

UE7 Endocrinologie

Pr Jean Claude CAREL

Jeudi 15 Novembre de 13h30 à 15h30

Ronéotypeur: AJACCIO Paul

Ronéolectrice : LEONTE Manon

Cours n°27 :

Principes thérapeutiques en Endocrinologie

Ce n'est pas Laetitia Martinerie qui a assuré ce cours mais un autre professeur. Ce dernier a choisi de bien résumer les 120 diapos du Pr. Martinerie pour se concentrer sur la partie thérapeutique du cours.

Sommaire :

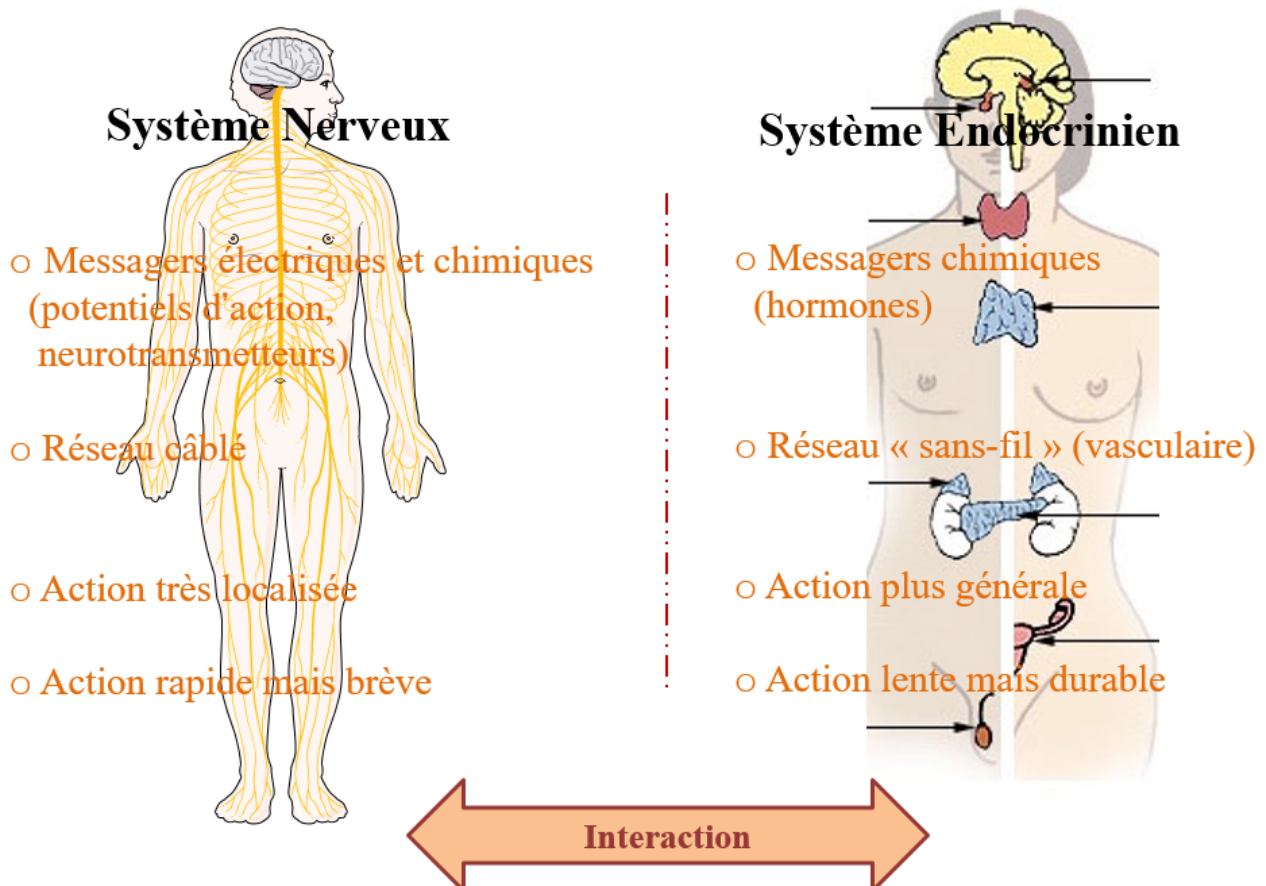
- I- Généralités
 - a) Le système endocrinien
 - b) Les hormones
- II- Principes thérapeutiques
 - a) Différents traitements
 - b) Les différents modes d'administration
 - c) L'éducation thérapeutique
 - d) L'adaptation et la personnalisation des traitements
- III- Exemples par pathologie
 - a) L'axe hypothalamo-hypophysaire
 - b) Axe corticotrope
 - c) Axe thyroïdienne
 - d) Axe somatotrope
 - e) Les insulines

I- Généralité.

a) Le système endocrinien.

Le système endocrinien est constitué de glandes endocrines qui fabriquent des hormones et qui ont des rôles variés : métabolisme, adaptation à l'environnement, croissance et développement, équilibre hydro-électrolytique, reproduction, thermorégulation ...

On peut comparer le système nerveux et endocrinien :



Le système endocrinien est constitué de **glandes endocrines** qui fabriquent des **hormones**.

Ces hormones sont transportées par voie hémotogène mais toutes ne sont pas capable de diffuser partout dans le corps, notamment dans le cerveau (**barrière hémato-encéphalique**).

Les glandes endocrines constituant le système endocrinien sont l'**hypothalamus**, l'**hypophyse**, la **thyroïde**, les **parathyroïdes**, les **surrénales**, le **pancréas** et les gonades (**testicules** et **ovaires**).

Mais, en plus de ces glandes il existe aussi dans l'organisme des tissus et des organes qui ont une fonction endocrine :

Le **thymus** qui a un rôle très important chez l'enfant pour la maturation immunitaire.

Les **reins** qui produisent de l'EPO, le calcitriol et la rénine

Le **tube digestif** qui produit gastrine, sécrétine, cholécystokinine...

Le **tissu adipeux** qui produit des adipokines comme la leptine.

L'**épiphyse** ou glande pinéale qui produit la mélatonine.

Le **cœur** qui produit peptide natriurétique auriculaire.

b) Les hormones.

Les hormones sont des substances sécrétées par une glande endocrine, libérées dans la circulation sanguine et destinées à agir de manière spécifique sur un ou plusieurs organes cibles afin d'en modifier le fonctionnement.

Elles sont synthétisées par les cellules endocrines, elles sont libérées dans le sang à de faibles concentrations, elles ont une action lente et prolongée et se lient à des récepteurs cellulaires spécifiques.

Mais elles peuvent aussi exercer des actions autocrines et paracrines spécifiques (l'hormone anti-Müllérienne ou la testostérone dans le testicule).

Il y a 3 grands types de structure chimique d'hormones :

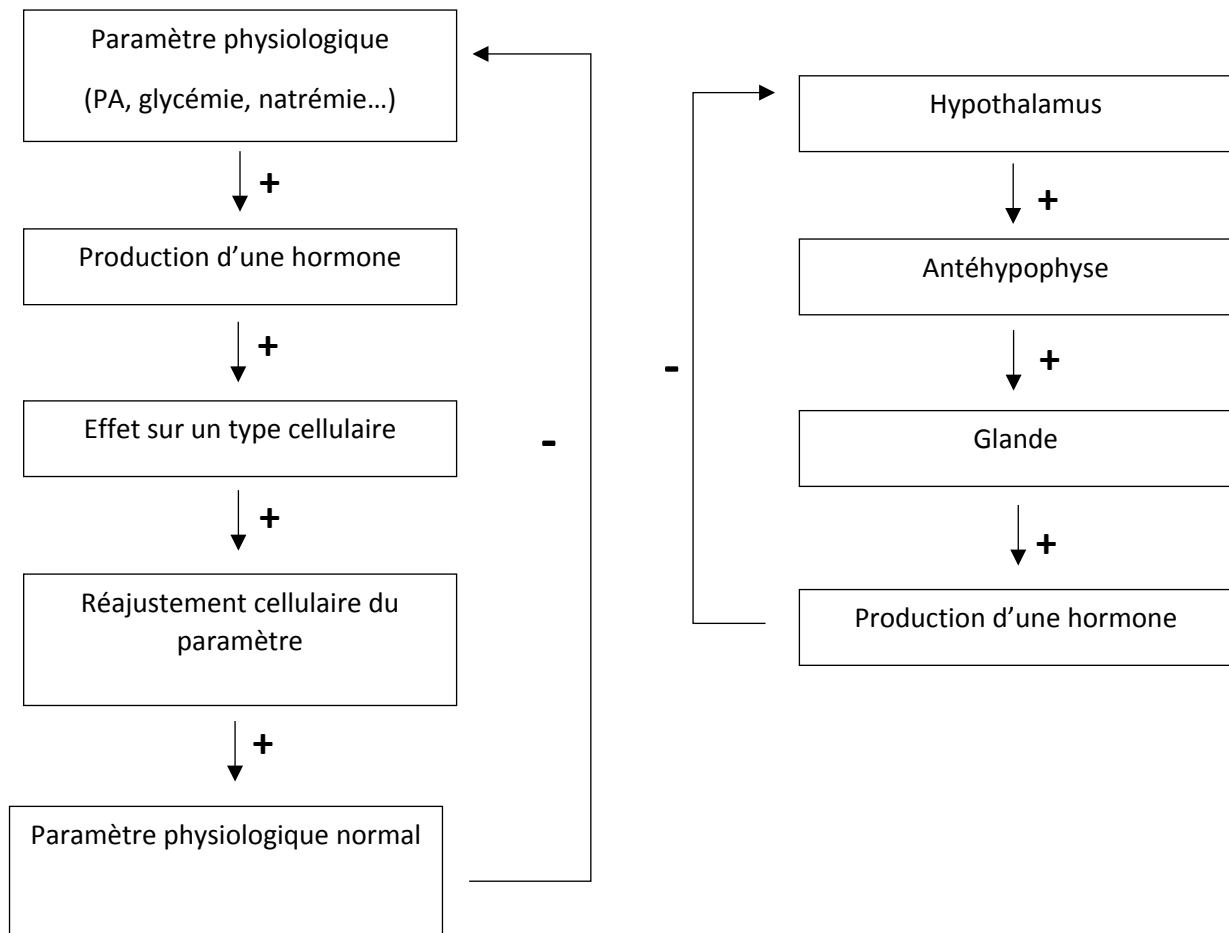
- Les amines, adrénaline, noradrénaline, hormones thyroïdiennes, dopamine.
- Les stéroïdes, testostérone, œstradiol, cortisol, aldostérone, progestérone.
- Les peptides, Insuline, LH, FSH, TSH, ACTH, GH, ADH.

La LH, FSH et la TSH possèdent une sous-unité α commune.

Les hormones sont sécrétées de façon continue mais à des taux variables, selon les besoins de l'organisme. La majorité des hormones ont une **sécrétion cyclique (circadien, nyctéméral)**.

Ce phénomène de sécrétion pulsatile est important à prendre en compte lors de prescription de dosages hormonaux.

La sécrétion hormonale peut être régulée de deux façons : soit par de multiples stimuli (nutriments, ions...) soit par le rétrocontrôle des hormones périphériques sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.



II- Principes thérapeutiques.

Aujourd'hui, on utilise uniquement des hormones de synthèse. L'opothérapie (hormone produite à partir d'un tissu vivant, d'un animal) n'est quasiment plus pratiquée. Les hormones de synthèse doivent remplir les objectifs suivants :

- Circuler.
- Agir sur les mêmes organes cibles que l'hormone endogène.
- Avoir une spécificité/affinité pour les récepteurs hormonaux.
- Mimer les effets biologiques de l'hormone endogène qu'elle remplace au niveau des tissus périphériques (agoniste) et au niveau central (boucle de régulation).
- Être administrées de façon à mimer le profil de sécrétion de l'hormone endogène, et fonction de la demi-vie du médicament.

a) Les différents traitements.

Les traitements agonistes miment les effets des hormones endogènes (testostérone, GH, hydrocortisone, etc...) ayant la propriété d'activer un récepteur.

Les traitements antagonistes inactivent, s'opposent aux effets d'une hormone par compétition avec le récepteur (anti minéralocorticoïdes), ou en modifiant le rythme de sécrétion (analogues de la GnRH), ou en inhibant la sécrétion de l'hormone (analogues somatostatine, analogue dopamine).

- **Hormones sexuelles** : testostérone, œstradiol, progestérone, HCG recombinante, FSH recombinante, analogues GnRH.
- **Corticoïdes, Minéralocorticoïdes** à usage systémique : Hydrocortisone, Fludrocortisone.
- **Médicaments de la thyroïde** : L-Thyroxine, Anti-thyroïdiens de synthèse.
- **Hormones de l'anté-hypophyse** : Hormone de croissance.
- **Agonistes de l'hormone anti-diurétique** : desmopressine.
- **Analogues de la somatostatine** : octréotide.
- **Inhibiteurs de la prolactine** : bromocriptine, cabergoline
- **Insuline, antidiabétiques oraux.**

b) Les différents modes d'administrations.

- Voie orale : comprimés/gouttes (hormones thyroïdiennes, estrogènes, hydrocortisone, fludrocortisone). *Hormones non peptidiques.*
- Sublinguale : hormone anti-diurétique.
- Voie transdermique: gel/patch *stéroïdes* (œstrogène/testostérone).
- Voie sous-cutanée : GH, Insuline.

- Voie intra-musculaire : testostérone, analogues GnRH. *Produit à injecter huileux.*
- Voie IV : HSHC (hydrocortisone) en cas d'insuffisance rénale, Insuline en cas de décompensation aigüe.

c) L'éducation thérapeutique.

L'**éducation thérapeutique** est à la base du traitement.

Il faut s'assurer que le patient comprenne bien sa pathologie et ses traitements pour améliorer l'**observance**. Le patient doit être accompagné psychologiquement (surtout pour les maladies chroniques).

Il faut aussi bien penser à lui donner sa **carte de maladie** (insuffisant surrénalien et diabétique). En effet dans ces maladies, il peut y avoir une décompensation et un engagement du pronostic vital.

d) L'adaptation et la personnalisation des traitements.

Il faut adapter le traitement à la clinique et aux dosages biologiques, ainsi qu'en fonction de l'observance du patient, de ses autres pathologies et traitements.

On adapte les traitements endocriniens en se fiant aux **critères cliniques** et aux **dosages biologiques**.

On ne dose que rarement l'hormone que l'on administre et jamais les RH, releasing hormone.

On dose :

- Les effets de l'hormone sur le rétrocontrôle (TSH, rénine).
- Les hormones/métabolites qu'elle induit en aval (IGF1).
- L'horaire fonction de la durée d'action du médicament et de l'effet recherché (glycémie, TSH, ...).

III- Exemples par pathologie.

a) L'axe hypothalamo-hypophysaire.

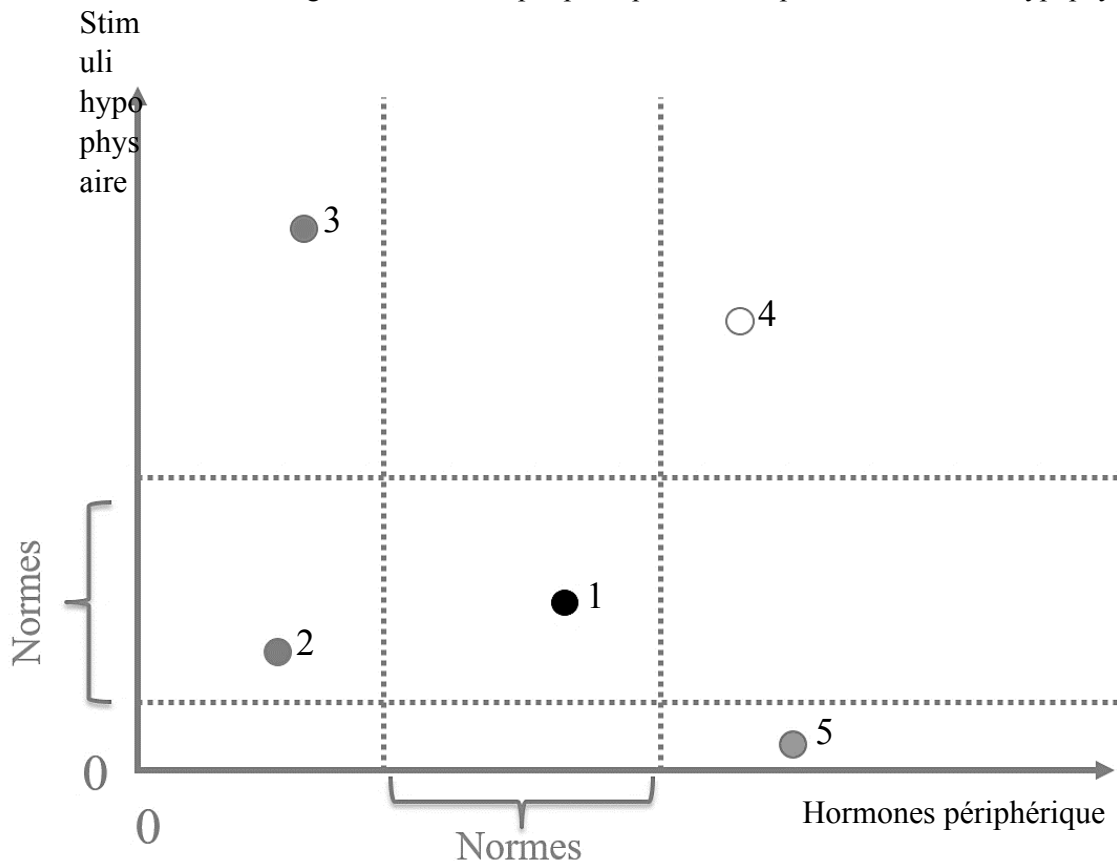
L'hypothalamus et l'hypophyse contrôlent la concentration plasmatique des hormones périphériques. Les hormones périphériques exercent un rétrocontrôle (le plus souvent négatif) sur l'hypothalamus et l'hypophyse.

Les hormones hypothalamiques ont une :

- Sécrétion pulsatile, demi-vie courte.
- Sécrétion circadienne pour CRH et LHRH.
- Action sur des récepteurs membranaires liés aux protéines G.

On effectue des dosages plasmatiques et en fonction de la concentration sanguine des hormones périphériques et hypophysaire (centrale). Cela permet de déterminer si la cause du trouble est **d'origine centrale ou périphérique**.

Il faut d'abord regarder l'hormone périphérique avant de passer à l'hormone hypophysaire.



1) Chez le sujet sain, l'hormone périphérique ainsi que le stimulus hypophysaire (hormone centrale) sont dans la norme.

2) L'hormone périphérique est en dessous des valeurs normales, tandis que l'hormone centrale est dans la norme. Ici on dit que l'hormone centrale est inadaptée à la périphérie (elle est anormalement normale).

Il s'agit d'une **insuffisance antéhypophysaire**.

3) L'hormone périphérique est en dessous des valeurs normales, le stimulus hypophysaire est au-dessus de la norme = hypersécrétion périphérique. Dans ce cas la sécrétion hypophysaire est adaptée à la périphérie.

L'insuffisance est d'origine périphérique.

4) L'hormone périphérique et l'hormone hypophysaire sont élevées. C'est une **hypersécrétion hypophysaire**

5) L'hormone périphérique est élevée, l'hormone hypophysaire est basse. Il s'agit d'une **hypersécrétion périphérique**. Dans les hypersécrétions périphériques l'hormone hypophysaire est toujours effondrée.

b) Axe corticotrope.

Le cortisol a une sécrétion circadienne maximale à 8h et minimale à minuit.

Prise en charge thérapeutique d'un déficit corticotrope :

- On donne de l'**hydrocortisone**.
- **Surveillance clinique** UNIQUEMENT

L'hydrocortisone a une durée d'action entre 5 et 8 heures mais une demi-vie très courte. C'est pourquoi l'ACTH des patients insuffisants surrénaliens reste élevé (il augmente dès que l'hydrocortisone est dégradée) et donc n'est pas dosée.

L'éducation thérapeutique est très importante, la dose doit être adaptée en fonction du stress physique (intervention chirurgicale) ressenti par le patient.

c) Axe thyroïdienne.

La thyroïde adulte produit essentiellement de la T4.

Prise en charge thérapeutique d'un déficit thyroïdienne :

- **L-Thyroxine** (ou T4).
- **Surveillance clinique** et **dosages T3 et T4 libres**.

La L-Thyroxine = T4 a durée de $\frac{1}{2}$ vie longue (7 jours). C'est pourquoi avec 1 prise par jour, le taux de T4 et TSH reste stable.

d) Axe somatotrope.

La GH agit soit directement, soit par l'intermédiaire d'IGF1.

Prise en charge d'un déficit somatotrope et gonadotrope :

- Administration de **GH** une fois tous les soirs (Pas d'IGF-1 car d'après le prof c'est un inefficace).
GH 1 fois par 24h le soir, même si physiologiquement le corps produit 5/6 pulse par jour !
- Surveillance clinique (croissance pour un enfant) et dosage de l'IGF-1.

Prise en charge thérapeutique d'une hypersécrétion de GH :

Exemple de l'Acromégalie : adénome antéhypophysaire :

- Intervention chirurgicale puis prescription de somatostatine inhibitrice de la GH.

e) Les insulines.

- Insulines ultrarapides : agissent immédiatement après l'injection, juste avant les repas. Ils ont un pic au bout de 5 minutes et vont durer 4 heures.
- Insulines semi-lentes que l'on n'utilise plus beaucoup que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant. Leur action débute au bout de 3-4h, puis diminue progressivement
- Mélanges : lente + rapide. Par ex novomix 30. Le chiffre indique le % du rapide dans le lent.
- Ultra-lentes qui ont l'avantage d'agir en plateau, permet de recouvrir les besoins de base. lantus (24h) et levemir (12-18h).

Le diabète nécessite un traitement compliqué, à adapter en fonction des besoins qui sont très variables.