la TSH et l'ACTH, car elles agissent sur leurs organes cibles, des glandes endocrines, et elles les stimulent à produire à leur tour des hormones. La TSH par exemple, un fois libérée dans la circulation sanguine, va stimuler la thyroïde pour la sécrétion d'hormones thyroïdiennes.

A l'inverse, la GH et la PRL agissent sur des organes qui ne sont pas des glandes endocrines. La PRL agit par exemple directement sur la glande mammaire. Elle stimule et maintient la production de lait après l'accouchement.

**c)-**

| Glandes  | Hormones  | Cibles  | Fonctions principales   |
|--|---|---|---|
| Hypothalamus                                   | Ocytocine                                       | Utérus et glandes mammaires                           | Émission du lait et contractions utérines                                     |
|  | Vasopressine (ADH)                              | Tubes rénaux  | Réabsorption de l'eau   |
|  | Hormones de régulation                          | Lobe antérieur de l'hypophyse                         | Régulation des hormones du lobe antérieur de l'hypophyse                      |
| Adénohypophyse (lobe antérieur de l'hypophyse) | Hormone de croissance                           | Tissus en général                                     | Stimulation de la croissance et du métabolisme organique                      |
|  | TSH (hormone thyrotrope)                        | Thyroïde  | Stimulation de la fabrication et la libération des hormones thyroïdiennes     |
|  | ACTH (hormone corticotrope)                     | Cortex surrénal                                       | Stimulation de la synthèse et de la libération des hormones corticosurrénales |
|  | Prolactine                                      | Glandes mammaires                                     | Stimulation de la synthèse de lait  |
|  | FSH/LH  | Gonades   | Stimulation de la synthèse des hormones sexuelles                             |
|  | Post-hypophyse (lobe postérieur de l'hypophyse) | Vasopressine et ocytocine produite par l'hypothalamus |   |

d)-

Il s'agit plutôt d'un site de stockage et de libération de neurohormones préfabriquées au niveau hypothalamique (ADH et Ocytocine : peptides de 9AA).

### Exercice 3 :

La sécrétion de la majorité des hormones hypophysaires est stimulée par les hormones hypothalamiques (TRH, CRH, GHRH...).

La tige pituitaire relie l'hypothalamus à l'hypophyse, en cas de l'hypothalamus, cela empêche l'hypophyse de sécréter des hormones hypophysaires => les taux plasmatiques des **hormones hypophysaires concernés vont donc diminuer.**

Les deux sécrétions hypothalamiques ayant un effet inhibiteur sont la somatostatine et la dopamine.

La sécrétion de prolactine est inhibée de façon tonique par la dopamine (libérée par les neurones dopaminergiques hypothalamiques). Il n'y a pas de régulation de l'axe par une hormone périphérique (pas de libération d'hormone périphérique au niveau du tissu cible). La PRL entraîne alors un feedback négatif sur sa propre production.

Il y a une modulation de sécrétion de PRL par différents facteurs provenant de l'environnement et du milieu interne : en particulier élévation des œstrogènes, stress, succion.

Ainsi, lors d'une section traumatique de la tige pituitaire (déconnection hypothalamo-hypophysaire), **la prolactine augmente.** Il en est de même lors de la prise de médicaments à effet anti-dopaminergique. (Chlorpromazine)

### Exercice 4 :

La sécrétion des principales hormones du lobe postérieur de l'hypothalamus (vasopressine, ou ADH et Ocytocine) sera perturbée. Les hormones antéhypophysaires ne seront pas touchées, car l'hypothalamus exerce son influence sur leur sécrétion par l'intermédiaire des hormones hypothalamo-hypophysaire et non par l'intermédiaire de connexions nerveuses.

### Exercice 5 :

a)- Analogues de la somatostatine :

Les analogues de la somatostatine sont des médicaments qui réduisent la quantité d'hormones fabriquées et libérées par certaines tumeurs fonctionnelles de l'hypophyse. On y a surtout recours après la chirurgie pour traiter les tumeurs qui produisent trop d'hormone

de croissance et qui provoquent ainsi le développement exagéré du crâne et des os du visage, de la mâchoire, des mains et des pieds (acromégalie). On peut aussi les administrer pour traiter les tumeurs qui fabriquent trop de thyroïdostimuline (TSH) ou de corticotrophine (ACTH). On administre les analogues de la somatostatine sous forme d'injection dans un muscle ou sous la peau, dont ceux-ci :

- Octréotide (Sandostatin)
- Lanréotide (Somatuline)
- Pasiréotide (Signifor)

#### **b)-Hormonothérapie substitutive**

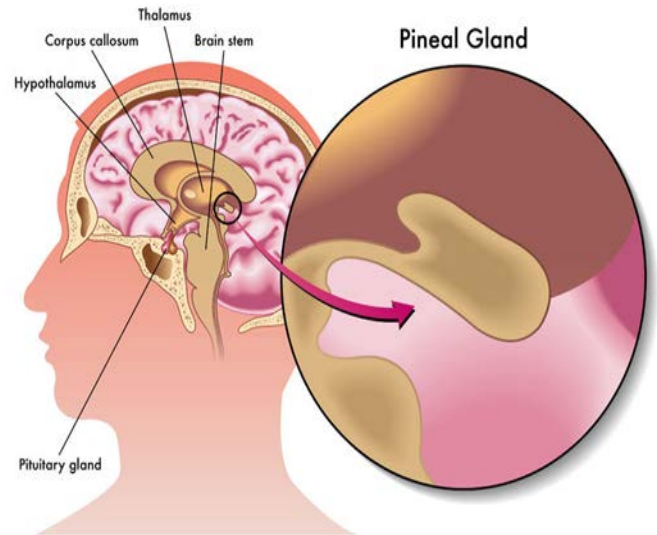
L'hormonothérapie substitutive est habituellement nécessaire si toutes les hormones fabriquées par l'hypophyse ne le sont pas en quantité suffisante (hypopituitarisme). Cela peut se produire si l'hypophyse a été enlevée en partie ou en totalité par chirurgie ou si une tumeur a endommagé l'hypophyse.

L'hormonothérapie substitutive peut comprendre l'administration des substances suivantes :

- Hydrocortisone pour remplacer le cortisol que l'ACTH indique normalement aux glandes surrénales de fabriquer
- Lévothyroxine (Synthroid, Eltroxin) pour remplacer la thyroxine, c'est-à-dire l'hormone thyroïdienne contrôlée par la TSH
- Hormone de croissance synthétique fabriquée en laboratoire pour remplacer l'hormone de croissance naturelle
- Œstrogène et progestérone pour remplacer les hormones sexuelles femelles
- Testostérone pour remplacer les hormones sexuelles mâles
- Desmopressine pour remplacer l'hormone antidiurétique (ADH)

## **TD 3**

# **LA GLANDE PINÉALE**



### ***Objectifs d'apprentissage***

- *Définir la fonction de la glande pinéale*
- *Déterminer le rôle de la mélatonine*
- *Connaitre la biosynthèse de la mélatonine ainsi que son mode d'action*



*L'épiphyse est une glande impaire localisée au centre de l'encéphale, au niveau du diencephale, et plus précisément au-dessus et à l'arrière du troisième ventricule, cavité contenant le liquide céphalorachidien.*

**Indiquer la ou les bonnes réponses**

**Question 1 :** La glande pinéale :

- a)- Est un élément du tissu nerveux*
- b)- Est indépendante du tissu nerveux*
- c)- Est une glande paire située à la partie postérieure du toit du diencephale*
- d)- Se retrouve en relation avec le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus*

**Question 2 :**

- a)- L'épiphyse secrète la sérotonine après une exposition à l'obscurité*
- b)- L'épiphyse contrôle, par l'intermédiaire de la mélatonine, les rythmes biologiques (rythmes circadiens)*
- c)- Les pinéalocytes sont les seules cellules qui constituent l'épiphyse, responsables de la synthèse hormonale*
- d)- La sérotonine est un dérivé de la mélatonine*

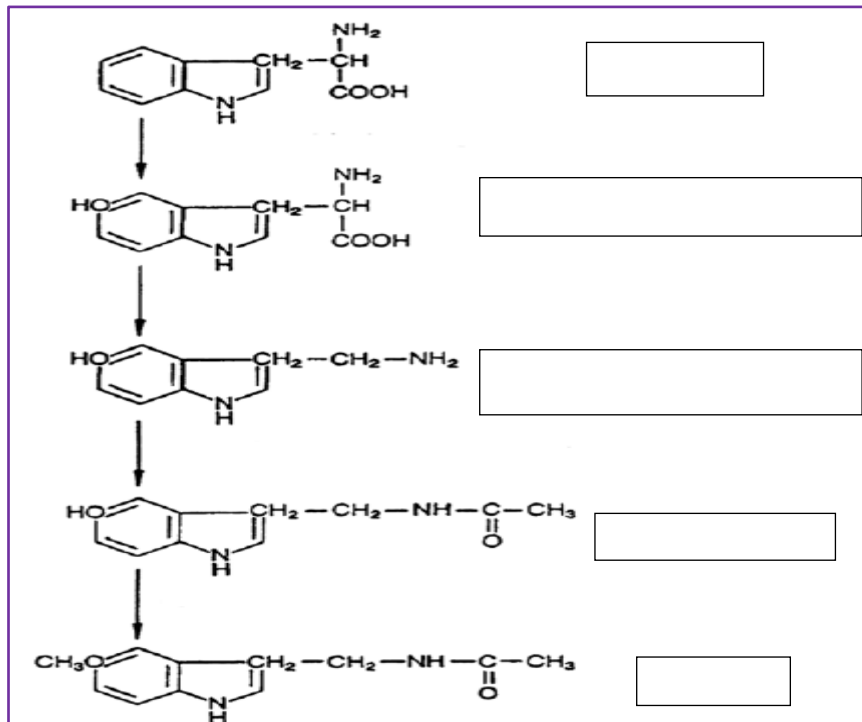
**Question 3 :** Compléter le paragraphe suivant par les mots manquants :

*La régulation de ..... suit un processus précis sous le contrôle de l'épiphyse. Dans un premier temps, ..... reçoit les informations visuelles, dont l'intensité et la durée de ..... au cours de la journée. Ces informations cheminent à travers....., le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus,..... supérieur avant d'atteindre l'épiphyse. En fonction des informations reçues, l'épiphyse secrète....., hormone induisant la somnolence. Cette sécrétion atteint son maximum .....et son minimum.....*

**Question 4 :** Répondre par vrai ou faux en justifiant votre réponse

- a)- La mélatonine est présente dans tous les fluides biologiques, y compris le liquide céphalorachidien, la salive, la bile, le liquide synovial, le liquide amniotique et le lait maternel.*
- b)- Les cellules pinéales constituent la seule source de la mélatonine.*
- c)- La biosynthèse de la mélatonine se fait principalement la nuit et s'étale sur une dizaine d'heures.*
- d)- La fonction endocrine de l'épiphyse n'a aucun effet sur les organes reproducteurs.*

**Question 5 :** Titrer et compléter la figure suivante.



**Question 6 :** Expliquer comment la lumière a un double effet sur la sécrétion de la mélatonine.

**Question 7 :** Quelles sont les conséquences d'une pinéalectomie chez le rat sur l'axe corticotrope.

**Question 8 :** La suppression de la mélatonine circulante par injection d'anticorps anti mélatonine au rat entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de thyroostimuline (TSH). Que peut-on conclure ?

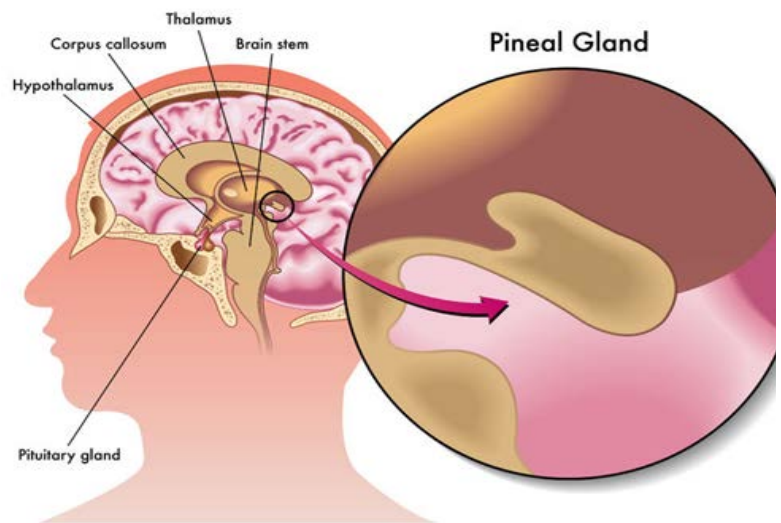
**Question 9 :** La mélatonine possède un certain nombre de propriétés pharmacologiques, lesquelles ?

**Question 10 :** Compléter le tableau suivant représentant les différents types de récepteurs de la mélatonine.

| Types de récepteurs | Abréviation | Localisation | Fonction |
|---------------------|-------------|--------------|----------|
|                     |             |              |          |
|                     |             |              |          |

## CORRIGE TD 3

### LA GLANDE PINÉALE



#### Question 1 :

a – d

#### Question 2 :

b - c

#### Question 3 :

La régulation de **l'horloge interne** suit un processus précis sous le contrôle de l'épiphyse. Dans un premier temps, **l'épiphyse** reçoit les informations visuelles, dont l'intensité et la durée **de la lumière** au cours de la journée. Ces informations cheminent à travers **la rétine**, le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus, **le ganglion cervical** supérieur avant d'atteindre l'épiphyse. En fonction des informations reçues, l'épiphyse sécrète **la mélatonine**, hormone induisant la somnolence. Cette sécrétion atteint son maximum **au milieu de la nuit** et son minimum **au milieu du jour**.

#### Question 4 :

a)- Vrai

b)- Faux

Il existe d'autres sources extra pinéales de sécrétion de la mélatonine, notamment dans la rétine, l'intestin, le foie, les reins, la cochlée, la thyroïde, et certaines cellules sanguines.

c)- Vrai

d)- Faux



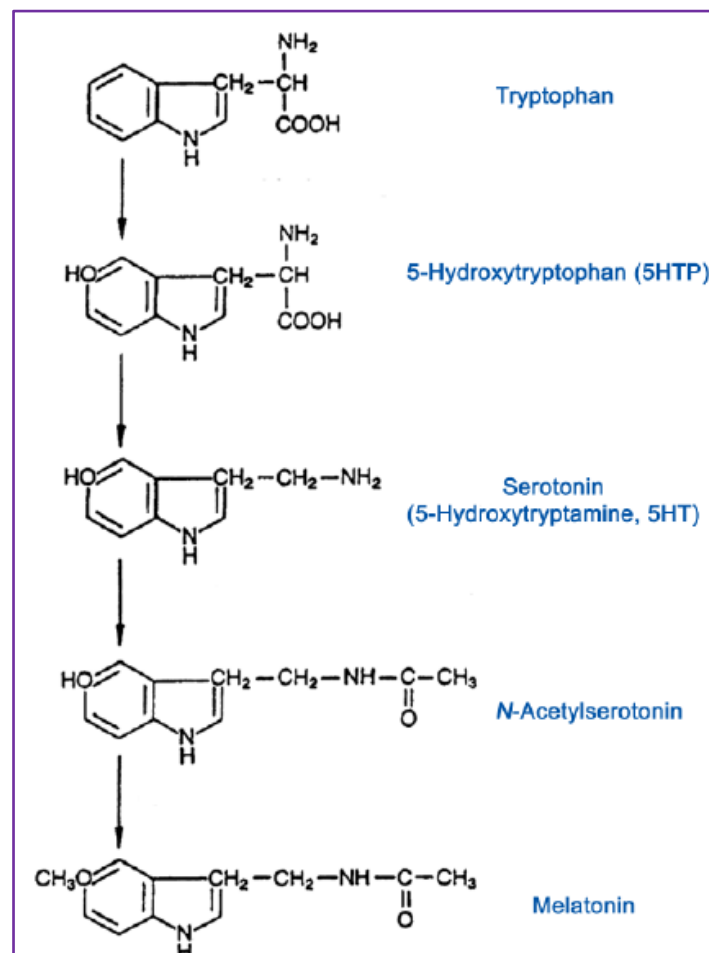
La fonction endocrine de l'épiphyse pourrait avoir des effets sur le développement des voies sexuelles, car elle agit sur la régulation du développement et du fonctionnement des gonades. Elle induit une régression de celles-ci, en inhibant la sécrétion de la LH et de la FSH et en réduisant la sécrétion de la prolactine.

**Question 5 :**

La figure représente la biosynthèse de la mélatonine

La mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) est synthétisée à partir du tryptophane, un des acides aminés essentiels non synthétisés par l'homme, provenant des protéines animales et végétales de l'alimentation.

Cet acide aminé est transformé en sérotonine qui sera elle-même convertie en N-acétylsérotonine par l'enzyme N-acétyltransférase. La mélatonine est finalement obtenue par la méthylation de ce dernier métabolite.



**Question 6 :**

*La lumière inhibe sa sécrétion pendant toute la durée d'exposition et elle est capable, selon l'heure d'exposition, de déplacer la phase (le pic) d'un certain nombre de rythmes circadiens. Ainsi l'exposition à la lumière le matin avance la phase du rythme circadien de la mélatonine et de la température par exemple. L'exposition à la lumière en fin d'après-midi ou en soirée retarde la phase des rythmes circadiens de ces variables.*

**Question 7 :**

*Il existe un effet inhibiteur de la mélatonine sur la fonction surrénalienne chez les rongeurs. La pinéalectomie induit une hypertrophie de la glande surrénale avec hypersécrétion d'hormone corticotrope (ACTH), de corticostérone et/ou d'aldostérone alors que l'administration de mélatonine ou d'extraits de pinéales peut neutraliser ces effets.*

**Question 8 :**

*On conclut que la sécrétion de la thyroïde est influencée par la photopériode et que la mélatonine a un effet antithyrotropique, en effet, la mélatonine diminue les concentrations de thyroxine et de TSH plasmatiques si elle est administrée à la fin de la photopériode.*

**Question 9 :**

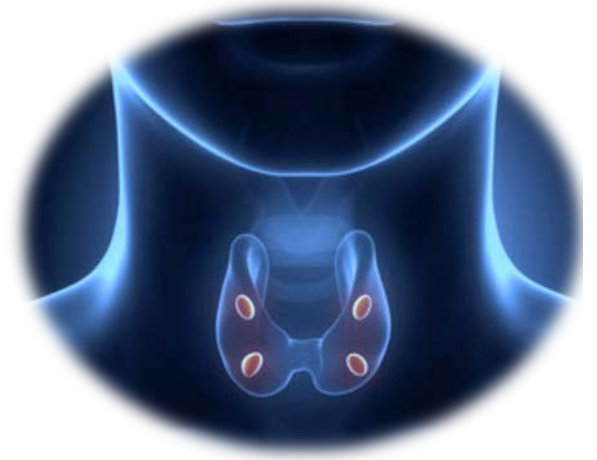
*La mélatonine réduit le temps de latence à l'endormissement et améliore la qualité et la durée totale du sommeil. Elle est utilisée, en milieu hospitalier, pour traiter les troubles du sommeil liés à un retard de phase, dans la maladie d'Alzheimer et chez les sujets insomniaques atteints de cécité totale. La mélatonine est un puissant anti radicalaire.*

**Question 10 :**

| <b>Types de récepteurs</b>         | <b>Abréviation</b>                | <b>Localisation</b>  |
|------------------------------------|-----------------------------------|--|
| <b>Récepteurs membranaires</b>     | <b>ML1 /ML2</b>                   | <p><b>Au niveau central :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus</li> <li>- L'adénohypophyse</li> <li>- Le cortex</li> </ul> <p><b>Au niveau périphérique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-La rétine</li> <li>-Système reproducteur, cardiovasculaire, immunitaire, digestif</li> <li>- Les poumons, reins, surrénales, graisse brune</li> </ul> |
| <b>Récepteurs non membranaires</b> | <b>ML3</b>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cerveau</li> <li>- Foie</li> <li>-Cœur</li> <li>-Poumons</li> <li>-Reins</li> </ul>  |
| <b>Récepteurs nucléaires</b>       | <b>RZR/ROR<math>\alpha</math></b> | <b>De façon ubiquitaire, principalement foie, muscle et leucocytes sanguins</b>  |
|                                    | <b>RZR/ROR<math>\beta</math></b>  | <b>Glande pinéale, thalamus, hypothalamus, Cerveau</b>   |
|                                    | <b>RZR/ROR<math>\gamma</math></b> | <b>Thymus, muscle squelettique, pancréas</b>   |

## **TD 4**

### **LES GLANDES THYROÏDES ET PARATHYROÏDES**



#### **Objectifs d'apprentissage**

- *Définir les différents types d'hormones thyroïdiennes et parathyroïdiennes*
- *Connaitre les différentes cellules qui composent ces deux glandes*
- *Définir les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes*
- *Comprendre le mécanisme de régulation des hormones thyroïdiennes et parathyroïdiennes*
- *Diagnostiquer les maladies thyroïdiennes et parathyroïdiennes et définir leurs traitements*

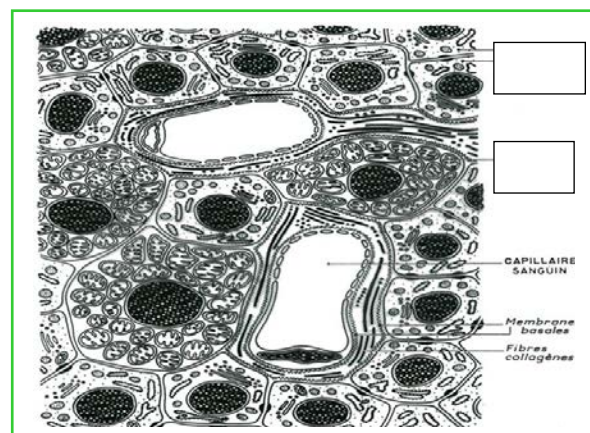
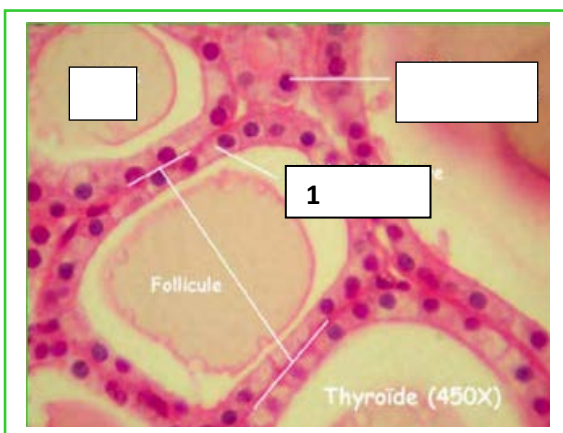


**La glande thyroïde** est située dans la partie inférieure et antérieure du cou, devant la trachée. Elle ressemble à un papillon, avec deux lobes latéraux réunis par un isthme. Les nerfs qui commandent vos cordes vocales sont situés juste derrière la thyroïde.

**La glande parathyroïde** forme des petits amas de cellules situés sur la face postérieure de la thyroïde (généralement 4, peut atteindre 8). Les parathyroïdes ont une capsule propre qui permet de les séparer de la thyroïde, des vaisseaux et nerfs proches de l'artère et de la veine thyroïdienne inférieure et du nerf récurrent qui commande les cordes vocales.

### Exercice 1 :

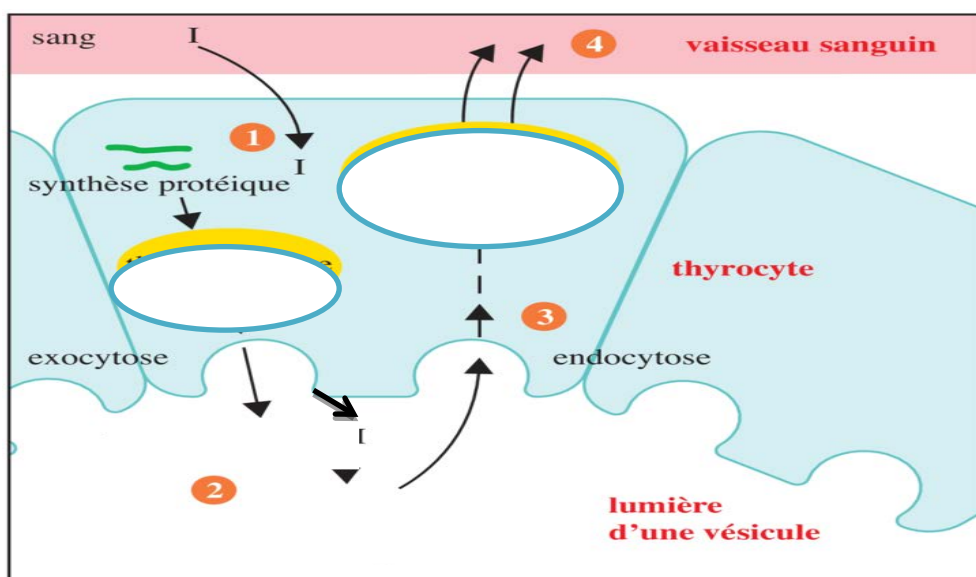
a)- Titrer et légendez les figures suivantes.



b)- Définir le rôle des parties 1, 2, 3, 4 et 5.

### Exercice 2 :

La figure suivante représente les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.



- a)- Compléter les parties manquantes A, B et C
- b)- Expliquez les étapes : 1, 2, 3 et 4 de cette biosynthèse.
- c)- Quel est le rôle de la molécule « B » dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.
- d)- Le manque de la molécule « B » perturbe le fonctionnement de la thyroïde. Qu'est-ce que ce manque peut-il provoquer chez une personne?
- d)- Quelle est la différence entre les molécules C et D. Laquelle est la plus active.
- e)- Décrire le récepteur des molécules C et D.
- f)- Quel est la destinée des molécules C et D après leur libération.
- g)- Comment sont métabolisées les molécules C et D.

**Exercice 3 :** Compléter le tableau suivant représentant les actions des hormones thyroïdiennes et parathyroïdiennes, leurs cellules cibles, ainsi que leurs principaux dérèglements.

| Hormone | Principales actions | Cible | Principales dérèglements |
|---------|---------------------|-------|--------------------------|
|         |                     |       |                          |
|         |                     |       |                          |

**Exercice 4 :**

Expliquer par une boucle de rétrocontrôle les différents niveaux de régulation de la concentration plasmatique des hormones thyroïdiennes. Indiquer le niveau d'intervention des principaux facteurs inhibiteurs.

**Exercice 5 :**

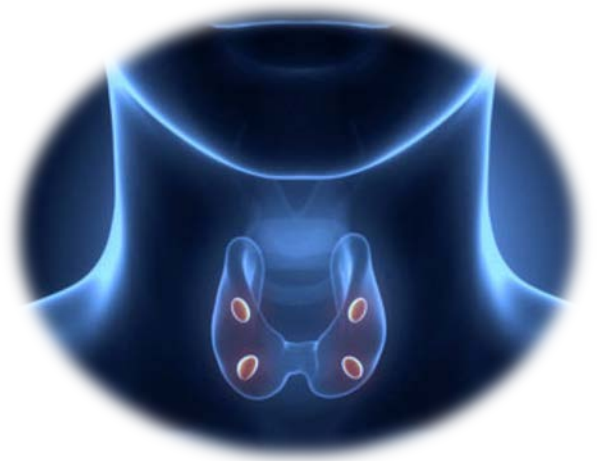
- a)- Faire un portrait expliquant comment la glande thyroïde et la glande parathyroïde régulent-elles le taux de calcium sanguin.
- b)- Outre le calcium lui-même, quels sont les traitements régulateurs du métabolisme phosphocalcique qui sont les plus utilisés.

**Exercice 6 :**

- a)**-Etablir les différents diagnostics secondaires à un déficit en hormones thyroïdiennes
- b)**-Donner la démarche diagnostique à faire devant une suspicion d'hypothyroïdie primaire.
- c)**-Quelles sont les principales hormones thyroïdiennes qui sont indiquées à titre substitutif dans le traitement de l'hypothyroïdie de l'adulte. Indiquer leur rôle pharmacologique.
- d)**- Donner des exemples d'anti thyroïdiens de synthèse et expliquer leur mécanisme d'action. Définir dans quel cas pathologique sont-ils indiqués.

## **CORRIGE TD 4**

# **LES GLANDES THYROÏDES ET PARATHYROÏDES**



### **Exercice 1 :**

#### **a)-**

**Figure 1 :** Coupe histologique d'une glande thyroïdienne

**1 :** Les cellules folliculaires ou thyrocytes

**2 :** Le colloïde

**3 :** Les cellules C ou para folliculaires

**Figure 2 :** Coupe histologique d'une glande parathyroïdienne

**4 :** Les cellules principales

**5 :** Les cellules oxyphiles

#### **b)-**

**1 :** Les cellules folliculaires ou thyrocytes : produisent la thyroglobuline (pré-hormone)

**2 :** Le colloïde remplit la cavité centrale des follicules et permet le stockage de la thyroglobuline (pré hormone). Cette dernière va participer à la synthèse des hormones iodées thyroïdiennes.

**3 :** Les cellules C ou para folliculaires forment un tissu conjonctif situé entre les follicules elles synthétisent et sécrètent la thyrocalcitonine (hormone thyroïdienne non iodée).

**4 :** Les cellules principales, dans lesquelles on trouve l'hormone sécrétée par la parathyroïde, la parathormone (PTH).

**5 :** Les cellules oxyphiles, riches en mitochondries dont le rôle est mal connu.



## Exercice 2 :

a)-

**Étape 1 :** Le thyrocyte fabrique une protéine, la thyroglobuline (molécule précurseur), qui est expulsée par exocytose vers la lumière de la vésicule où elle s'accumule. Le thyrocyte prélève l'iode (I) apporté par l'alimentation dans le sang et le transfère dans la lumière de la vésicule.

**Étape 2 :** Il y a ioduration de la thyroglobuline. Le couplage de la thyroglobuline et de l'iode (I) conduit à la formation de 2 hormones : thyroxine et la triiodothyronine.

**Étape 3 :** Il y a endocytose de la thyroxine et triiodothyronine de la part des thyrocytes.

**Étape 4 :** Les hormones thyroïdiennes sont libérées dans le sang.

b)- L'iode est capté par les cellules thyroïdiennes, oxydé pour pouvoir être utilisé puis fixé sur des acides aminés : les tyrosines de la thyroglobuline. Les tyrosines sont ensuite couplées pour former les hormones thyroïdiennes ou thyronines.

c)- Apparition du goitre.

d)- 4 et 5 sont des hormones thyroïdiennes :

- La tétra iodothyronine ou T4 ou thyroxine qui contient 4 atomes d'iode sécrétée par les follicules thyroïdiens en grande quantité mais n'est pas immédiatement active.
- La triiodothyronine ou T3 qui contient 3 atomes d'iode sécrétée par les follicules et formée dans les tissus cibles à partir de la thyroxine c'est l'hormone active sur les tissus.

e)- Les récepteurs des hormones thyroïdiennes sont des récepteurs nucléaires (TR) qui sont à la fois capables de fixer le ligand T3 et de se lier à l'ADN pour agir sur la transcription de gènes cibles. Ce sont donc des facteurs de transcription. Les récepteurs aux hormones thyroïdiennes (TR) sont codés par deux gènes TR $\alpha$  (chromosome 11) et TR $\beta$  (chromosome 14). Chacun de ces gènes peut générer, grâce à l'utilisation de promoteurs internes et/ou d'épissage alternatif, différents isoformes protéiques.

f)- Après libération des hormones thyroïdiennes dans le sang, ces dernières sont transportées par des protéines plasmatiques : TBA (Thyroxine binding globulin), TBPA (Thyroxine binding prealbumin) et l'albumine.

g)- Les hormones thyroïdiennes subissent au niveau des cellules périphériques: désiodation, conjugaison (G, S), et dégradation. Les H sont dégradés au niveau du foie et du rein. L'iode est éliminé en majeure partie dans les urines, mais aussi par les matières fécales, la peau, le poumon et la sécrétion lactée; il est également récupéré par la thyroïde.

**Exercice 3 :**

| <b>Hormone</b>  | <b>Principales actions</b>  | <b>Cible</b>                                     | <b>Principales dérèglements</b>   |
|---|---|--|---|
| <b>Thyroxine (T4)</b><br><b>Triiodothyronine (T3)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Action de stimulation de la consommation O<sup>2</sup>, avec une augmentation de la pression de chaleur par augmentation du métabolisme basal et augmentation des réactions métaboliques en général (L, G, P) et de l'augmentation du débit cardiaque avec une augmentation de la diurèse</li> <li>• stimule la vitesse de décontraction des muscles, la maturation système nerveux, le transit intestinal, la thermogénèse, la croissance.</li> </ul> | Tissu général                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une Hyposécrétion, ou hypothyroïdisme, peut-être à l'origine du crétinisme chez l'enfant et du myxœdème chez l'adulte.</li> <li>• Une hypersécrétion, ou hyperthyroïdisme peut causer plusieurs maladies (maladies de Graves, tachycardie, myasthénie, thrombopénie).</li> </ul> |
| <b>Calcitonine</b>                                    | <b>Hypocalcémiante</b>  | <b>Os</b>  |   |
| <b>Parathormone(PTH)</b>                              | <b>Hypercalcémiante</b><br><b>Hypophosphorilante</b>  | <b>OS</b><br><b>Rein</b><br><b>Tube digestif</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une Hyposécrétion peut se manifester par une augmentation de l'excitabilité nerveuse et de la tétanie.</li> <li>• Une hypersécrétion peut conduire à une des calcifications des os et à une calcification des tissus mous comme le rein.</li> </ul>                              |

**Exercice 4 :**

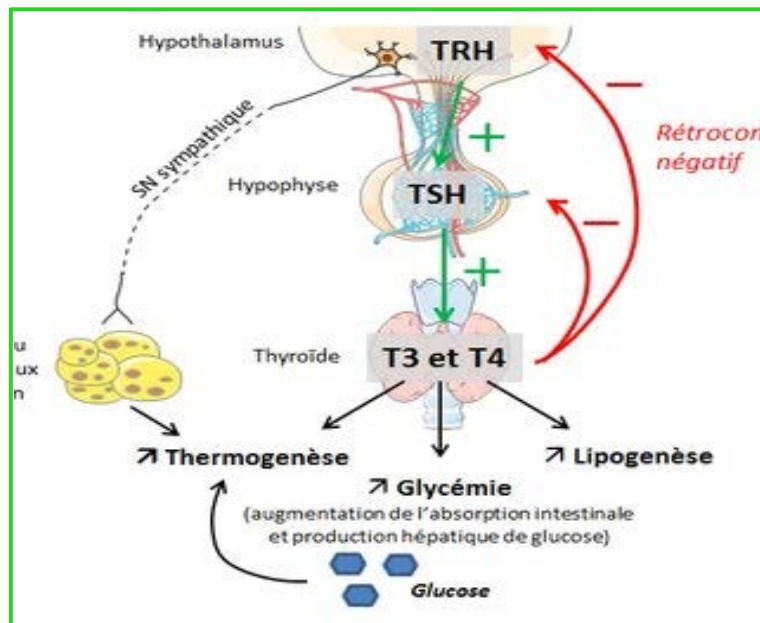
Régulation des hormones thyroïdiennes :

L'hypothalamus secrète TRH qui va stimuler la libération hypophysaire de TSH. TSH va stimuler au niveau de la glande thyroïde la sécrétion des hormones thyroïdiennes (T3 et T4).

Le rétrocontrôle négatif se fait par les hormones thyroïdiennes qui vont inhiber la synthèse de

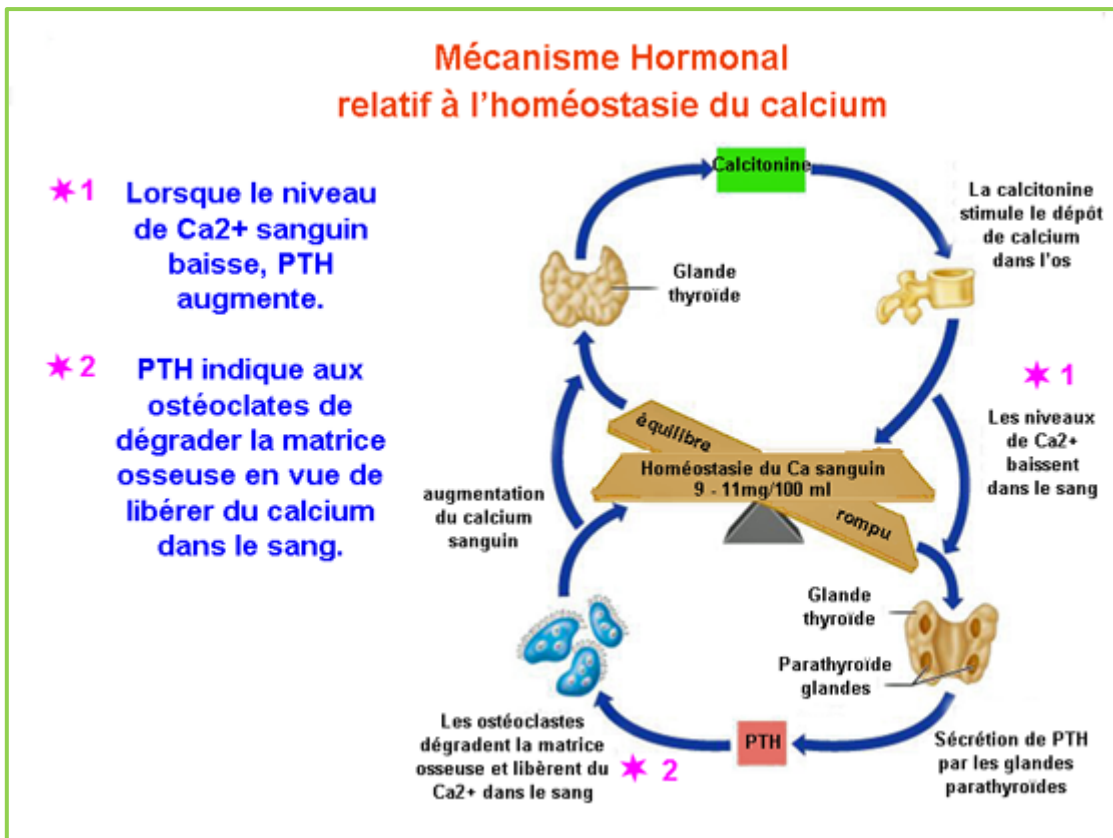
TRH et TSH, permettant le maintien d'une concentration stable des hormones thyroïdiennes.

La TSH est également inhibée par la dopamine, et des taux élevés de glucocorticoïdes.



Exercice 5 :

a)-



En association avec la parathormone et le calcitriol, la calcitonine maintient l'homéostasie du calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) et des phosphates ( $\text{PO}_4^{3-}$  et  $\text{HPO}_4^{2-}$ ) dans le sang. Elle abaisse le taux de calcium et de phosphates du sang en inhibant la dégradation osseuse et en accélérant l'absorption du calcium et des phosphates par les os; elle y parvient en inhibant l'action des ostéoclastes (cellules destructrices du tissu osseux). En plus, elle augmente l'élimination urinaire du calcium (tubules rénaux).

**b)**-En thérapeutique, les vitamines D naturelle (cholécalférol ou D3) (Rocaltrol®, Dédrogyl®, Adrigyl®, Zymad®) et synthétique (ergocalciférol ou D2) (Uvestérol D®, Sterogyl®) et leurs métabolites 1 alpha-hydroxycholécalférol (ou alfacalcidol) et bihydroxylé (calcitriol) actif sont utilisés.

Le tériparatide (Forsteo®) est un analogue protéique de la PTH capable de se lier aux récepteurs spécifiques de la PTH avec la même affinité. En fonction de la dose et de la voie d'administration, la PTH administrée présente une action catabolisante ou anabolisante sur les cellules osseuses. En effet, l'administration discontinue en bolus quotidien de tériparatide n'aura pas le même effet que la PTH endogène libérée en continu. Son administration sous-cutanée augmente le recrutement des préostéoblastes et la maturation d'ostéoblastes bordants, tout en réduisant leur apoptose. Ainsi, le tériparatide augmente le nombre d'ostéoblastes responsables de la formation osseuse, permettant de renforcer la masse osseuse.

La CT (Cadens®) la plus utilisée en thérapeutique aujourd'hui a pour origine le saumon.

### Exercice 6 :

**a)**-Le déficit en hormones thyroïdiennes peut être secondaire :

● À une atteinte primitive de la glande thyroïde (insuffisance thyroïdienne primitive ou hypothyroïdie primaire, périphérique)

La TSH est élevée (par levée du rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes sur la TSH hypophysaire), ce qui pose le diagnostic :

- Si la T4 libre (T4) est normale, on parle d'hypothyroïdie fruste (ou infraclinique) ; la TSH est alors peu élevée, le plus souvent entre 4 et 10 mUI/L ;

- Si la T4 est basse, on parle d'hypothyroïdie patente ; la TSH est alors plus élevée, supérieure à 10 mUI/L.

*L'hypothyroïdie primaire est la plus fréquente (environ 2 %) ; la prévalence de l'hypothyroïdie est plus importante chez les femmes.*

*Par la généralisation du dosage de la TSH, le mode actuel de découverte le plus fréquent est le bilan systématique ou le bilan pour asthénie. L'hypothyroïdie est le plus souvent fruste.*

- *À une atteinte hypothalamo-hypophysaire (insuffisance thyroïdienne ou hypothyroïdie secondaire ou centrale).*

*La T4 est basse et la TSH est :*

- Soit basse, soit normale, donc inadaptée au taux bas de T4 (ce qui témoigne de l'origine hypothalamo-hypophysaire) ;*

- Soit légèrement élevée : dans ce dernier cas, la TSH est biologiquement inactive (d'où l'hypothyroïdie) mais immunoréactive (donc dosable) ; elle reste inférieure à 10-12 mUI/L. Elle contraste alors avec une T4 franchement basse. Ce dernier tableau hormonal évoque une atteinte hypothalamique.*

*C'est le couple T4 et TSH qui pose le diagnostic. Le piège diagnostique est une TSH normale ou une TSH comprise entre 4 et 10 mUI/L, qui fait faussement conclure à une hypothyroïdie primaire fruste. L'insuffisance thyroïdienne est beaucoup plus rare que l'hypothyroïdie primaire, avec une prévalence estimée à 0,005 %. Elle constitue moins de 5 % des hypothyroïdies. Il existe le plus souvent un contexte de pathologie hypophysaire qui permet de poser le diagnostic.*

b)-

*Examens de 1re intention*

*TSH*

*Examens de 2e intention*

*T4 libre : détermine la profondeur de l'hypothyroïdie  
Bilan étiologique : - anticorps anti-TPO, anticorps anti-Tg si anti-TPO négatifs - échographie thyroïdienne : goitre ?  
thyroïdite ?*

*Examens inutiles*

*-T3 libre (dernière à diminuer)  
Thyroglobuline (utile dans le diagnostic de certaines hypothyroïdies congénitales, chez l'adulte uniquement pour la surveillance des cancers thyroïdiens non médullaires ou la recherche de thyrotoxicose factice)  
-Cholestérol : inutile, à ne faire (si nécessaire) qu'une fois que le patient est traité, sauf si utile pour décider d'un éventuel traitement de l'hypothyroïdie fruste  
-Scintigraphie thyroïdienne*

*c)-L'hypothyroïdie correspond à une diminution de la sécrétion d'hormone thyroïdienne, pour des raisons diverses, elle nécessite un traitement substitutif :*

### **1. Lévothyroxine (Lévothyrox<sup>®</sup>, L-Thyroxine<sup>®</sup>)**

*La lévothyroxine (L-T4) subit une transformation dans les tissus périphériques : l'hormone active c'est la T3.*

*Demi-vie longue : 7 jours*

*L'effet, correction des signes cliniques d'hypothyroïdie, n'apparaît qu'après plusieurs (4 - 6) semaines de traitement. On cherche, en fonction de la réponse individuelle, la bonne dose, en attendant d'être au plateau (stabilité clinique) pour évaluer si elle suffit.*

### **2. Triiodothyronine (Cynomel<sup>®</sup>)**

*Demi-vie courte, l'effet apparaît rapidement, mais il faut 2 à 3 prises/jour. Rarement utilisée.*

On peut discuter parfois l'intérêt d'un complément de T4 par de la T3, seule hormone utilisée par le cerveau, pour rétablir l'agilité intellectuelle si c'est une plainte.

- Rôle pharmacologique :
  - Élévation du métabolisme de base
  - Accélération du rythme cardiaque

d)-

- **Exemple d'antithyroïdiens de synthèse utilisés en thérapeutique** :benzylthiouracile et le propylthiouracile et d'autre part le carbimazole et le méthimazole appelé aussi thiamazole qui est la molécule active.

- **Mécanisme d'action**

Ces substances diminuent la synthèse des hormones thyroïdiennes, mais l'effet clinique n'apparaît qu'après déplétion en thyroglobuline iodée du colloïde. Le mécanisme d'action des antithyroïdiens de synthèse n'est pas totalement élucidé : en inhibant la thyroperoxydase, ils s'opposeraient à l'oxydation de l'iodure et aux réactions de couplage MIT/DIT pour donner T3 et T4.

Les antithyroïdiens de synthèse auraient également un effet de type immunosuppresseur et diminueraient la production des immunoglobulines responsables de l'activation des récepteurs thyroïdiens.

Le benzylthiouracile inhibe, de plus, la transformation de T4 en T3 par les tissus périphériques.

- **Cas pathologique**

Les antithyroïdiens de synthèse sont utilisés pour traiter les hyperthyroïdies, c'est-à-dire les états d'hyperfonctionnement de la glande thyroïde conduisant à une production excessive de T4 et T3. Cet état s'observe dans la maladie de Basedow et lorsqu'il existe un ou plusieurs nodules thyroïdiens hyperfonctionnels.

## **TD 5**

# **LA GLANDE SURRENALE**



### ***Objectifs d'apprentissage***

- *Définir les différentes parties de la glande surrénale et leurs hormones associées*
- *Connaitre l'action des hormones surrénales ainsi que leurs cellules cibles*
- *Comprendre le système rénine –angiotensine –aldostérone*
- *Connaitre les conséquences des variations de la pression osmotique du milieu intérieur*
- *Diagnostiquer quelques maladies de la glande surrénale et définir leurs traitements*

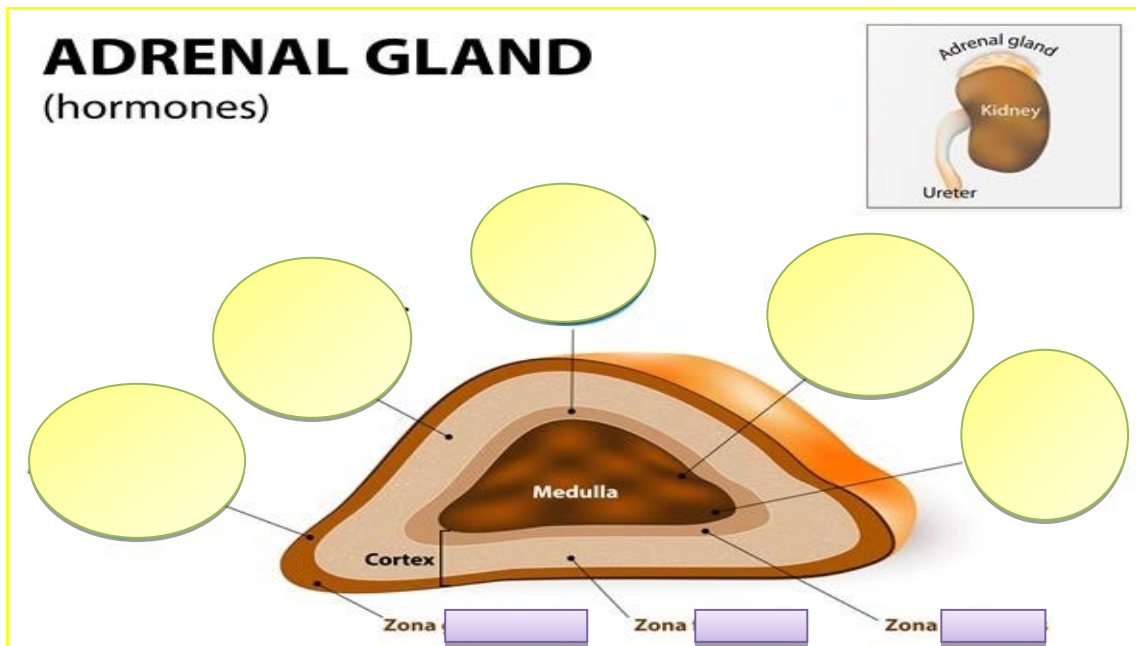




Les glandes surrénales sont situées au-dessus des reins et jouant un rôle important dans le système hormonal. Elles comprennent deux parties distinctes :

- La corticosurrénale
- La médullosurrénale

**Exercice 1 :**



**a)**-Déterminez les divisions des surrénales et associez-y les hormones sécrétées.

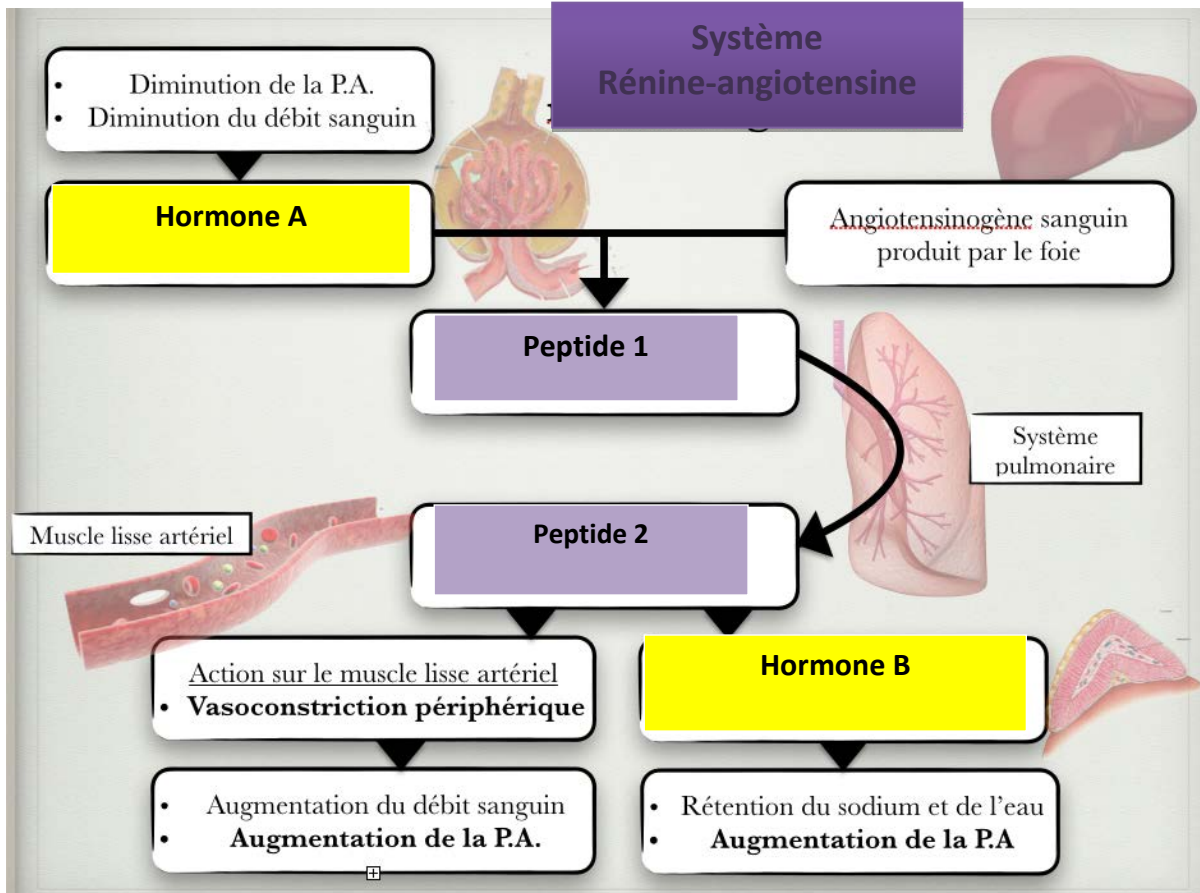
**b)**-Expliquer comment s'effectue la biosynthèse des hormones surrénales.

**c)**-Remplir le tableau suivant qui représente les hormones surrénaliennes, leur site de production ainsi que leurs actions respectives.

| Glande | Hormone | Type de stimulation | Organe cible | Principales actions |
|--------|---------|---------------------|--------------|---------------------|
|        |         |                     |              |                     |
|        |         |                     |              |                     |
|        |         |                     |              |                     |

**Exercice 2:** Le système rénine-angiotensine-aldostérone désigne un système hormonal localisé dans le rein. Quel est le rôle assuré par ce système.

a)- Compléter la figure suivante qui illustre le système rénine-angiotensine-aldostérone



b)- Expliquer comment une baisse de la pression artérielle est-elle corrigée par ce système.

c)- La diminution du volume sanguin et de la pression sanguine peut aussi agir au niveau du complexe hypothalamo-hypophysaire. Expliquer cela.

**Exercice 3 :**

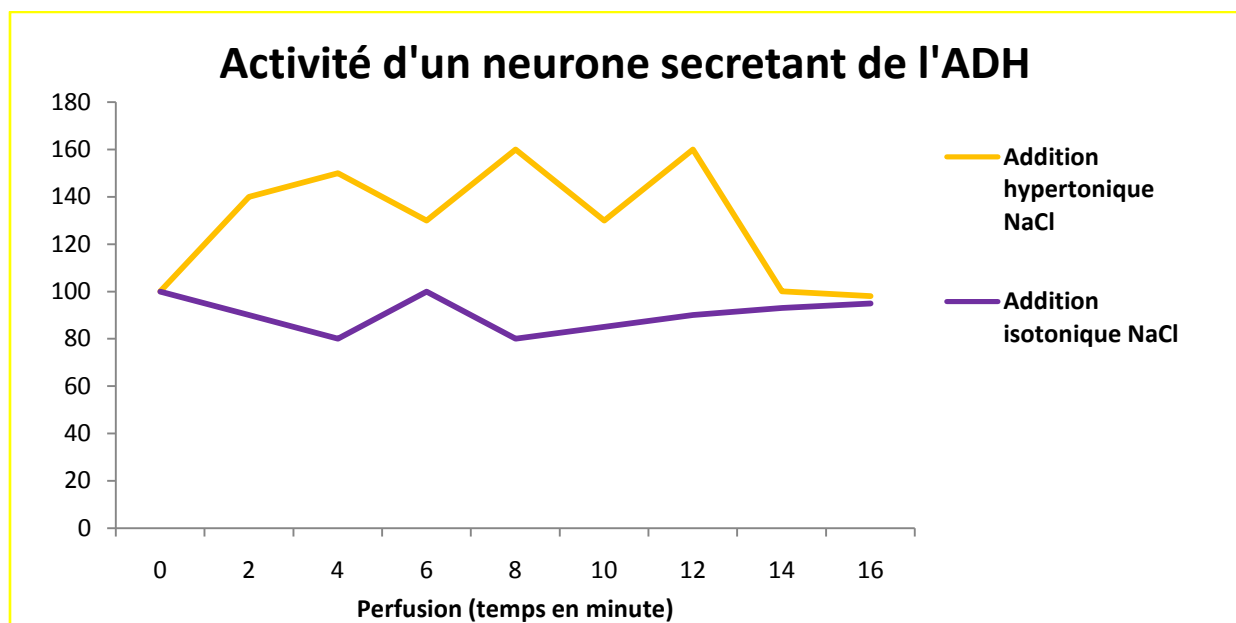
a)- Faire un schéma d'action endocrinien pour une personne ayant subi un stress prolongé.

b)- Quelles sont les observations notées si on pratique une ablation bilatérale sur des glandes surrénales.

#### Exercice 4 :

Un patient indique à son médecin qu'il émet depuis plusieurs semaines un volume anormalement élevé d'urine. Les examens sanguins montrent que la pression osmotique de son sang et que son taux d'hormone antidiurétique ADH sont faibles.

Le graphe suivant montre l'enregistrement de l'activité d'un neurone sécrétant de l'ADH lors de la perfusion d'une solution de NaCl hypertonique par rapport au plasma. L'injection de l'ADH entraîne une diminution de l'émission d'urine ou diurèse.



a)- Rappeler, l'importance de l'équilibre hydrominéral du milieu intérieur.

b)- Définir les termes diurèse et vascularisé.

c)- Indiquer la conséquence de l'injection d'une solution de NaCl hypertonique sur la pression osmotique du milieu intérieur.

d)- Décrire les 2 graphiques des observations complémentaires.

e)- En déduire les effets de l'augmentation de la pression osmotique du milieu intérieur sur l'activité des neurones sécrétant de l'ADH.

f)- Identifier, à l'aide des informations fournies, le lieu d'action de l'ADH.

#### Exercice 5 :

a)- Expliquez ce qu'ont en commun les maladies de Cushing et bronzée d'Addison en précisant quels mauvais fonctionnements de glandes sont en cause dans chacune de ces maladies.

b)- Donnez le traitement adéquat à chacune des maladies.

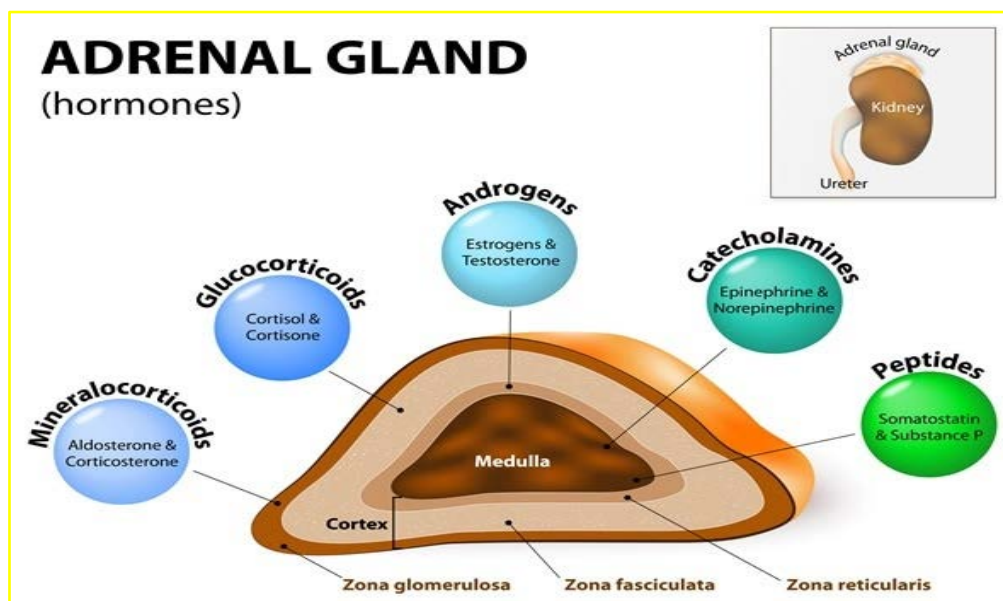
# CORRIGE TD 5

## LA GLANDE SURRÉNALE



### Exercice 1 :

a)-



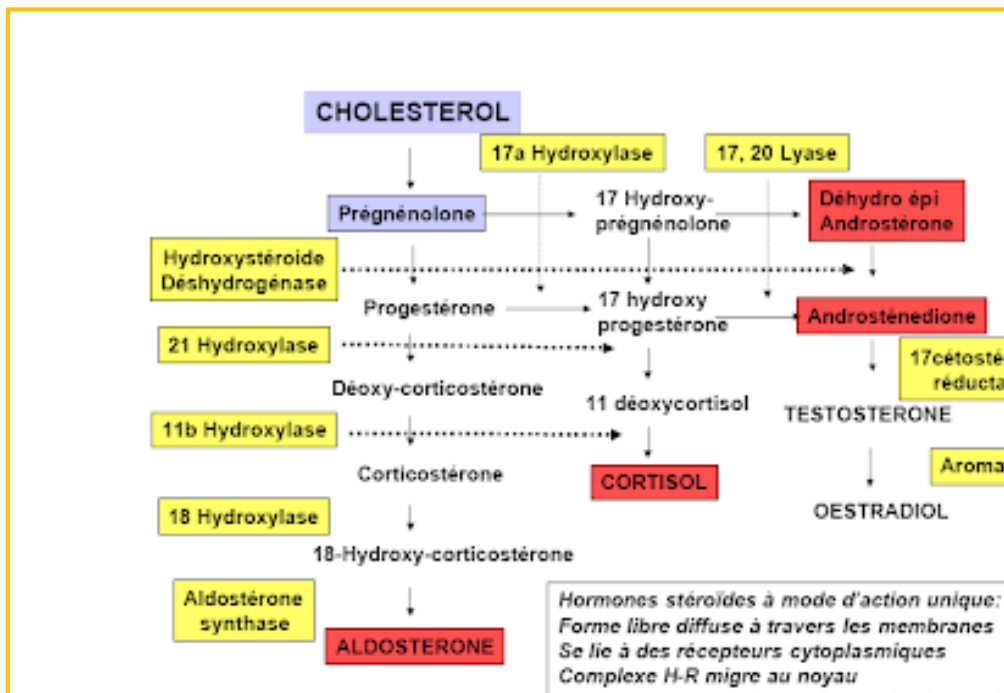
b)-

*La synthèse des hormones corticosurrénales est faite dans la surrénale à partir du cholestérol (cycle pentenophenontrénique, C27). Celui-ci provient en partie de l'alimentation (capté sous forme de LDL à partir du sang) et pour une autre partie, néosynthétisé sur place à partir de l'acide acétique activé (acétyl-coA) au niveau du foie.*

*Le cholestérol subit plusieurs réactions chimiques (coupure entre C20 et C22 par des enzymes d'hydroxylation mitochondriales, desmolase+NADPH,H+) qui le transforment dans un premier temps en prégnénolone (substance de départ des hormones stéroïdiennes), puis en*

progestérone. Cette dernière est non seulement une hormone active (H sexuelle femelle) mais aussi une étape à partir de laquelle toutes les autres H stéroïdiennes peuvent être formées :

- les H de la corticosurrénale avec 21 atomes de carbones;
- les H sexuelles mâles (androgènes) avec 19 atomes de C;
- les H sexuelles femelles (œstrogènes) avec 18 atomes de C.



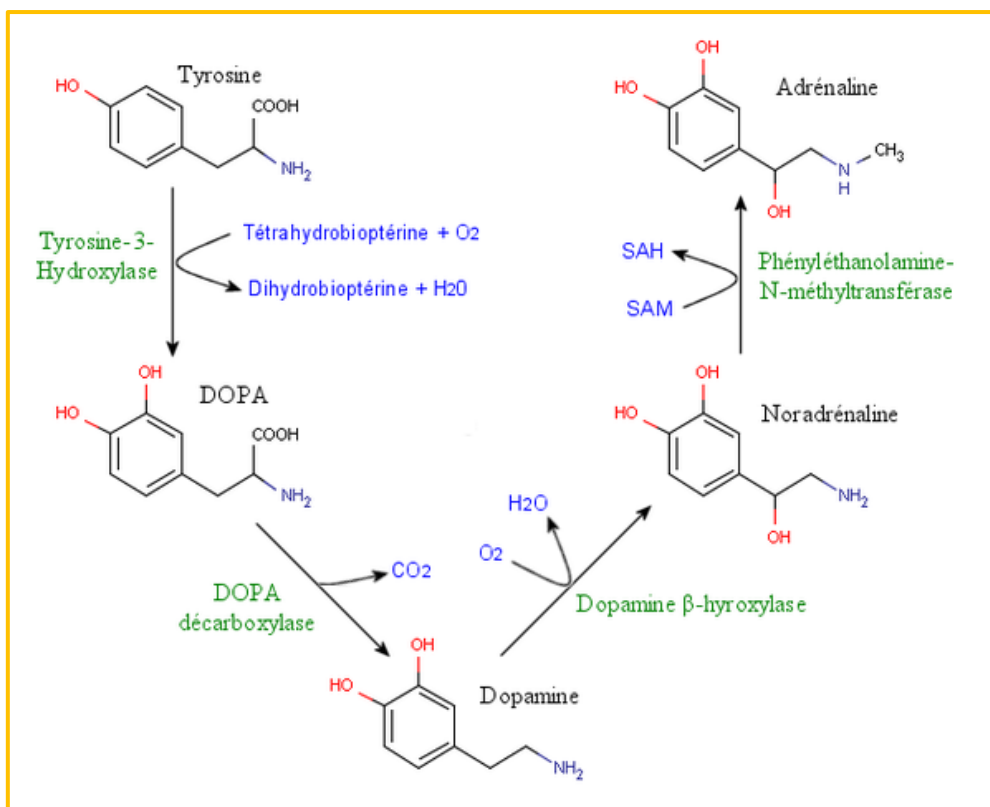
**La voie de synthèse des hormones médullosurrénales** commence par un acide aminé, la L-tyrosine, qui peut provenir du milieu extracellulaire et avoir pénétré dans le cytoplasme grâce à un transporteur. La tyrosine peut aussi avoir été synthétisée dans la cellule à partir de la phénylalanine (acide aminé indispensable). Cette voie de biosynthèse est commune aux catécholamines, dopamine, adrénaline (appelé aussi épinéphrine et noradrénaline (ou norépinéphrine)).

La première étape, l'hydroxylation de la tyrosine en L-DOPA, est assurée par une enzyme cytoplasmique, la tyrosine hydroxylase (TH). C'est une étape limitante de la biosynthèse, car l'enzyme est rapidement saturée. La seconde étape est la décarboxylation de la L-DOPA en dopamine, assurée par la dopa-décarboxylase. Cette enzyme est non spécifique, à la différence de la TH, puisqu'elle peut catalyser la décarboxylation des autres acides aminés aromatiques. La dopamine est concentrée dans des granules (via un transporteur VMAT, vesicular monoamine transporter) avant d'être hydroxylée en noradrénaline par la dopamine

hydroxylase. La presque totalité de la noradrénaline des neurones ou les surrénales 94 des cellules chromaffines est contenue dans des vésicules. À l'arrivée d'un potentiel d'action et à l'entrée des ions  $Ca^{2+}$  qui en résulte, les vésicules synaptiques libèrent leur contenu en noradrénaline et dopamine hydroxylase dans la fente synaptique. La noradrénaline peut alors:

- se lier aux récepteurs postsynaptiques et contribuer à la transduction du signal neuronal;
  - être recaptée au niveau présynaptique par un transporteur membranaire sélectif NET (norepinephrine transporter), pour être recyclé dans le neurone noradrénergique;
- être capté
- notamment sur les cellules musculaires lisses vasculaires.

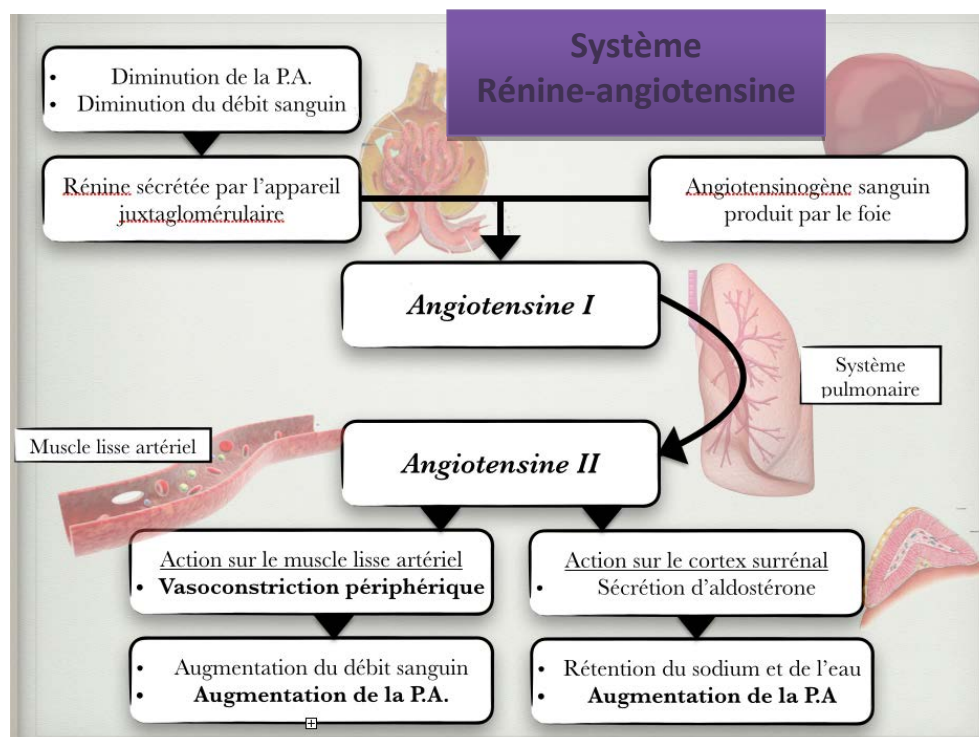
Du fait de la présence d'une enzyme supplémentaire, la phényléthanolamine-N-méthyltransférase, la plus grande partie de la noradrénaline est transformée en adrénaline.



c)-

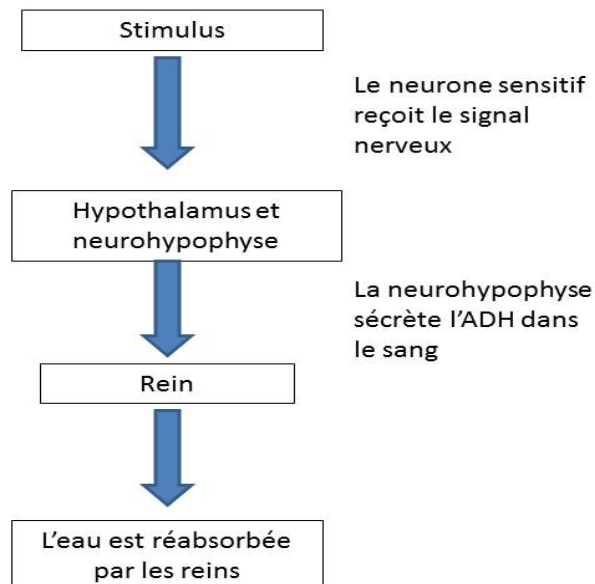
| <i>Glande</i>           | <i>Hormone</i>                         | <i>Type de stimulation</i>                  | <i>Organe cible</i>                                 | <i>Principales actions</i>   |
|-------------------------|--|---|---|--|
| <i>Corticosurrénale</i> | <i>Minéralocorticoïdes</i>             | <i>Humoral</i>                              | <i>Rein<br/>Glandes sudoripare<br/>et salivaire</i> | <i>Homéostasie Na+,<br/>K+, H+</i>   |
|                         | <i>Glucocorticoïdes</i>                | <i>Hormonal,<br/>humoral et<br/>nerveux</i> | <i>Toutes les<br/>cellules</i>                      | <i>Action anti-<br/>inflammatoire<br/>Réponse au stress<br/>Stimule le<br/>métabolisme<br/>énergétique</i>                               |
|                         | <i>Androgènes</i>                      | <i>Hormonal</i>                             | <i>Gonades</i>                                      | <i>Stimule la<br/>fonction<br/>reproductrice<br/>Stimule le<br/>métabolisme<br/>énergétique et la<br/>fonction<br/>cardiovasculaire.</i> |
| <i>Médullosurrénale</i> | <i>Adrénaline et<br/>Noradrénaline</i> | <i>Nerveux</i>                              | <i>Muscles,<br/>foie, cœur,<br/>artères....</i>     | <i>Stimule le<br/>métabolisme<br/>énergétique et la<br/>fonction<br/>cardiovasculaire.</i>   |

**Exercice 2 :**  
a)-



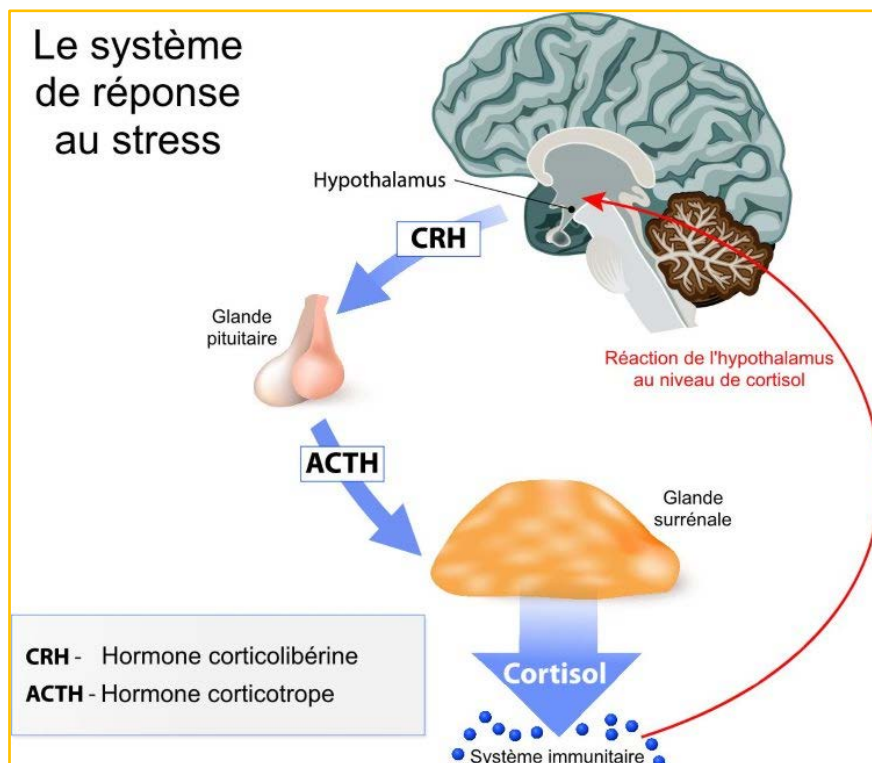
**b)**-Une chute de la pression artérielle stimule la sécrétion de rénine par le rein. La rénine catalyse la conversion de l'angiotensinogène provenant du foie en angiotensine. L'angiotensine provoque d'une part une vasoconstriction des vaisseaux sanguins d'où une élévation de la pression artérielle, et d'autre part une stimulation de la corticosurrénale qui secrète l'aldostérone. L'aldostérone stimule la rétention de sodium et d'eau par le rein. Il en résulte une hausse de la pression artérielle qui corrige l'hypotension.

**c)** Lorsqu'il y a un taux trop faible d'eau dans le sang (restriction hydrique), un stimulus nerveux déclenche la production d'ADH. Ce signal nerveux est capté par un neurone sensitif de l'hypothalamus dont les neurones sécrétoires fabriquent l'ADH. L'hormone est d'abord stockée et ensuite libérée par la neurohypophyse, suite à un signal nerveux de l'hypothalamus via un neurone sécrétoire dans le sang. Elle se rend jusqu'aux reins et elle stimule la réabsorption de l'eau grâce à l'ouverture des aquaporines, faisant ainsi diminuer le volume d'urine. Les reins réabsorbent l'eau donc l'urine est plus concentrée, les glandes sudoripares et salivaires diminuent leur activité ce qui assure la conservation de l'eau dans le corps. Ces événements assurent un retour à l'homéostasie en augmentant le volume sanguin et la pression sanguine.





**Exercice 3 :**  
**a)-**



Lors d'un stress prolongé, il y a divers facteurs, humoraux, hormonale et nerveuse qui stimulent l'hypothalamus. Cette glande sécrète des hormones face à cette stimulation qui sont des hormones de libération ou RH, ces hormones par une circulation sanguine particulière se dirigent directement sur l'hypophyse.

L'hypophyse ayant reçu une stimulation hormonale produit et sécrète dans le sang une hormone protéique, la corticotrophine (ACTH) qui part à la recherche de ces cellules cibles qui se trouvent au niveau de la glande surrénale, plus particulièrement la corticosurrénale, la zone fasciculée.

La stimulation hormonale de cette zone entraîne la production et la libération d'une hormone, le cortisol. Cette hormone par la circulation sanguine se dirige vers ces cellules cibles qui sont l'ensemble des cellules de L'organisme.

Lorsque le cortisol se fixe sur les récepteurs de ces cellules, des modifications surviennent, il y a conversion de grosses molécules comme les protéines et les lipides en sucre ou glucose pour produire de l'énergie, ce qui entraîne une augmentation de la glycémie et donc une meilleure réponse au stress. Il y a aussi un affaiblissement du système immunitaire (défense) afin de bien répondre au stress. C'est pourquoi une exposition trop prolongée au stress peut entraîner une augmentation des risques d'infection.

**b)**-On observe très rapidement une fuite urinaire massive du sodium et donc une hyponatrémie.

On observe également une diminution de l'élimination urinaire de potassium et donc une hyperkaliémie. L'ablation de la glande surrénale est mortelle.

#### **Exercice 4 :**

**a)**-L'équilibre hydrominéral du milieu intérieur est primordial, car il permet d'assurer les différentes fonctions de l'organisme.

**b)**-

**Diurèse :** Volume d'urine sécrété par les reins pendant une période de temps donnée (24 heures). C'est une fonction vitale pour l'être vivant par laquelle l'organisme excrète tous les déchets provenant de la combustion cellulaire, une fois qu'il a gardé les substances nécessaires pour se nourrir et produire de l'énergie. C'est la fonction de l'élimination. Les buts de la diurèse sont :

- De maintenir constante la quantité d'eau dans l'organisme et de maintenir constante la quantité de sels minéraux nécessaire au bon fonctionnement de notre organisme.
- D'éliminer les déchets, les principaux sont l'urée, l'acide urique, les médicaments et toute autre substance.
- De maintenir l'équilibre acido-basique.

**Vascularisé :** Se dit d'un tissu qui est pourvu de vaisseaux sanguins ou lymphatiques.

**c)**-Une solution hypertonique est, en biologie, est une solution ayant une concentration supérieure en solutés à celle du cytoplasme. Donc la solution hypertonique modifie la pression osmotique et incite l'eau à quitter la cellule ; le cytoplasme peut ainsi devenir si concentré que la cellule a des difficultés à fonctionner.

**d)**-L'activité d'un neurone sécrétant de l'ADH augmente fortement quand on perfuse une solution hypertonique de Na Cl. Puis après 2 minutes de perfusion, cette dernière est retirée. Cela a comme conséquence de diminuer rapidement l'activité du neurone. Cependant cette activité augmente rapidement pour faire 2 pics. Puis, l'effet de l'activité du neurone diminue lentement pour atteindre un niveau constant. Quand on injecte une solution NaCl isotonique, l'activité du neurone reste constante.

**e)**- L'augmentation de la pression osmotique du milieu intérieur a comme conséquence une augmentation de l'activité du neurone fabricant de l'ADH (Hormone antidiurétique). Cette dernière a pour rôle de permettre une réabsorption de l'eau par les reins de l'organisme.

*f)-Les observations complémentaires nous indiquent que l'ADH agit au niveau des cellules bordant le tube collecteur des néphrons. Or, les néphrons sont les unités fonctionnelles des reins.*

#### **Exercice 5 :**

*a)-Ces maladies sont causées par de mauvais fonctionnements des glandes surrénales.*

*La maladie de Cushing est définie précisément comme un hypercortisolisme chronique. Constitué par un ensemble de symptômes dus à un excès de sécrétion d'une hormone cortico-surrénalienne, le cortisol.*

*La maladie bronzée d'Addison est une maladie endocrinienne rare qui est en rapport avec une insuffisance des glandes corticosurrénales. Elle est caractérisée par une fatigue profonde avec hypotension artérielle et une coloration bronzée de la peau.*

*b)-*

**La maladie de Cushing :** *La chirurgie transsphénoïdale, éventuellement endoscopique, reste le traitement de première ligne. De nombreuses alternatives sont proposées depuis une dizaine d'années pour pallier les échecs de cette approche chirurgicale. L'inhibition de l'action du cortisol par la Mifépristone est efficace, mais pose de redoutables difficultés de monitoring ; l'association de trois anticortisoliques (Métopirone, kétoconazole, O,p'DDD) a démontré récemment son efficacité dans les formes sévères ; le syndrome de Nelson a été revisité et on peut mieux évaluer aujourd'hui le risque de survenue d'une progression tumorale corticotrope après surrénalectomie bilatérale. Deux molécules montrent une action capable de contrer la sécrétion d'Adrenocorticotropique hormone (ACTH) par l'adénome corticotrope : les agonistes du récepteur D2 de la Dopamine, et les agonistes du récepteur de type 5 de la somatostatine : leur taux d'efficacité reste modeste (20 à 30 % des patients normalisent la cortisolurie). La radiothérapie hypophysaire fait de plus en plus appel aux approches stéréotaxiques.*

**La maladie bronzée d'Addison :** *Non traitée, cette maladie aboutissait jadis à la mort. L'arrivée de la cortisone, en 1947, transforme le pronostic de cette maladie. Actuellement, le régime normalement salé, le traitement hormonal substitutif à vie: hydrocortisone, fludrocortisone -par voie orale- à condition qu'il soit strictement continu, étroitement surveillé et adapté aux événements (toute émotion, infection, diarrhée, intervention chirurgicale impose d'augmenter notablement les doses pour éviter l'état d'urgence de l'insuffisance surrénale aiguë) permettent aux malades une espérance de vie normale.*

## **TD 6**

### **LE PANCRÉAS**

### **ENDOCRINE**



#### ***Objectifs d'apprentissage***

- *Définir les parties constitutives du pancréas et leurs hormones respectives*
- *Connaitre les caractéristiques des hormones pancréatiques*
- *Illustrer un exemple du principe de l'homéostasie glucidique*
- *Connaitre la classification, les complications chroniques et les traitements du diabète*

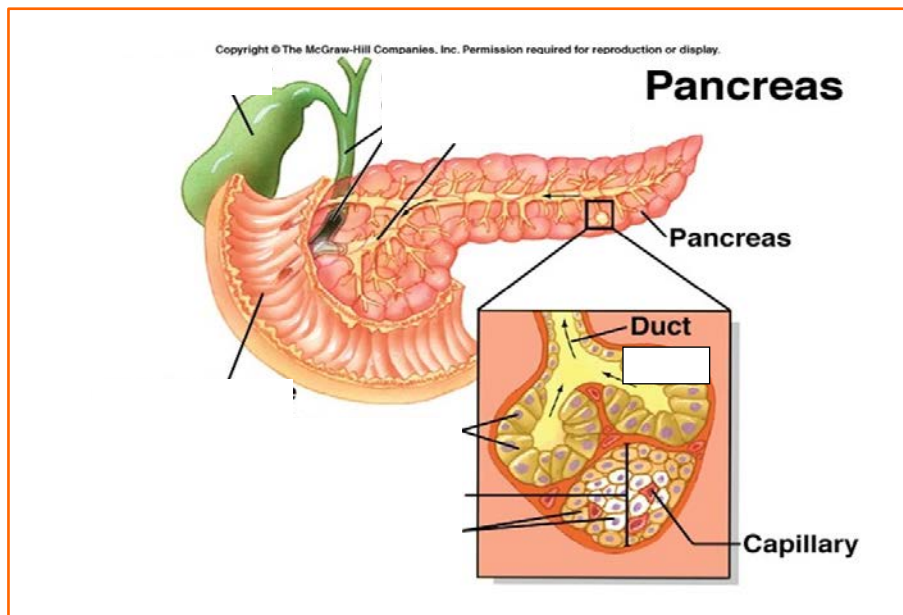


Le pancréas endocrine est responsable de la production d'hormones. Seules 2 % des cellules du pancréas ont pour fonction de produire ces hormones. Il s'agit de cellules très spécialisées, regroupées en îlots répartis dans tout le pancréas et que l'on peut observer au microscope.

**Exercice 1 :**

a)- Le pancréas est une glande amphicrine. Que cela signifie-t-il ?

b)- Légendez la figure suivante :



c)- Compléter le tableau suivant illustrant les caractéristiques des deux hormones clés dans la régulation de l'homéostasie glucidique.

|   | <i>Insuline</i> | <i>Glucagon</i> |
|---|-----------------|-----------------|
| <i>Nature chimique</i>  |                 |                 |
| <i>Type de Récepteur</i>                                      |                 |                 |
| <i>Organe cible</i>   |                 |                 |
| <i>Rôle physiologique sur :<br/>Le métabolisme glucidique</i> |                 |                 |
| <i>Le métabolisme lipidique</i>                               |                 |                 |
| <i>Le métabolisme protéique</i>                               |                 |                 |

**Exercice 2 :**

**a)-** L'insuline est produite par les cellules bêta pancréatiques et cela en plusieurs étapes. Dans quel ordre ces différentes étapes de biosynthèse s'effectuent-elles?

1. Protéolyse de la pro-insuline en insuline et peptide C
2. Synthèse d'une pro-insuline dans le réticulum endoplasmique granuleux
3. Synthèse d'une pré-pro insuline par L'ARN messenger
4. Exocytose des granules
5. Formation de granules au niveau de l'appareil de Golgi

**b)-** Existe-t-il des hormones non pancréatiques qui peuvent réguler la glycémie ? Expliquer cela.

**Exercice 3 :** À l'aide d'un schéma représentatif, expliquer les niveaux de la régulation hormonale de la glycémie pendant le jeûne et après le repas.

**Exercice 4 :** Le contrôle de la sécrétion du glucagon met en jeu à peu près tous les facteurs qui interviennent dans la régulation de l'homéostasie énergétique en général et de l'homéostasie glucidique en particulier. Classer ces facteurs dans le tableau suivant qui représente les stimulants et les inhibiteurs de la sécrétion du glucagon.

**Gastrine, GIP, VIP, MLK - Insuline- Stimulation  $\beta$ -adrénergique – Somatostatine- Stimulation vagale -Sécrétine - Diminution de la glycémie - Acides gras libres - Insuline basse- Hyperglycémie - Repas protéique - État postprandial immédiat.**

**Stimulants de la sécrétion**

**Inhibiteurs de la sécrétion**

| Stimulants de la sécrétion | Inhibiteurs de la sécrétion |
|----------------------------|-----------------------------|
|                            |                             |
|                            |                             |
|                            |                             |

**Exercice 5 :** On observe qu'un sujet au repos et ne subissant aucun stress manifeste une augmentation des concentrations plasmatiques d'AGL, de glycérol, d'AA, et de corps cétoniques. Quelles sont les situations qui pourraient être responsables de cet état ? Quelles sont les mesures qui permettraient de faire la distinction entre toutes ces situations ?

**Exercice 6 :** La somatostatine est une hormone sécrétée par l'hypothalamus et les cellules D pancréatiques et intestinales et qui possède une grande variété d'effets, car elle agit sur des populations de cellules cibles très diverses.

Définir les effets de cette hormone sur les tissus suivants : Pancréas - Intestin- Axe hypothalamo-Hypophysaire.

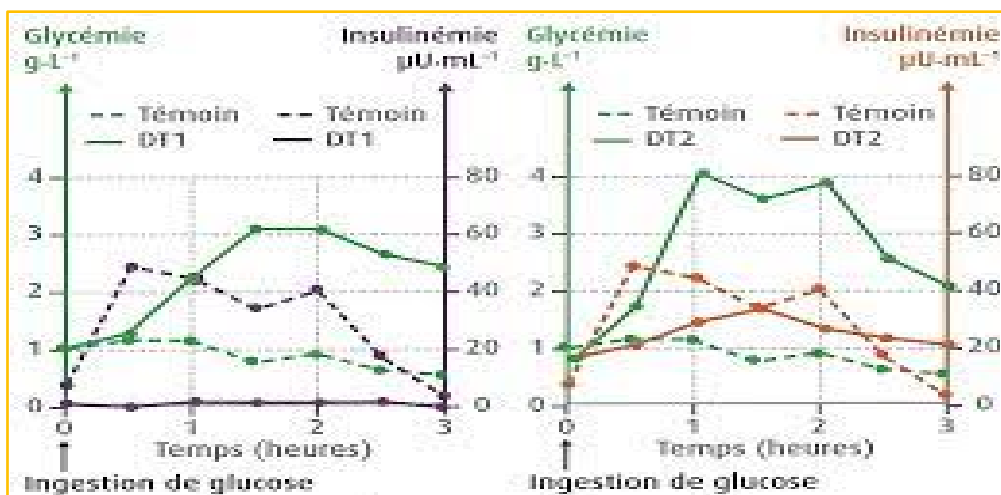
**Exercice 7 :**

**a)-** Le phénotype diabétique est défini par une hyperglycémie chronique (>1,26g/l). Cette anomalie peut correspondre à deux types de diabète : le diabète insulino-dépendant et le diabète non insulino-dépendant.

Indiquer dans un tableau les caractéristiques de chaque type de diabète.

**b)-** Un test d'hyperglycémie provoquée est réalisé chez trois sujets différents (voir les figures suivantes) : Sujet normal, sujet atteint de DID et sujet atteint de DNID.

- Analyser les courbes et compléter le tableau ci-dessous.



| Effet sur                  | Sujet témoin | DID | DNID |
|----------------------------|--------------|-----|------|
| La glycémie                |              |     |      |
| La sécrétion de l'insuline |              |     |      |
| Le pancréas endocrine      |              |     |      |
| Régulation de la glycémie  |              |     |      |

**c)-** Expliquez pour chaque cas le résultat observé concernant la régulation de la glycémie.

**d)-** Donner le type de traitement hypoglycémiant adapté à chaque type de diabète.

**e)-** Donner le mécanisme d'action des différentes molécules.

## **CORRIGE TD 6**

### **LE PANCRÉAS**

### **ENDOCRINE**



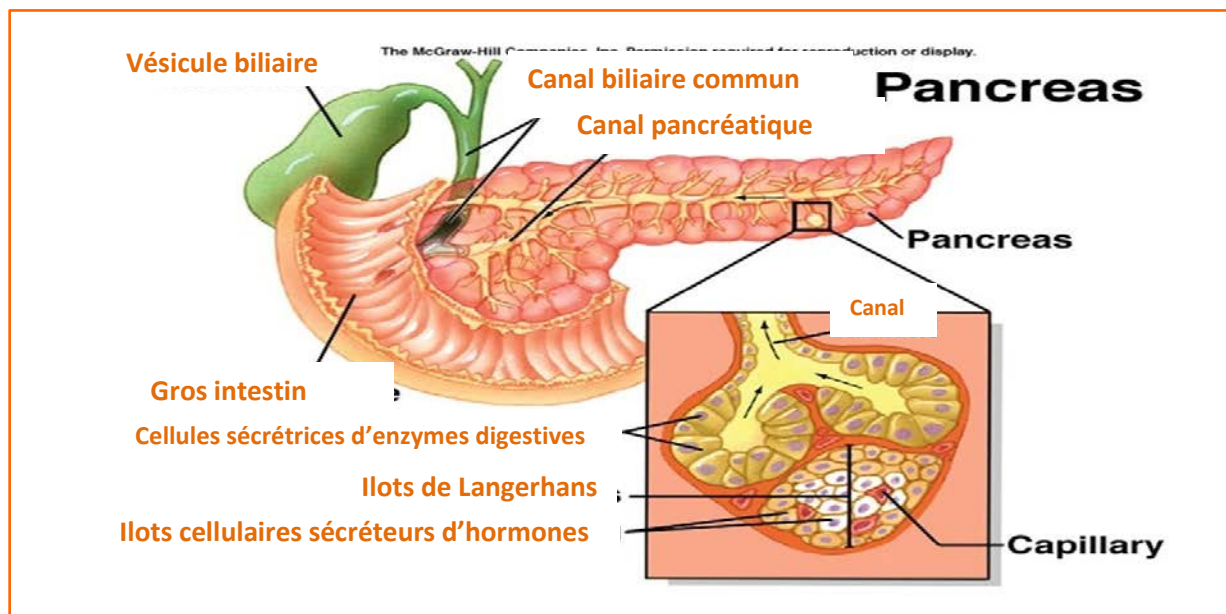
#### **Exercice 1 :**

**a)** C'est-à-dire à la fois endocrine et exocrine. La partie endocrine représente que 2% du pancréas, en nombre de cellules et en masse. Elle est représentée par des regroupements cellulaires nommés « ilots de Langerhans » où se situent les cellules  $\alpha$ , sécrétrices du glucagon, les cellules  $\beta$ , sécrétrices de l'insuline, les cellules  $\delta$ , sécrétrices de la somatostatine et les cellules PP sécrétrices du peptide pancréatique (principalement au niveau de la queue du pancréas).

La partie exocrine constitue les 98% restants. Elle joue un rôle important dans la digestion des aliments en déversant le suc pancréatique dans la lumière de l'intestin grêle, liquide biologique riche en enzymes digestives, secrété par les cellules exocrines du pancréas, les cellules acineuses.



b)-



c)-

|   | <b>Insuline</b>   | <b>Glucagon</b>  |
|---|---|--|
| <b>Nature chimique</b>  | <b>Peptidique</b>   | <b>Peptidique</b>  |
| <b>Type de Récepteur</b>                                      | <b>Récepteur à activité Tyrosine kinase</b>   | <b>Récepteur à 7 domaines trans membranaires, couplés à une protéine G</b>                                 |
| <b>Organe cible</b>   | <b>Foie-Tissu adipeux-Muscle</b>  | <b>Foie (principalement)</b>   |
| <b>Rôle physiologique sur :<br/>Le métabolisme glucidique</b> | -Action hypoglycémiante<br>-Stimule la glycogénogenèse<br>-Inhibe la glycogénolyse<br>-Inhibe la néoglucogenèse | -Action hypoglycémiante<br>-Stimule la glycogénolyse<br>-Inhibe la glycolyse<br>-Stimule la néoglucogenèse |
| <b>Le métabolisme lipidique</b>                               | -Stimule la lipogenèse<br>-Inhibe la lipolyse<br>-Facilite la synthèse des protéines à partir des acides animés | -Libère les acides gras à partir du tissu adipeux  |
| <b>Le métabolisme protéique</b>                               | -S'oppose à la dégradation des protéines  | -Entraine la fabrication de glucose à partir des acides aminés   |

**Exercice 2 :**

a)- 3-2-5-1-4

**b)-Les autres hormones hyperglycémiantes sont les suivantes :**

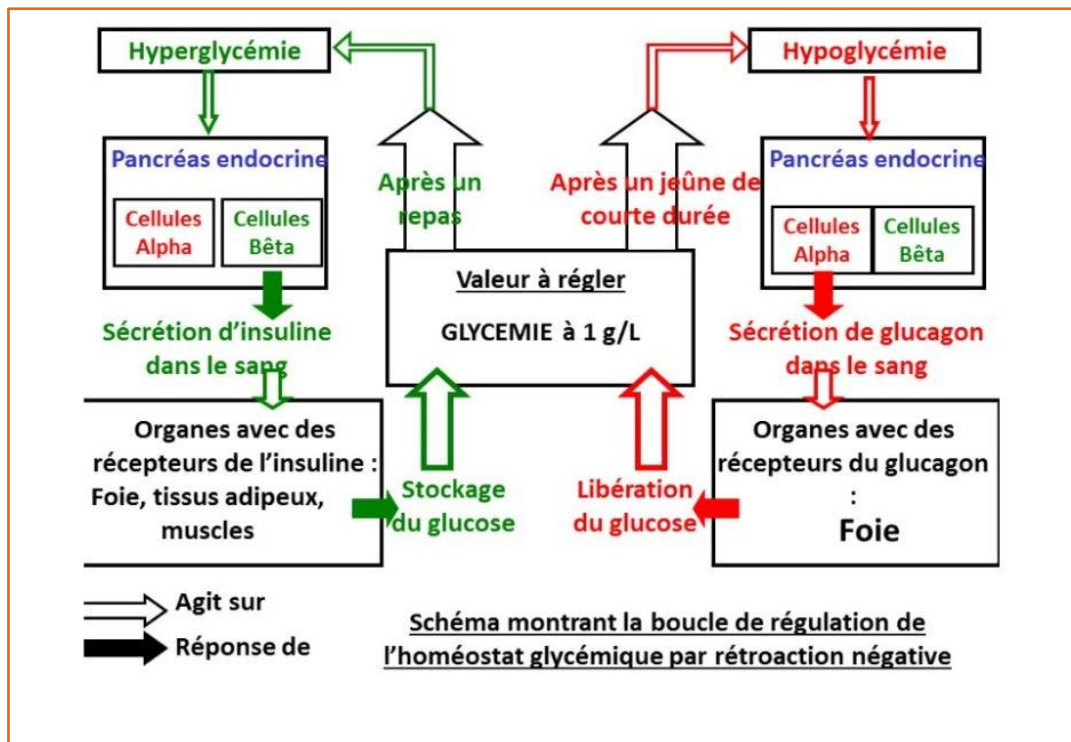
- L'adrénaline synthétisée par les cellules médullosurréaliennes
- Le cortisol synthétisé par les cellules corticosurréaliennes (fasciculée)
- L'hormone de croissance (GH) synthétisée par les cellules somatotropes antéhypophysaires

Ces hormones :

- ✓ augmentent la glycémie en stimulant la production de glucose à partir des stocks. On va donc avoir une augmentation de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse.
- ✓ ont un effet anti-insuline en diminuant la captation musculaire de glucose.
- ✓ économise du glucose en augmentant la lipolyse qui va augmenter les acides gras libres.

Dans un premier temps, en cas de stress, c'est l'adrénaline et le cortisol qui vont être libérés, puis si le jeûne se prolonge, on rentre dans une carence extrême en substrats énergétiques, par exemple si la personne fait la grève de la faim, c'est le GH qui va être synthétisée.

### Exercice 3 :



En cas d'hyperglycémie (après un repas), lorsque le taux de glucose est supérieur à 1g/litre de sang, les cellules endocrines du pancréas (situées au niveau des îlots de Langerhans) libèrent des molécules d'insuline dans le sang. Lorsque ces molécules arrivent au foie, elles sont reconnues par des récepteurs spécifiques situés sur la membrane des hépatocytes et vont déclencher:

- la transformation du glucose en glycogène en provoquant l'activation d'une enzyme, la glycogène synthétase.

- l'accroissement des entrées de glucose dans les adipocytes du foie où il sera mis en réserve (notamment sous forme de triglycéride).

L'insuline a aussi une action au niveau des myocytes (dégradation du glucose et stimulation de la glycogénogénèse) et des adipocytes (stimule la lipogenèse). C'est une hormone hypoglycémisante.

En cas d'hypoglycémie (en période de jeûne), lorsque la concentration de glucose est inférieure à 1g/ litre de sang, c'est une autre hormone, le glucagon" qui est sécrétée par le pancréas. Le glucagon agit de manière symétrique pour augmenter la glycémie.

La libération de glucagon, par les cellules endocrines du pancréas provoquera dans les cellules hépatiques, la transformation inverse glycogène => n molécules de glucose (qui passeront dans le sang) et aussi elle bloquera l'entrée de glucose au niveau de la membrane des adipocytes du foie.

#### Exercice 4 :

| <i>Stimulants de la sécrétion</i> | <i>Inhibiteurs de la sécrétion</i> |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| <b>Gastrine, GIP, VIP, MLK</b>    | <b>Insuline</b>                    |
| <b>Stimulation β-adrénergique</b> | <b>Somatostatine</b>               |
| <b>Stimulation vagale</b>         | <b>Sécrétine</b>                   |
| <b>Diminution de la glycémie</b>  | <b>Acides gras libres</b>          |
| <b>Insuline basse</b>             | <b>Hyperglycémie</b>               |
| <b>Repas protéique</b>            | <b>État postprandial immédiat</b>  |

### **Exercice 5 :**

*Le sujet pourrait souffrir de diabète insulino-dépendant ou simplement jeûner. Dans le premier cas, la concentration plasmatique de glucose serait augmentée. Il ne serait pas utile de connaître la concentration plasmatique d'insuline, elle serait diminuée dans tous les cas. Le fait que le sujet soit au repos et ne subit aucun stress est important, car un stress grave ou l'exercice produiraient les mêmes changements de concentrations plasmatiques que ceux que la question spécifie. Un stress grave augmenterait la concentration plasmatique de glucose et l'exercice la diminuerait.*

### **Exercice 6 :**

*Les effets du glucagon sont les suivants :*

- *Au niveau pancréatique, le glucagon assure un contrôle paracrine de la production d'insuline et de glucagon et une forte inhibition de la sécrétion d'insuline. C'est l'hormone de la régulation pancréatique.*
- *Au niveau intestinal, la somatostatine d'origine endogène et/ou exogène exerce, par un effet local paracrine principalement, une action inhibitrice sur la sécrétion des hormones peptidiques intestinales telles que le VIP, la gastrine, la cholécystokinine, le GIP et la sécrétine. Elle diminue également les sécrétions exocrines (sucs digestifs) de l'intestin et du pancréas, l'activité motrice et l'irrigation sanguine intestinale. En fait, on peut dire que le rôle de la somatostatine est de mettre l'intestin au repos! De plus, elle influence l'absorption des électrolytes, de l'eau et des lipides.*
- *Au niveau hypothalamo-hypophysaire, la somatostatine régule la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) et de la TSH. Elle a un effet inhibiteur sur la synthèse de ces deux hormones.*

**Exercice 7 :**

**a)-**

|                                | <b>Diabète de type 1</b>  | <b>Diabète de type 2</b>   |
|--------------------------------|---|--|
| <b>Autre nom</b>               | <i>Diabète insulino-dépendant (DID)<br/>Diabète maigre</i>  | <i>Diabète non insulino-dépendant (DNID)<br/>Diabète gras</i>  |
| <b>Âge</b>                     | <i>Moins de 20 ans<br/>Diabète jeune</i>  | <i>Entre 40 et 50 ans<br/>Diabète mûr</i>  |
| <b>Apparition</b>              | <i>Brutale</i>  | <i>Lente 10 à 15</i>   |
| <b>Morphologie</b>             | <i>Maigre</i>   | <i>Gras (Excès pondéral, obèse)</i>  |
| <b>Sexe</b>                    | <i>Indifférent</i>  | <i>Indifférent</i>   |
| <b>Genre de susceptibilité</b> | <i>HLA (DR3 et DR4)</i>   | <i>Polygénique et facteurs liés au mode de vie (suralimentation et sédentarité entraînant l'obésité)</i> |
| <b>Causes</b>                  | <i>Destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas<br/>Insuffisance ou pas d'insuline</i> | <i>Multifactorielles. Mauvaise utilisation de l'insuline.<br/>Insulinorésistance et Insulinopénie.</i>   |

b)-

| <i>Effet sur</i>                  | <i>Sujet témoin</i>  | <i>DID</i>   | <i>DNID</i>                                      |
|-----------------------------------|--|--|--|
| <i>La glycémie</i>                | <i>La glycémie revient rapidement normale</i>                        | <i>Hyperglycémie pendant plusieurs heures</i>              | <i>Hyperglycémie</i>                             |
| <i>La sécrétion de l'insuline</i> | <i>↗ rapide</i>  | <i>Pas de variation, reste voisine à 0</i>                 | <i>↗ Lente pendant 2 heures puis ↘ lentement</i> |
| <i>Le pancréas endocrine</i>      | <i>Les cellules bêta sont sensibles à l'élévation de la glycémie</i> | <i>Destruction des cellules bêta par les lymphocytes T</i> | <i>Insulinopénie</i>                             |
| <i>Régulation de la glycémie</i>  | <i>Régulation</i>  | <i>Pas de régulation</i>                                   | <i>Régulation insuffisante</i>                   |

c)-

**Sujet témoin :** glycémie, ↗insulinémie (glycémie : la glycémie est régulée.

**DID :** glycémie ↗, insulinémie (destruction des cellules bêta de l'îlot) ↗ glycémie reste élevée : pas de régulation.

**DNID :** ↗ glycémie, hyperinsulinisme (↗ la sécrétion d'insuline et épuisement des cellules bêta), et insulinorésistance (résistance à l'insuline des cellules cibles) : Insulinopénie

d)-

Le type de traitement hypoglycémiant adapté dépend alors du type de physiopathologie :

**Diabète de type 1:** substitution en insuline d'emblée, la carence en insuline étant au premier plan.

**Diabète de type 2:**

1. Dans un premier temps (insulinorésistance), c'est les biguanides (metformine) qu'il faut employer.
2. Quand la metformine seule ne permet plus le contrôle du diabète, on associe à la metformine d'autres antidiabétiques oraux (sulfamides hypoglycémiants, "glinides", inhibiteurs de

*l'absorption intestinale du glucose, inhibiteurs de DPP4, analogues de GLP1, inhibiteurs de réabsorption tubulaire du glucose).*

3. *quand la bi ou tri thérapie orale est insuffisante, le recours à l'insuline devient nécessaire, cette dernière pouvant encore être associée à la metformine ou un autre hypoglycémiant oral.*

**e)-**

*Mécanismes d'action des différentes molécules :*

**Insulines** : Agoniste du récepteur de l'insuline.

**Biguanides** : Activation de l'AMPK hépatique (mécanisme non complètement élucidé.

**Sulfamides hypoglycémiants** : Fixation sur la protéine SUR1 du canal potassique des cellules bêta pancréatiques.

**Glinides** : Fixation sur la protéine SUR1 du canal potassique des cellules bêta pancréatiques

**Inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales** : Retard de l'absorption intestinale du glucose.

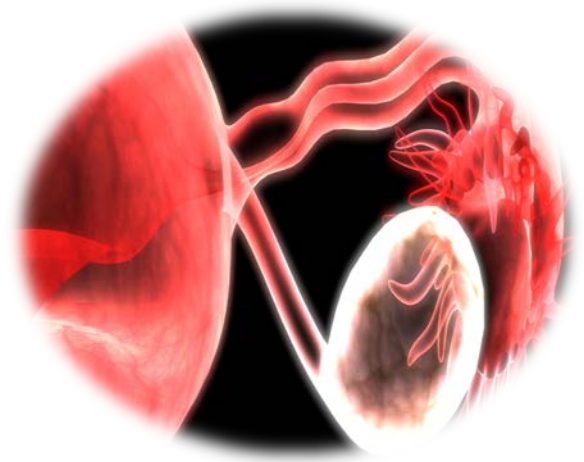
**Incrétinomimétiques - agoniste du récepteur au GLP1** : Fixation sur les récepteurs au GLP1 au niveau pancréatique et central.

**Incrétinomimétiques - inhibiteurs de la DPP4** : Inhibition de la dégradation des incrétones

**Inhibiteur SGLT2** : Inhibition de la réabsorption tubulaire du glucose.

## **TD 7**

### **LES OVAIRES**



#### ***Objectifs d'apprentissage***

- *Définir les phases du cycle ovarien*
- *Connaitre les différentes hormones ovariennes et leurs rôles respectifs*
- *Maitriser la régulation hormonale de l'ovogenèse*
- *Connaitre le rétro contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien*
- *Décrire les différents moyens de la contraception hormonale*

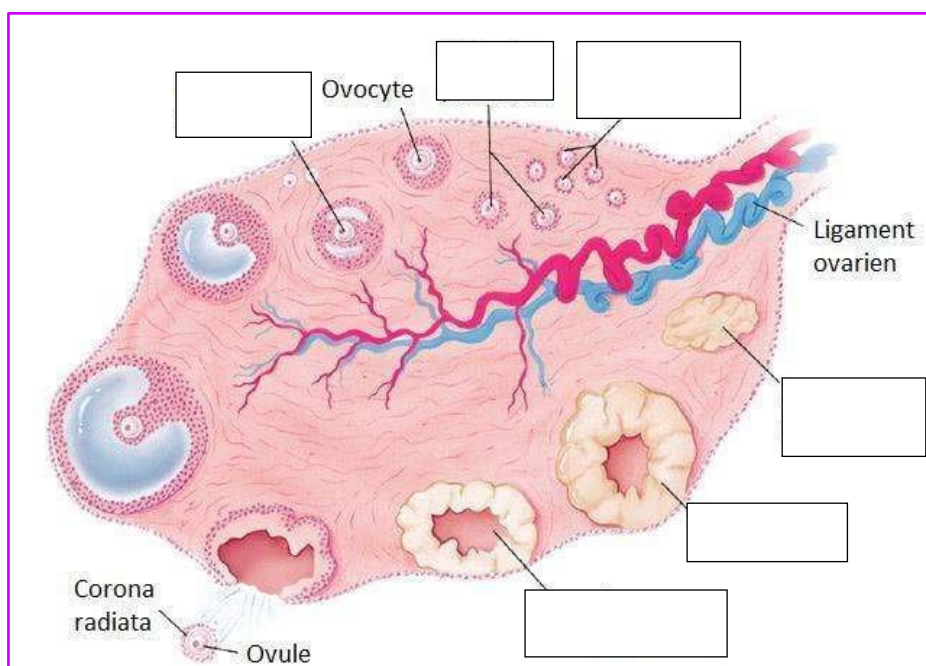




Les glandes génitales femelles, appelées communément ovaires, sont des organes de forme ovale et de la grosseur d'une noix. Ils sont situés de chaque côté de l'utérus, juste sous les trompes de Fallope. Le rôle principal des ovaires est de produire l'ovule qui est la cellule reproductrice féminine.

### Exercice 1 :

a)-Légender la figure suivante illustrant les étapes du cycle ovarien.



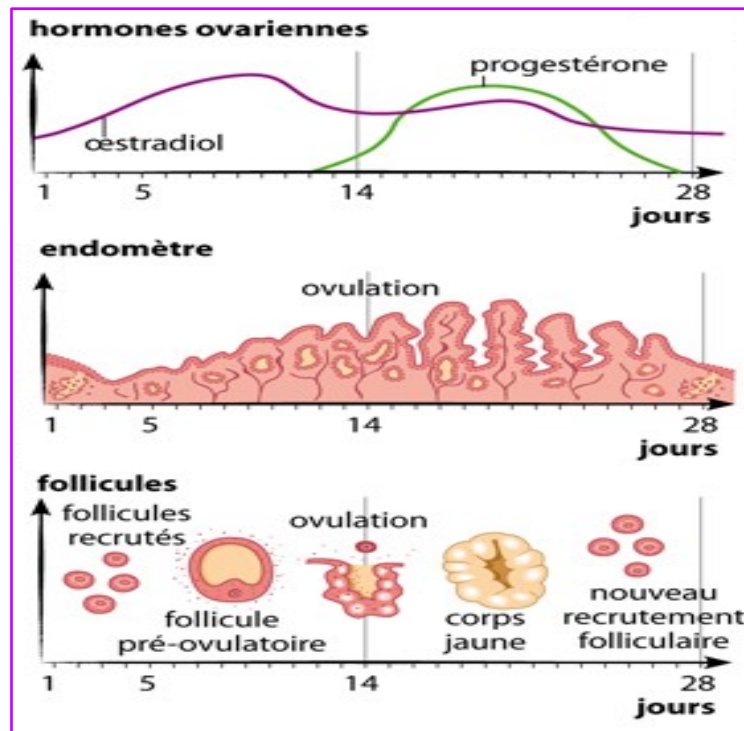
b)- A partir de la figure précédente, définir les différents types de follicules présents dans l'ovaire.

c)- Déterminer le rôle de l'élément B en expliquant les transformations qu'il a subies.

d)- Délimiter sur la figure les phases du cycle ovarien en indiquant leurs rôles respectifs.

### Exercice 2 :

a)-A l'aide de la figure suivante représentant l'évolution d'un follicule, de la concentration des hormones ovariennes et de l'endomètre, indiquer quelle(s) hormone(s) est (sont) sécrétée(s) durant le cycle cellulaire, ainsi que les cellules responsables de cette synthèse.



**b)-** Concernant l'hormone A :

- 1 - Décrire l'évolution du taux de l'hormone A pendant la phase folliculaire.
- 2 - En déduire le rôle de l'hormone A sur la muqueuse utérine et sur l'ovaire.

**c)-** Concernant l'hormone B :

- 1 - Justifier le taux bas observé pendant la phase folliculaire ?
- 2 - Décrire l'évolution du taux de l'hormone A et B pendant la phase lutéale ?
- 3 - En déduire les rôles de de l'hormone B sur l'utérus.
- 4 - Justifier la chute des hormones ovariennes en fin de cycle sans fécondation ?

**Exercice 3 :** À partir de la puberté, le cycle ovarien se met en place sous le contrôle du complexe hypothalamo-hypophysaire. Nous allons au cours de cette étude mettre en évidence le lien entre l'hypophyse et l'ovaire.

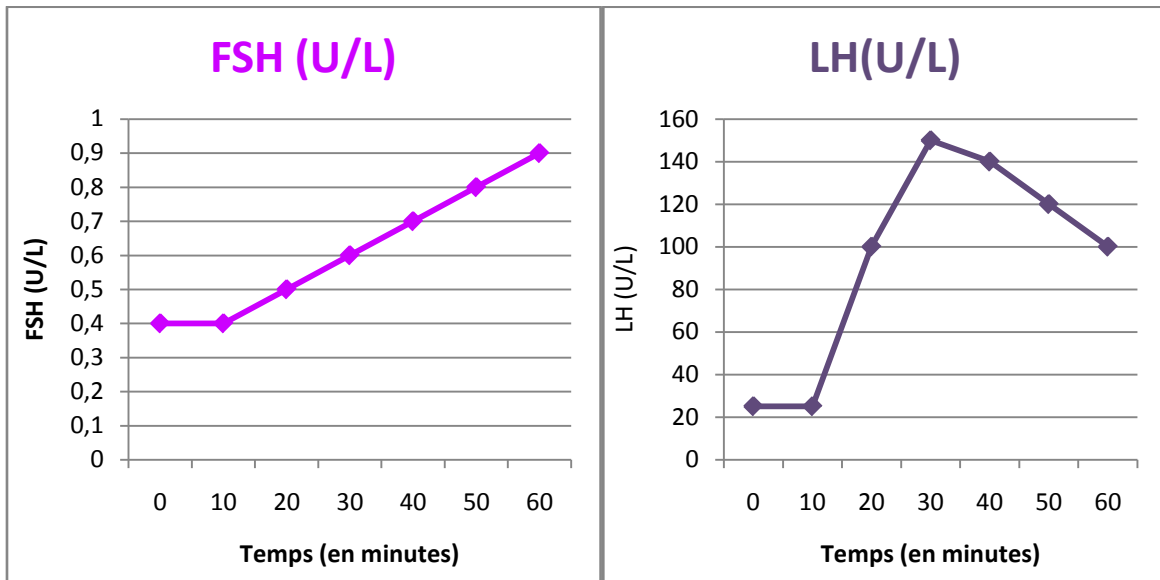
On étudie le cas clinique d'une jeune fille de 16 ans qui présente différents symptômes :

- Pas de développement des seins ;
- Absence de menstruations.

**a)-** L'échographie révèle 2 ovaires de taille normale. Une biopsie pratiquée sur l'ovaire ne montre rien d'anormal. Quelle conclusion peut-on tirer ?

On injecte à cette patiente de la GnRH (à  $t = 10\text{min}$ ), puis on mesure la concentration de FSH et de LH. Rappel : la GnRH est une gonadolibérine hypothalamique.

Les résultats sont reportés dans le document suivant :



b)- Quelle est l'action de la GnRH sur les 2 hormones hypophysaires ?

c)- Conclure quant aux symptômes de cette patiente.

Exercice 4: Compléter le tableau en vous aidant des documents précédents.

|                        | Hormones | Évolution du taux sanguin au cours du cycle | Cellules sécrétrices | Rôles |
|------------------------|----------|---|----------------------|-------|
| Hormones ovariennes    |          |   |                      |       |
| Hormones hypophysaires |          |   |                      |       |

Exercice 5 : Afin d'étudier le rétrocontrôle ovarien sur le complexe hypothalamo-hypophysaire, nous avons réalisé les expériences suivantes :

## Expériences

## Résultats

**1) Chez la ratte, une ovariectomie bilatérale a des conséquences sur la sécrétion des gonadostimulines hypophysaires**

**Augmentation de la production de FSH et LH**

**2) Chez la brebis, une injection d'œstradiol a des effets sur les sécrétions de GnRH et de LH**

**Diminution de la production de GnRH et de LH**

**3) Chez une guenon ovariectomisée, des injections d'œstradiol sont réalisées suivant le protocole suivant :**

**1. Perfusion d'œstradiol maintenant le taux plasmatique à 60 pg.ml<sup>-1</sup>**

**2. Injection supplémentaire d'une forte dose d'œstradiol**

**1. Le taux de LH diminue  
2. Le taux de LH augmente**

*Pour chaque expérience, localiser le rétrocontrôle et le qualifier (positif ou négatif) en justifiant.*

### **Exercice 6 :**

*Mise au point par Pincus en 1955, la contraception hormonale est la méthode contraceptive la plus sûre et la plus utilisée.*

**a)-**Quels sont les 3 niveaux d'action des contraceptifs hormonaux.

**b)-**Décrire les différentes classes de contraception hormonale.

**c)-**Quelles sont les caractéristiques pharmacocinétiques des progestatifs.

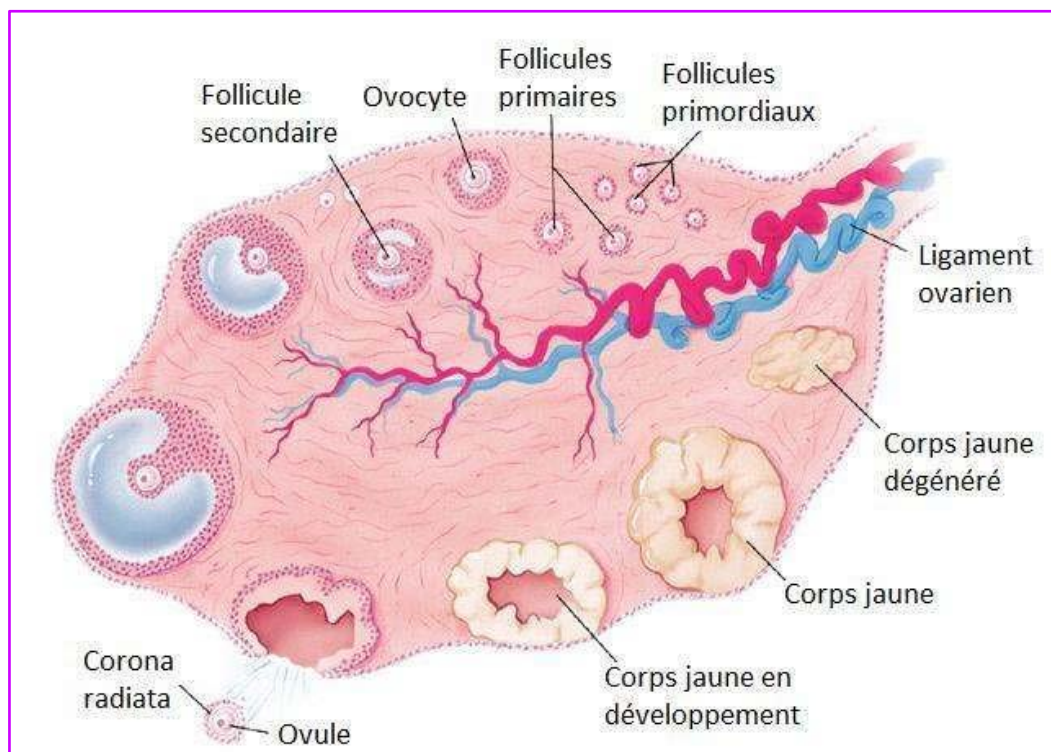
## CORRIGE TD 7

### LES OVAIRES



Exercice 1 :

a)-



*b)- En observant des coupes d'ovaire de la femme, on peut distinguer différents types de follicules :*

- *Le follicule primordial, très petit, avec ovocyte réduit entouré de trois ou quatre cellules : les cellules folliculaires.*
- *Le follicule primaire, à ovocyte un peu plus gros entouré d'une couche (assise) de cellules folliculaires.*
- *Le follicule secondaire est constitué d'un ovocyte plus volumineux, de nombreuses couches de cellules folliculaires, d'une thèque interne formée de cellules glandulaires (sécrétrice d'hormones) et d'une thèque externe, protectrice, formée de fibres.*
- *Le follicule tertiaire ou cavitaire ayant la même structure que le follicule secondaire, mais plus gros et caractérisé par une ou plusieurs cavités remplies d'un liquide folliculaire sécrété par les cellules folliculaires.*
- *Le follicule mûr ou de De Graaf, de même structure que le précédent et caractérisé par une grande cavité folliculaire (antrum). Ce follicule fait saillie à la surface de l'ovaire et va se rompre en libérant l'ovocyte, c'est l'ovulation.*

*c)-L'élément B est le corps jaune.*

*La ponte ovulaire a lieu 36 heures après le pic ovulatoire, le follicule de de Graaf, vidé de son contenu, s'affaisse et se plisse ; c'est le follicule déhiscent qui va se transformer en corps jaune.*

*Le corps jaune résulte de la transformation du follicule déhiscent ; la membrane de Slavjanski disparaît, laissant pénétrer les capillaires des thèques dans la granulosa, ce qui entraîne une transformation des cellules folliculeuses : elles augmentent considérablement de volume, s'enrichissent en lipides, et sécrètent un pigment légèrement jaune, la lutéine, responsable de la teinte jaune pâle du corps jaune sur un ovaire à l'état frais ; c'est le phénomène de lutéinisation.*

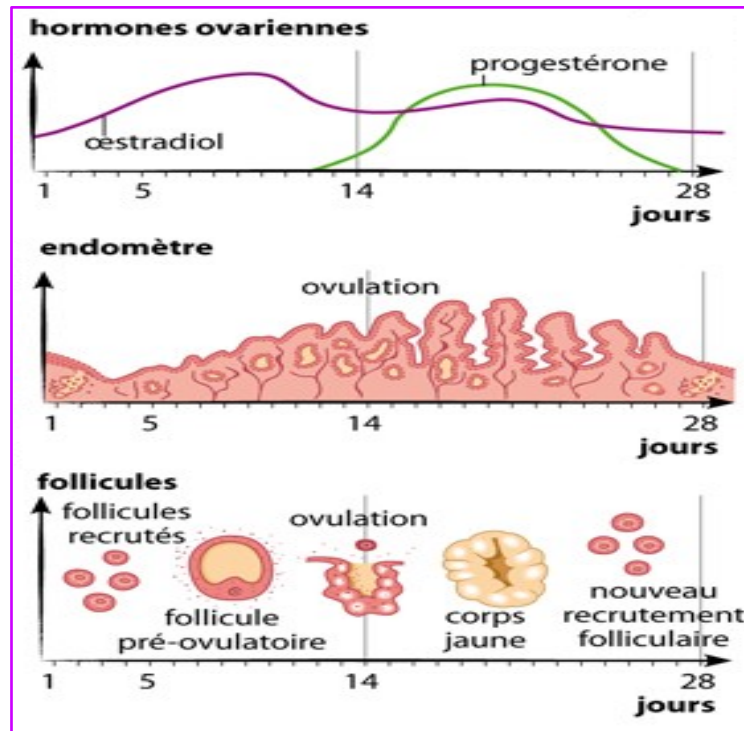
*L'absence d'implantation va signifier au corps jaune sa fin de vie et il va rentrer dans un processus de dégénérescence qui va se faire pendant les 14 jours restants (après l'ovulation). Au 28e jour, il va adopter une forme de cicatrice (s'il n'y a pas eu implantation) et prendre le nom de corpus albicans = corps blanc, ce qui signifie la perte de la fonction endocrine. S'il n'y a pas fécondation, le corps jaune dégénère. Le cycle se termine au vingt-huitième jour. Le cycle suivant s'amorce avec le début de nouvelles règles.*

*d)-Ce cycle menstruel est composé de 3 phases distinctes : la phase folliculaire ; l'ovulation ; la phase lutéale, ou phase post-ovulatoire.*

- ***La phase folliculaire** débute au premier jour des règles et prend fin au moment de l'ovulation, et dure donc en moyenne 14 jours (sur un cycle de 28 jours). Elle correspond à la phase de maturation folliculaire, durant laquelle un certain nombre de follicules primordiaux vont être activés et commencer leur maturation.*
- ***L'ovulation** : Au quatorzième jour du cycle menstruel, en moyenne, le follicule éclate ; il libère l'ovocyte mûri, devenu ovule, qui quitte l'ovaire pour être happé par la trompe correspondante.*
- ***Phase lutéale** : La deuxième phase du cycle menstruel est la phase lutéale. Pendant cette période, qui dure elle aussi entre 10 et 18 jours en moyenne, le follicule qui a libéré l'ovocyte dégénère. Il se transforme en corps jaune et sécrète une hormone, la progestérone, dont le rôle essentiel est de préparer la muqueuse utérine (endomètre) à la nidation de l'embryon. En l'absence de fécondation, le corps jaune, qui a une durée de vie d'une dizaine de jours, disparaît et le taux de progestérone chute ce qui déclenche les règles.*

*S'il est fécondé par un spermatozoïde, l'ovule devient une cellule-œuf puis un préembryon et migre dans l'utérus. Une fois fixé dans l'utérus, l'embryon envoie des signaux hormonaux au follicule éclaté, devenu corps jaune qui, à son tour, fabrique des hormones pour bloquer les règles. La grossesse commence alors.*

## Exercice 2 :



a)-

- Les hormones produites pendant la phase folliculaire sont les œstrogènes. Ces hormones sont sécrétées par les cellules de la granulosa et de la thèque interne des différents follicules (évolutifs, atreétiques, corps jaunes).
- Les hormones produites pendant la phase lutéale sont les œstrogènes et la progestérone. Ces hormones sont sécrétées par les cellules lutéales du corps jaune.

b)-

### Concernant l'hormone A :

1- Description de l'évolution du taux d'œstrogènes pendant la phase folliculaire :

Il est bas pendant les menstruations puis augmente progressivement en même temps que le follicule croît. On observe un pic peu de temps avant l'ovulation puis le taux diminue.

2- Les œstrogènes sont responsables du développement de l'endomètre et du déclenchement de l'ovulation.



c)-

**Concernant l'hormone B :**

**1-** Taux bas pendant la phase folliculaire, car il n'y a pas de corps jaune (celui du cycle précédent produit une très faible quantité de progestérone).

**2-** Description de l'évolution du taux d'œstrogènes et de progestérone pendant la phase lutéale : De l'ovulation jusqu'à J21 leur taux augmente. Le taux de progestérone est bien supérieur à celui des œstrogènes. À partir de J22 sans fécondation leur taux diminue.

**3-** Les rôles de la progestérone sur l'utérus : diminue les contractions du myomètre et favorise la sécrétion de glycogène par l'endomètre.

**4-** Le corps jaune régresse à partir de J22 donc la quantité d'hormones produite diminue fortement = fin du cycle, ceci active les contractions utérines = menstruations (début du cycle suivant).

**Exercice 3 :**

**a)-** Les symptômes ne proviennent pas de l'ovaire

**b)-** La GnRH hypothalamique déclenche la production de LH et de FSH par les cellules de l'antéhypophyse.

**c)-** Conclusion de l'état de la patiente

- Son hypothalamus ne produit pas de GnRH donc l'hypophyse ne produit ni FSH ni LH.

Il n'y aura pas de folliculogénèse sans FSH donc pas de cycle ovarien, et donc pas de règles.

- Les follicules ovariens ne produiront pas d'œstrogènes responsables des caractères sexuels (donc pas de développement des seins).

**Exercice 4:**

|                               | <b>Hormones</b>       | <b>Évolution du taux sanguin au cours du cycle</b>   | <b>Cellules sécrétrices</b>   | <b>Rôles</b>  |
|-------------------------------|-----------------------|--|---|---|
| <b>Hormones ovariennes</b>    | <b>Œstrogènes</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pendant la phase folliculaire avec un pic juste avant l'ovulation</li> <li>- Pendant la phase lutéinique plus faiblement</li> </ul>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Thèque interne des follicules et cellules de la granulosa</li> <li>- Corps jaune</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- responsable des caractères sexuels primaires et secondaires</li> <li>- Épaississement de la muqueuse utérine</li> </ul>                            |
|                               | <b>Progestérolone</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pendant la phase lutéinique uniquement</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Corps jaune</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Formation de la dentelle utérine</li> <li>- Élévation de la température corporelle</li> </ul>  |
| <b>Hormones hypophysaires</b> | <b>FSH</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Produit pendant la phase folliculaire</li> <li>- Pic de FSH plus petit que celui de la LH</li> <li>- Produit plus faiblement pendant la phase lutéinique</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cellules de l'antéhypophyse</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervient dans la maturation des follicules ovariens (folliculogénèse)</li> <li>- Stimule la sécrétion des œstrogènes</li> </ul>                  |
|                               | <b>LH</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux stable et faible pendant presque tout le cycle</li> <li>- Pic de LH juste avant l'ovulation</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cellules de l'antéhypophyse</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Déclenche l'ovulation grâce à un pic de sécrétion vers le milieu du cycle, puis provoque la transformation du follicule en corps jaune.</li> </ul> |

**Exercice 5 :**

**Expérience 1 :**

Ovariectomie donc diminution de l'œstrogène et progestérolone

Diminution des œstrogènes et progestérolone fait augmenter la FSH et LH : Rétrocontrôle négatif entre les hormones ovariennes et les hormones hypothalamiques.

### **Expérience 2 :**

Augmentation de l'œstradiol fait diminuer la GnRH et LH : rétrocontrôle négatif entre les œstrogènes (hormones ovariennes et le complexe hypothalamo-hypophysaire).

### **Expérience 3 :**

1. Augmentation faible d'œstradiol fait diminuer la LH : rétrocontrôle négatif entre les œstrogènes (hormones ovariennes et l'hypophyse)

2. Augmentation forte d'œstradiol fait augmenter LH : rétrocontrôle positif entre les œstrogènes (hormones ovariennes et l'hypophyse).

**Bilan :** le complexe hypothalamo-hypophysaire détecte les variations du taux des hormones produites par les ovaires. Ces gonades exercent donc un rétrocontrôle sur le complexe hypothalamo-hypophysaire.

=> La nature du rétrocontrôle (positif ou négatif) dépend de la concentration en œstrogènes dans le sang.

### **Exercice 6 :**

**a)**-Les 3 niveaux d'action des contraceptifs hormonaux sont :

- L'axe hypothalamo-hypophysaire : l'abaissement des concentrations plasmatiques des gonadotrophines, la suppression du pic des estrogènes et du pic de LH aboutissent à une inhibition de l'ovulation c'est l'effet antigonadotrope.
- L'endomètre : atrophie de l'endomètre qui devient impropre à la nidation.
- La glaire cervicale : la glaire devient imperméable à la migration des spermatozoïdes.

**b)**-Il existe deux classes :

**1. Estroprogestatifs :** Ils contiennent :

- Un estrogène synthétique, l'éthinyl-estradiol, dont le dosage varie de 15 à 50 mg (15 à 40 mg pour les pilules minidosées, et 50 mg pour les pilules normodosées) ;
- Un progestatif dérivé de la 19-nortestostérone, dont il existe 3 « générations » :
  - 1<sup>re</sup> génération, noréthistérone et lynestrénol,
  - 2<sup>e</sup> génération, lévonorgestrel et norgestrel,
  - 3<sup>e</sup> génération, desogestrel, gestodène et norgestimate ;
- Autres progestatifs utilisés dans les pilules combinées : drospirénone, acétate de chlormadinone et acétate de cyprotérone.

L'effet principal des estroprogestatifs est d'inhiber l'ovulation, mais le progestatif joue aussi un rôle important vis-à-vis de la glaire cervicale et de l'endomètre.

## **2. Progestatifs seuls**

### **2.1. Microprogestatifs**

*Ils contiennent un progestatif de 1re, 2e ou 3e génération, faiblement dosé et administré en continu. Ils agissent principalement au niveau utérin (glaires cervicales et endomètre).*

*Cependant, certains microprogestatifs, notamment ceux de 3e génération, ont également une activité antigonadotrope plus ou moins complète qui peut participer à l'action contraceptive, et qui peut aussi être à l'origine de d'ovaires micropolykystiques à l'échographie, lorsque l'inhibition de l'axe gonadotrope est partielle.*

### **2.2. Macroprogestatifs**

*Les progestatifs sont habituellement utilisés dans le traitement de l'insuffisance lutéale ou des pathologies endométriales ou mammaires bénignes. Certains d'entre eux ont un fort pouvoir antigonadotrope et sont donc utilisables en contraception.*

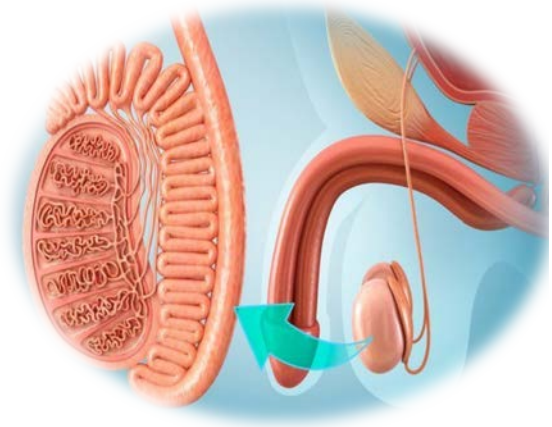
*Les médicaments dérivés de la 17-hydroxyprogestérone et de la 19-norprogestérone sont actuellement utilisés dans cette indication. Les dérivés de la 19-nortestostérone ne sont pas utilisés en contraception orale, en dehors des pathologies spécifiques pour lesquelles ils sont prescrits. Les progestatifs utilisés à titre contraceptif sont donnés lorsque les estroprogestatifs sont contre-indiqués. Bien qu'ils n'aient pas l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication, ils sont couramment utilisés chez les femmes à risque métabolique ou vasculaire.*

*Ils sont administrés 20 ou 21 jours sur 28, selon les habitudes des prescripteurs. Ils agissent en inhibant l'ovulation, d'une part, et au niveau utérin, d'autre part.*

**c)-** *Les progestatifs de synthèse résistent à la dégradation hépatique, ce qui leur permet d'être administrés par voie orale. Leur biodisponibilité est variable ; donc leur temps de demi-vie diffère d'une molécule à une autre. Certains progestatifs sont des pro-drogues et doivent être métabolisés par le foie pour être actifs, or ce métabolisme est différent entre chaque individu, ce qui explique les variations d'effets cliniques chez chaque femme.*

## **TD 8**

### **Les testicules**



#### **Objectifs d'apprentissage**

- *Définir les aspects de la fonction reproductrice chez l'homme*
- *Définir le rôle des hormones testiculaires et hypophysaires*
- *Connaitre le mécanisme régulateur de la sécrétion de la testostérone*
- *Connaitre le rétro contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire*



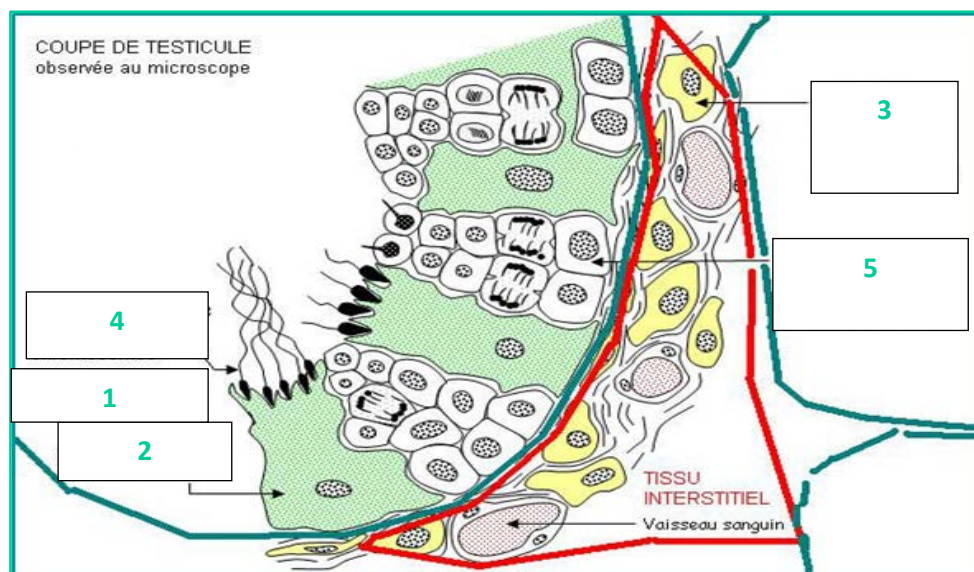
Le testicule est une glande mixte, à la fois exocrine et endocrine.

Sa fonction exocrine est la production des spermatozoïdes.

Sa fonction endocrine est la sécrétion d'hormones.

**Exercice 1** : Dans le but d'étudier certains aspects de la fonction reproductrice chez l'homme, on vous propose d'exploiter certaines données :

1. La figure suivante présente une portion de coupe transversale de testicule :



a)- Légendez la figure.

b)- De quoi est constitué le tissu interstitiel ?

c)- De quoi est constituée la paroi du tube séminifère ?

d)- Que trouve-t-on dans la lumière du tube séminifère ?

e)- Donnez le rôle des parties suivantes : 1- 2-3

2. Pour des raisons médicales, il arrive que le médecin pratique la castration chez l'homme adulte.

a)- Indiquer les conséquences de cette castration.

b)- Si le sujet castré reçoit des injections régulières d'extrait testiculaire, les effets de la castration seront-ils corrigés ?

### Exercice 2 :

1. Citer les différentes hormones qui sont synthétisées par les testicules.
2. Après la puberté, le maintien, aux valeurs de référence, d'une part d'une certaine concentration plasmatique de testostérone et d'autre part de la production de spermatozoïdes, est indispensable à la réalisation de la fonction de reproduction chez l'homme.
  - a)- Expliquez le mécanisme qui assure cette stabilité des sécrétions de testostérone.
  - b)- Expliquez le mécanisme qui assure cette stabilité de la production des spermatozoïdes.

### Exercice 3 :

Afin de mettre en évidence le rôle de la LH et de la FSH, nous avons réalisé les expériences suivantes.

1. Que peut-on conclure ?

|  | <i>Lignée germinale</i> | <i>Cellules de Sertoli</i> | <i>Cellules de Leydig</i> | <i>Caractères sexuels secondaires</i> |
|--|-------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| <i>Injection de LH à un animal impubère</i>  | <i>Au repos</i>         | <i>Peu développée</i>      | <i>Activée</i>            | <i>Développée</i>                     |
| <i>Injection de FSH à un animal impubère</i> | <i>Activée</i>          | <i>Développée</i>          | <i>Inactivées</i>         | <i>Absents</i>                        |

### Conclusion

2. Quelles sont les cellules cibles de chacune des gonadostimulines ?

#### Exercice 4 :

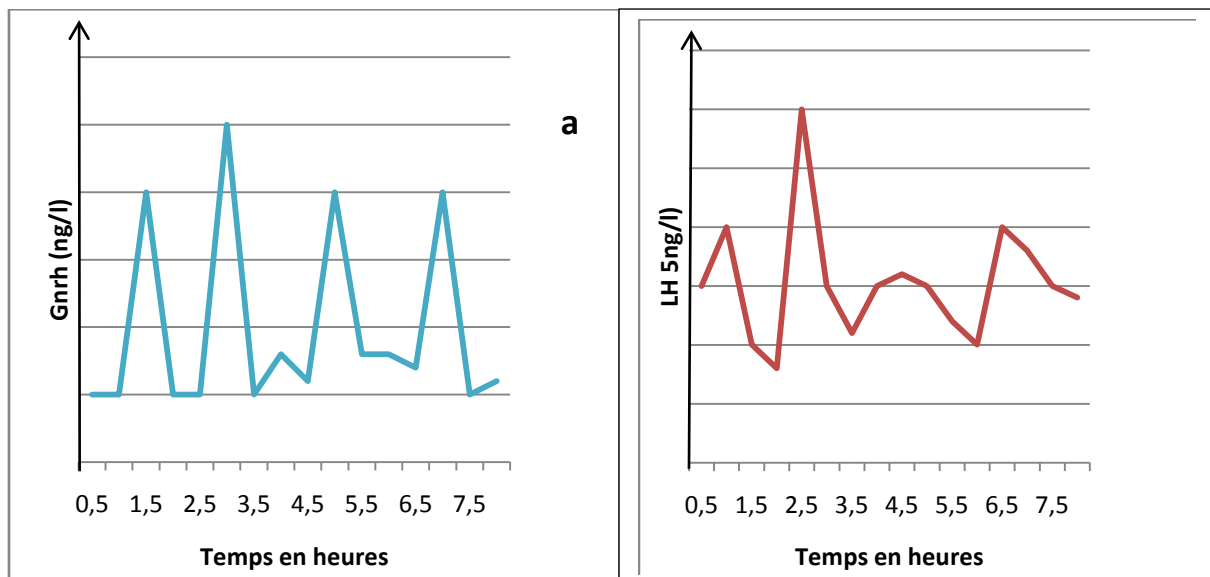
Afin de tester l'effet modérateur de la testostérone sur le complexe hypothalamo-hypophysaire, nous avons réalisé les expériences suivantes :

| Expériences   | Résultats                                     |
|---|---|
| 1) Chez un bélier, on met en place une canule permettant de prélever le sang au niveau de la tige pituitaire. On y injecte une forte dose de testostérone.                        | Arrêt de la production de GnRH                |
| 2) Chez une souris mâle castrée, on injecte dans la circulation générale de la testostérone radioactive. On réalise ensuite une autoradiographie d'une coupe fine d'hypothalamus. | Les neurones hypothalamiques sont radioactifs |
| 3) Chez une souris mâle castrée, on dose la production de gonadostimulines hypophysaires  | Élévation importante de LH et FSH             |

Que peut-on conclure de ces 3 expériences ?

#### Exercice 5 :

1. Analysez les tracés a et b du document suivant en vue de déduire la relation fonctionnelle entre l'hypothalamus et l'hypophyse.



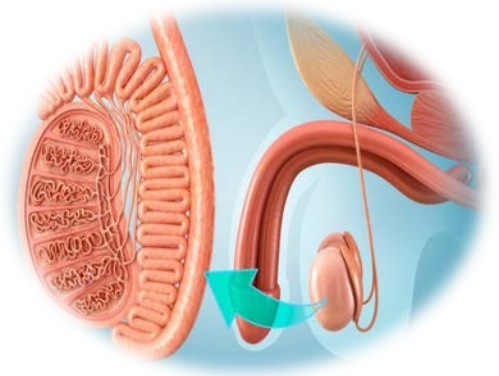


**2.** Expliquez les résultats des expériences 2 et 3. Que peut-on en déduire à propos du mécanisme régulateur de la sécrétion de la testostérone?

**3.** En utilisant les informations tirées des expériences précédentes, représentez par un schéma de synthèse le mécanisme régulateur de la sécrétion de la testostérone.

# CORRIGÉ TD 8

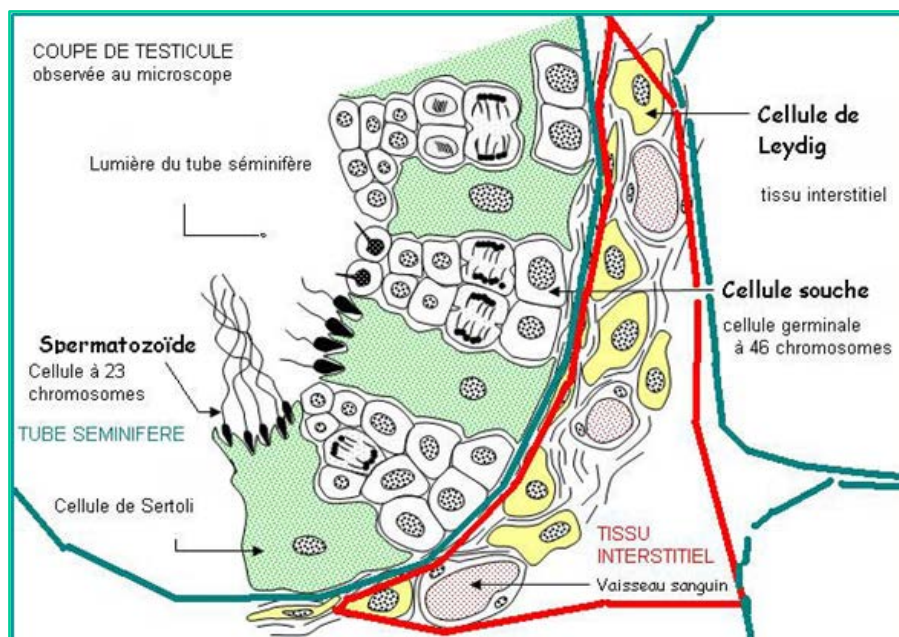
## Les testicules



### Exercice 1 :

1.

a)-Légender la figure.



b)- Cellules de Leydig + capillaires sanguins + tissu conjonctif

c)-Cellules de la lignée germinale + cellules de Sertoli

d)-Spermatozoïdes

e)- **Les cellules de Sertoli** ont un rôle de soutien et un rôle nutritif, elles produisent des substances chimiques nécessaires à la spermatogénèse.

**Les cellules de Leydig** assurent la sécrétion de testostérone.

**Des tubes séminifères** assurent la production des spermatozoïdes ou spermatogénèse.

**2.**

**a)**-La castration chez l'homme provoque non seulement la stérilité, mais aussi la régression des caractères sexuels secondaires (pilosité, développement de la musculature et des glandes sébacées, modification du larynx...).

**b)**-L'injection d'extraits issus des testicules remédie après castration à ces perturbations, démontrant bien que ce n'est pas l'organe (testicule) qui agit, mais les substances qu'il contient (testostérone).

### **Exercice 2 :**

**1.**

- Testostérone : hormones androgènes, hormone male : c'est la plus active et la plus importante
- La déhydroépiandrostérone (DHA), que l'on trouve également dans la glande corticosurrénale.
- L'androsténone
- Les œstrogènes à dose réduite.

**2.**

**a)**-La stabilité de la testostéronémie s'explique par le rétrocontrôle négatif (RC-).

La testostérone exerce en permanence un effet modérateur sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ce mécanisme, désigné sous le nom de feed-back négatif ou rétrocontrôle négatif, assure une stabilité des sécrétions de la testostérone.

- La hausse du taux de testostérone par rapport aux valeurs de référence (seuil) accentue le RC- exercé sur l'axe hypothalamo-hypophysaire d'où une diminution de la fréquence et de l'amplitude des pulses de la GnRH et ceux de gonadostimulines (surtout la LH), les cellules de Leydig deviennent moins activées ce qui aboutit à une baisse de la production de la testostérone et retour à la normale.
- La baisse de ce taux par rapport au seuil provoque une levée de l'inhibition exercée sur l'axe hypothalamo-hypophysaire d'où une augmentation de la sécrétion de la GnRH et de gonadostimulines (surtout la LH) qui stimulent la production de la testostérone par les cellules de Leydig.

**b)**-La stabilité de la production des spermatozoïdes s'explique par un mécanisme de rétroaction (rétrocontrôle) négative (RC-), en effet l'inhibine, une hormone sécrétée par les cellules de Sertoli, exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse et la sécrétion de FSH par les cellules gonadotropes. Cette rétroaction négative a pour but de maintenir la production des spermatozoïdes à une valeur normale.

**Exercice 3 :**

**1.**

|   | <i>Lignée germinale</i>                     | <i>Cellules de Sertoli</i>   | <i>Cellules de Leydig</i>                      | <i>Caractères sexuels secondaires</i>  |
|---|---|--|--|--|
| <b><i>Injection de LH à un animal impubère</i></b>  | <b><i>Au repos</i></b>                      | <b><i>Peu développée</i></b>   | <b><i>Activée</i></b>                          | <b><i>Développée</i></b>   |
| <b><i>Injection de FSH à un animal impubère</i></b> | <b><i>Activée</i></b>                       | <b><i>Développée</i></b>   | <b><i>Inactivées</i></b>                       | <b><i>Absents</i></b>  |
| <b><i>Conclusion</i></b>                            | <b><i>FSH stimule la spermatogénèse</i></b> | <b><i>FSH favorise le développement des cellules de Sertoli (nourricières)</i></b> | <b><i>LH active les cellules de Leydig</i></b> | <b><i>LH stimule la production de la testostérone par les cellules de Leydig</i></b> |

**2.**

*LH : cellules de Leydig*

*FSH : cellules germinales, cellules de Sertoli*

*Bilan L'hypophyse sécrète 2 gonadostimulines : LH et FSH*

- *LH stimule les cellules de Leydig productrices de testostérone ;*
- *FSH active indirectement la spermatogénèse : elle stimule les cellules de Sertoli qui produisent des protéines indispensables à la réception de la testostérone par les cellules de la lignée germinale*

#### **Exercice 4 :**

**Expérience 1 :** La testostérone en grande quantité inhibe la production de GnRH par l'hypothalamus.

**Expérience 2 :** Les neurones hypothalamiques possèdent des récepteurs à la testostérone.

**Expérience 3 :** Une baisse de la production de testostérone induit une augmentation de LH et FSH par l'hypothalamus.

**Bilan :** La testostérone exerce en permanence un effet modérateur sur le complexe hypothalamo-hypophysaire. Il s'agit d'un rétrocontrôle négatif :

- Sur l'hypothalamus : L'augmentation de la testostérone => Diminution de la GnRH (gonadolibérine).
- Sur l'hypophyse : L'augmentation de la testostérone => Diminution de la LH et FSH (gonadostimulines).

#### **Question 5 :**

**1.**

- Le tracé « a » présente des pics de sécrétion de GnRH.
- Le tracé « b » présente des augmentations de la sécrétion de LH qui se produisent après un temps de latence par rapport aux pics de la GnRH du tracé a. Cela nous permet de déduire une relation fonctionnelle entre l'hypothalamus et l'hypophyse : Le fonctionnement de l'hypophyse est sous la commande directe de l'hypothalamus :
- Les neurones de la zone I de l'hypothalamus sécrètent la Gn RH d'une manière pulsatile.
- La GnRH stimule l'hypophyse qui sécrète la LH d'une manière pulsatile aussi.

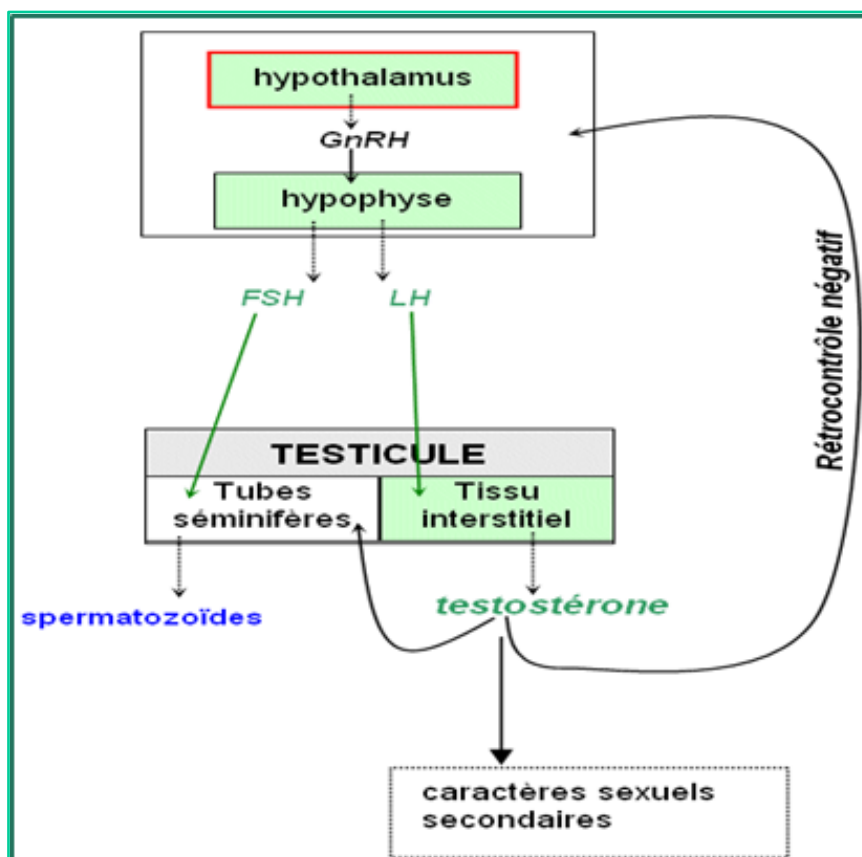
**2.**

**Expérience 2 :** la sécrétion de la testostérone par les cellules interstitielles est sous le contrôle de l'hypophyse par l'intermédiaire de la LH.

**Expérience 3 :** la castration de l'animal entraîne la diminution de la testostérone du sang, ce qui provoque une augmentation de la sécrétion de LH. L'injection d'une dose de testostérone rétablit la sécrétion normale de LH. Cela s'explique par le fait que la testostérone contrôle la sécrétion de la LH.

**Déduction :** la testostérone est sécrétée sous l'action de l'hormone hypophysaire LH et elle exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de LH.

3.



# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult males < 2002 update. *EndocrPract*, 2002, 8, 440-456.
- B C Campus, (2019). *Anatomy and Physiology book*. Chapter 17: The Endocrine System.
- Bousageon Rémy, Gueyffier François. (2013). Approche factuelle et centrée sur les bénéfices cliniques des traitements pharmacologiques des patients diabétiques de type 2. *Traitement du diabète, exercer* 2013, 110:278-86.
- Fisher-Ghanassia P., Ghanassia E., Bringer J. *Endocrinologie-Nutrition*. Editions: VernazobresGrego, 5e édition.
- HAS. Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles. Document de synthèse de la HAS. 2013 (mis à jour en Mars 2014). 55p.
- Institut des sciences médicales; Université d'Alger (1977). *Maladies des Glandes endocrines et du métabolisme*. Édition: Office des Publications Universitaires (OPU), Alger.
- Morgan Le Gal, Cédric Favro. (2012). *Les 6 processus physiopathologiques. De la situation clinique à la reprise en charge du patient*. Édition: De boeck-estem
- Olivier d'Andria, Michel Clerc, Christian Daniel, Jean Figarella, Françoise Guillet. (2007). *Biologie et physiopathologie humaines*. Editions: Foucher. Vanves.
- Recommandations HAS - Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2.
- Référentiel élaboré par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et par la Société francophone du diabète (SFD). *Le diabète gestationnel*. Extrait de *Médecine des maladies Métaboliques* - Décembre 2010 - Vol. 4 - N°6 Février 2011 - Vol. 5 - Hors-série 2 (1-5).
- Référentiel élaboré par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et par la Société francophone du diabète (SFD). *Le diabète gestationnel*. Extrait de *Médecine des maladies Métaboliques* - Décembre 2010 - Vol. 4 - N°6 Février 2011 - Vol. 5 - Hors-série 2 (1-5).

- ▣ Reyt, V., & Buxeraud, J. (2018). Médicaments des dysfonctionnements thyroïdiens. *Actualités Pharmaceutiques*, 57(574), 1–6.
- ▣ Stefan Silbernagl, Agamemnon Despopoulos. (2008). Atlas de poche de physiologie. Édition: Flammarion, France.
- ▣ Xavier Bertagna, Laurence Guignat (2012). Traitement de la maladie de Cushing : progrès récents. *Annales endocrinologie*. 73(2): 107-110.