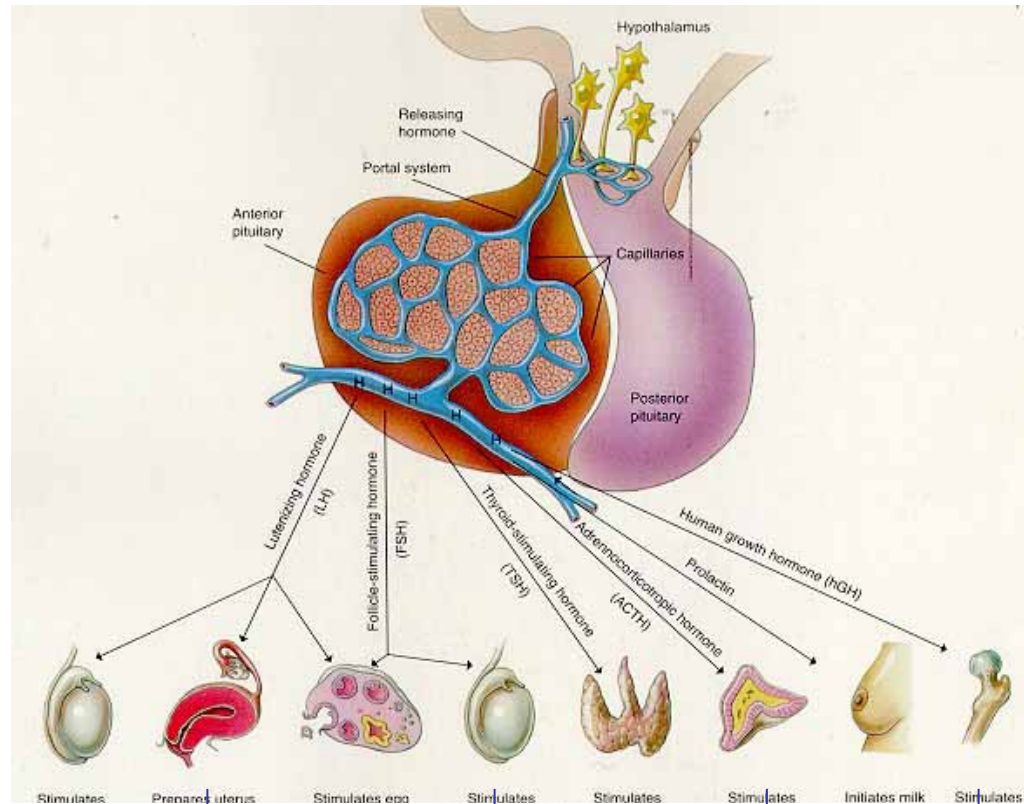


Les axes hypothalamo-hypophysaires



Testis

utérus

Gonadotrope

ovaire

testis

thyroïde

Thyréotrope

surrénale

Corticotrope

sein

Lactotrope

os

Somatotrope

CONTEXTE CLINIQUE

suspicion d'adénome hypophysaire.

- Tumeurs bénignes qui, en fonction de leur taille et de leur caractère, sécrétant ou non, peuvent être responsables de trois grands types de signes :
 - un *syndrome tumoral hypophysaire*,
 - des *syndromes d'hypersécrétion hormonale* : SYNDROME ENDOCRINIEN
 - ADENOME À PROLACTINE : hyperprolactinémie,
 - ADENOME À GH : acromégalie II^{aire} à une hypersécrétion d'hormone de croissance,
 - ADENOME À ACTH : hypercorticisme II^{aire} à une hypersécrétion d'ACTH stimulant la production surrénalienne de cortisol, (maladie de cushing),
 - ou, plus rarement, ADÉNOME À TRH : hyperthyroïdie II^{aire} à une hypersécrétion de TSH par un adénome thyroïdote.
-

CONTEXTE CLINIQUE

suspicion d'adénome hypophysaire.

- enfin, un *syndrome d'insuffisance antéhypophysaire*,
 - portant généralement sur toutes les hormones hypophysaires. Panhypopituitarisme
 - Ou sur une lignée :
 - Déficit en GH : peu d'effet sensible en clinique chez l'adulte, nanisme chez l'enfant
 - Déficit en prolactine : exceptionnel, peu d'effet clinique
 - Déficit en TSH : hypothyroïdie
 - Déficit en ACTH : insuffisance surrénalienne
 - Déficit en LH ou FSH : anomalies du cycle menstruel (femme), de la reproduction.
-

EXPLORATION BIOLOGIQUE

- **Les dosages hormonaux de base**
 - **Les tests dynamiques :**
 - **les taux bas doivent être stimulés :**
 - **Stimulation de la sécrétion hormonale**
 - **les taux élevés doivent être freinés :**
 - **Freinage de la sécrétion hormonale**
 - **Ne jamais interpréter des dosages hypophysaires sans données sur tout l'axe (dosages périphériques +++)**
 - **Rétrocontrôles (= feed-back)**
-
-

Difficultés en analyses hormonales

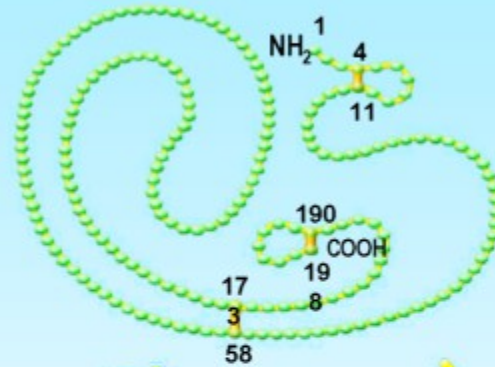
- **Préanalytique :**
 - **Conditions de prélèvement :**
 - Rythme circadien : Heure du prélèvement
 - Type de prélèvement
 - **Condition de traitement, d'acheminement et de conservation**
 - **Analytiques :**
 - **hétérogénéité des formes circulantes**
 - **Choix des techniques**
 - **Standardisation**
 - **Sensibilité (génération) - spécificité**
 - **Interférences analytiques**
 - **Postanalytique**
-

PROLACTINE

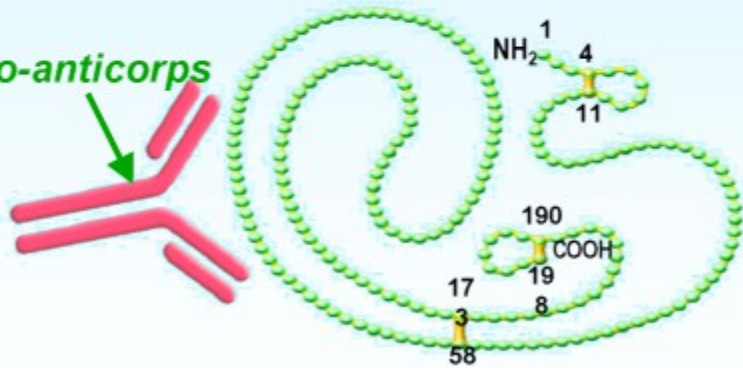
- **Hormone polypeptidique (199 aa) sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse.**
 - **La structure tridimensionnelle : 4 hélices alpha antiparallèles est similaire à celle de l'hGH.**
 - **Trois formes de PM différents :**
 - **Forme monomérique de 23 kDa : prépondérante (active)**
 - **Forme Big de 50 kDa : dimérique et trimérique (inactive)**
 - **Forme Big-Big de 150 kDa (Macroprolactine)**
-

Formes Circulantes de la Prolactine

Monomère Little prolactine > 70 %



Auto-anticorps



Macroprolactine
big-big < 10 %

Dimères
big prolactine < 20 %

PROLACTINE

Préanalytique

- **Recommandations préanalytiques : SFE 2006**
 - **Repos de 30min (stress!!!)**
 - **KT (non imposé)**
 - **Pas de prélèvements multiples**
 - **Pas nécessaires :**
 - **période du cycle,**
 - **repas,**
 - **Horaires.**
 - **En pratique : le matin à jeun 8 H 10H, 30min repos+++**
-

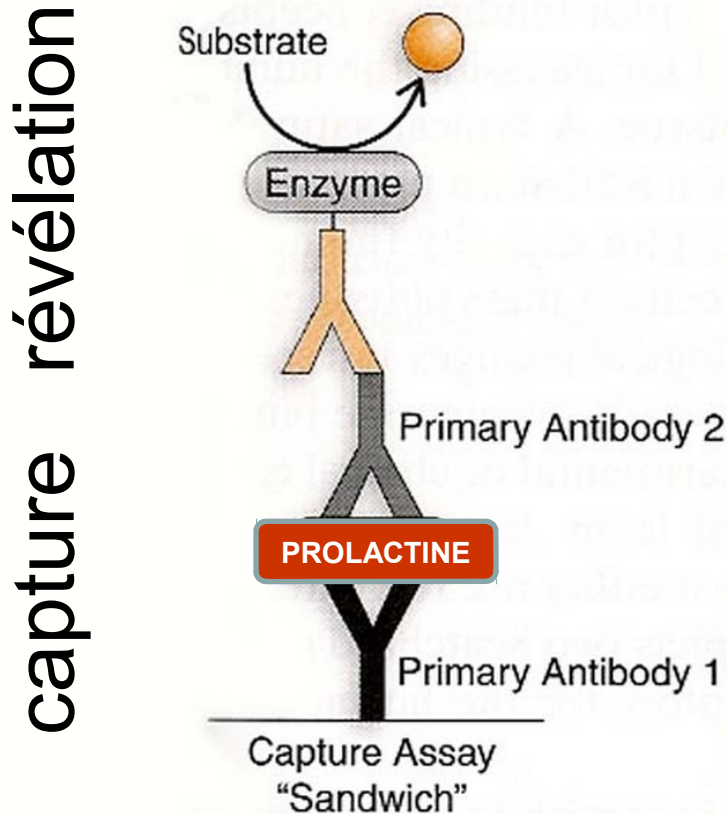
PROLACTINE

Analytique

- **Technique de dosage :**
 - **tests sandwichs immunométriques (ELISA).**
- **La prolactine monomérique est reconnu par tous les systèmes réactifs.**
- **La macroprolactine : selon les réactifs**

Principe et limites du dosage

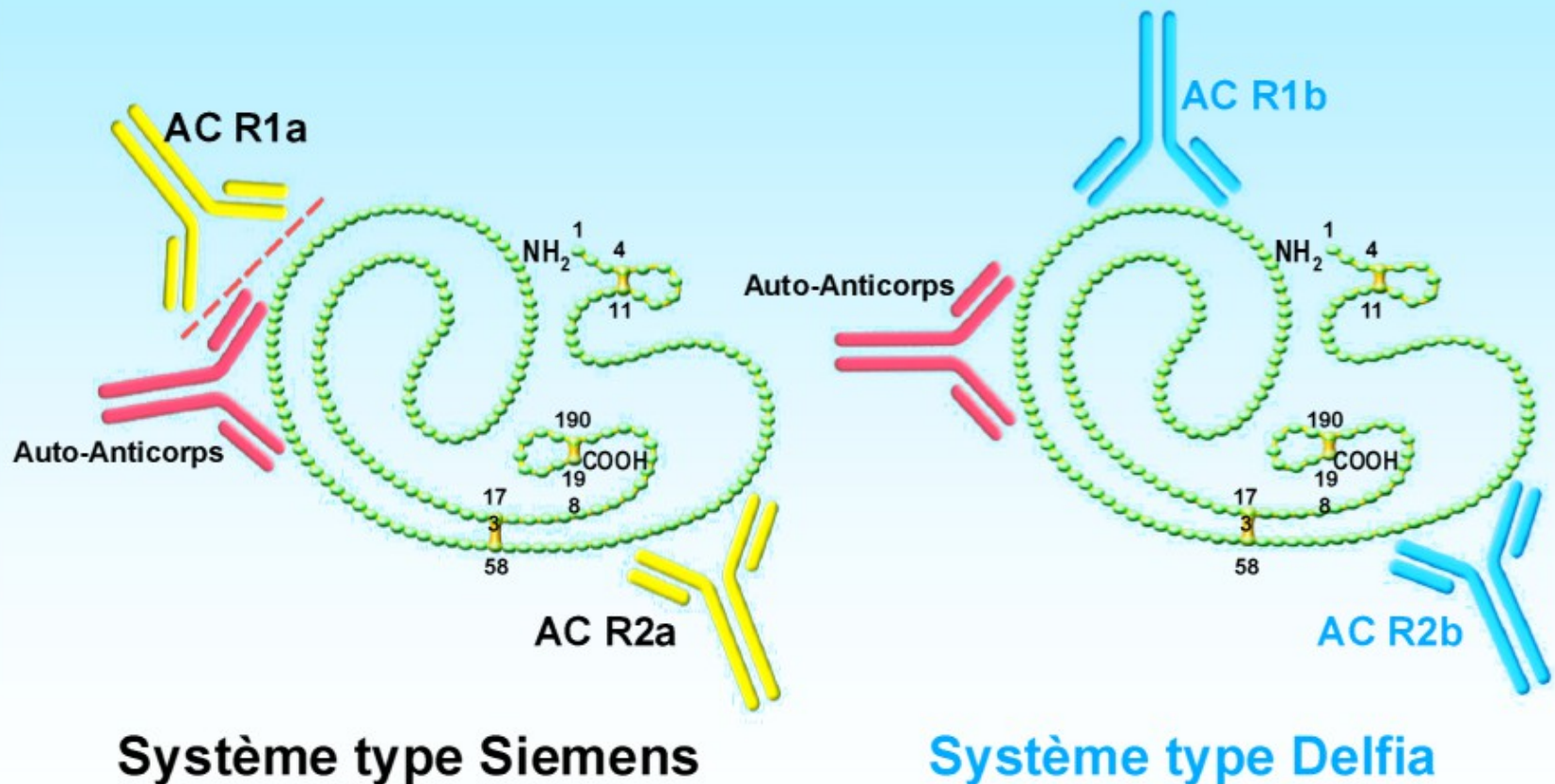
Figure 4.4 Principle of a typical immunometric "sandwich assay."



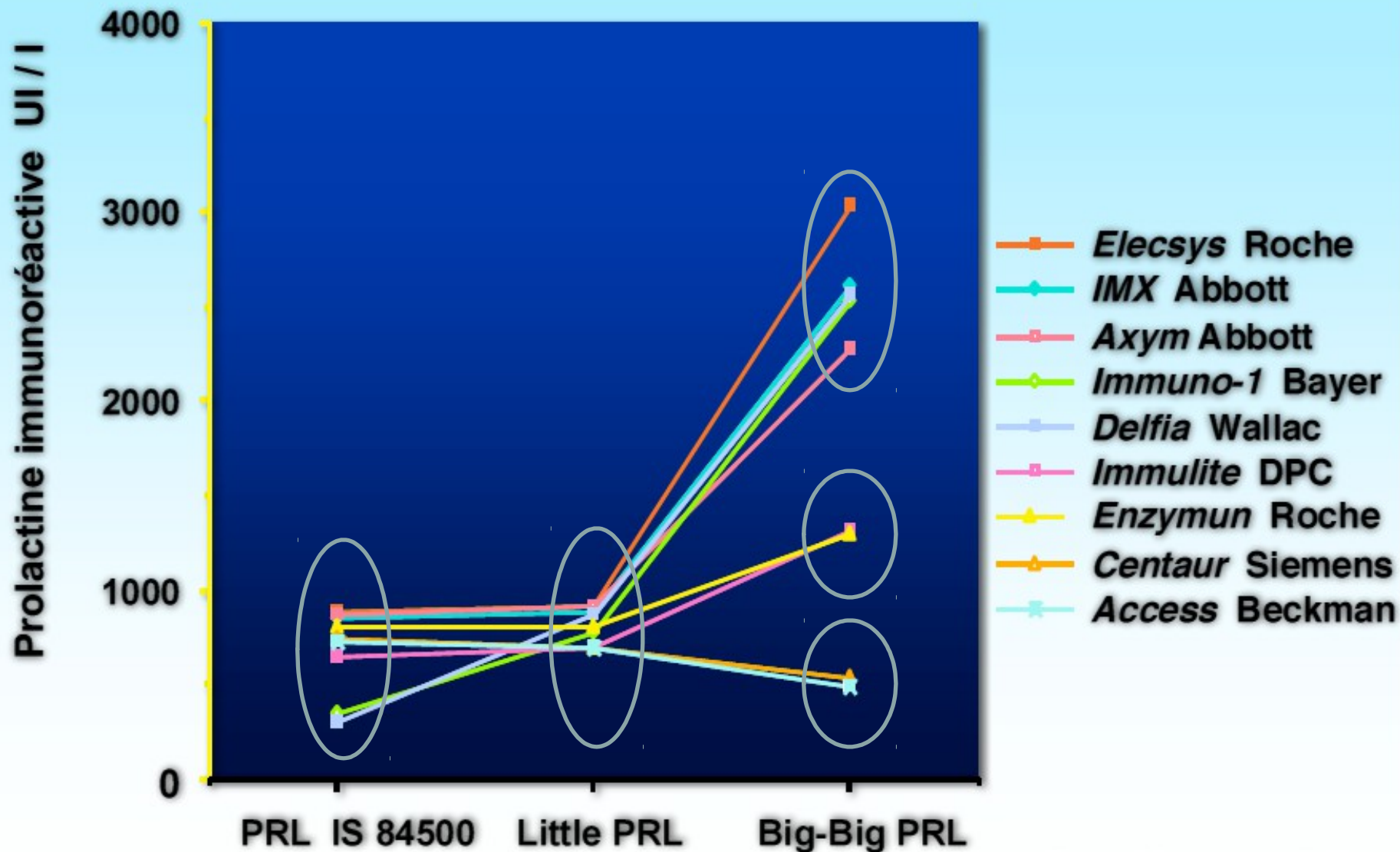
- Effet crochet : résultats faussement bas .
 - Interférence HAMA : faux positifs.
-

PROLACTINE - FORMES MOLÉCULAIRES

La Macroprolactine n'est reconnue que si les sites de liaison des anticorps réactifs sont distincts du ou des sites de liaison du ou des auto-anticorps

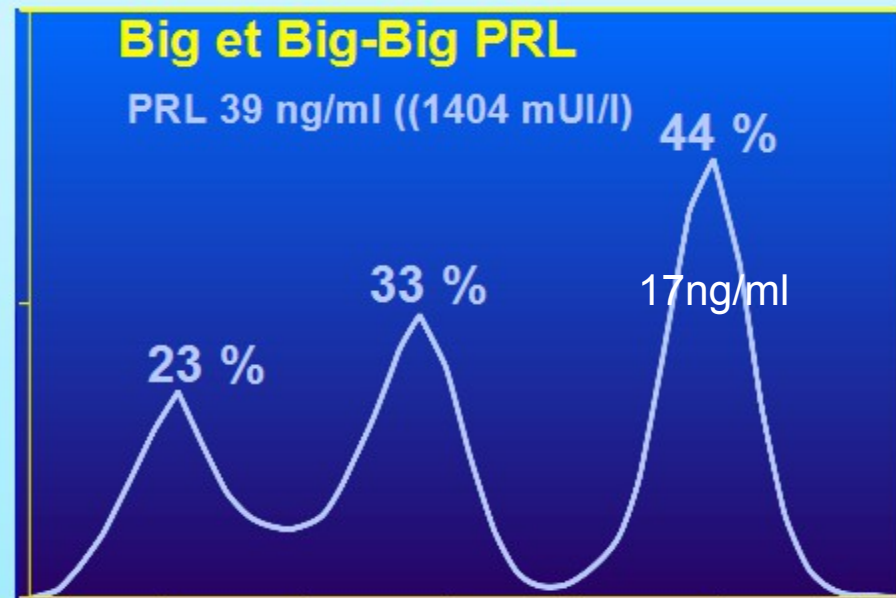
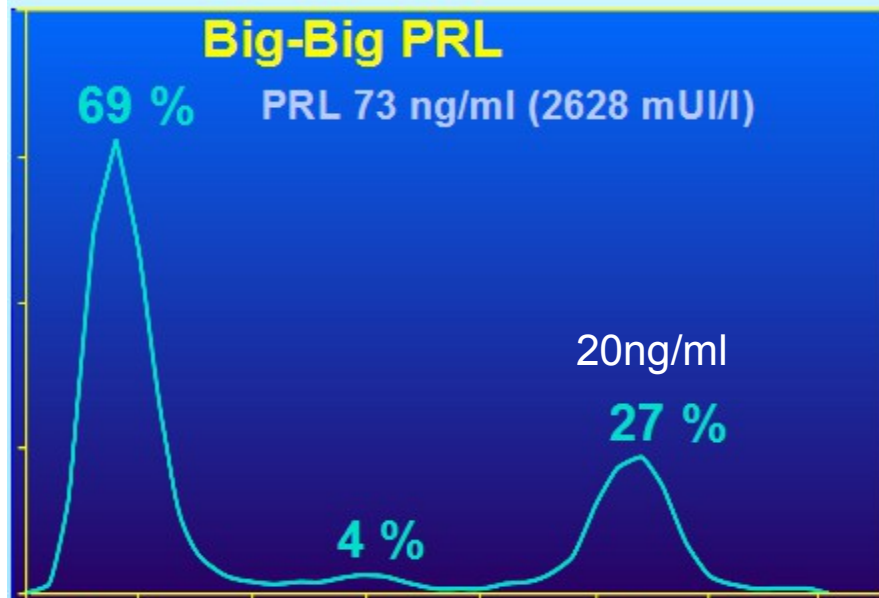
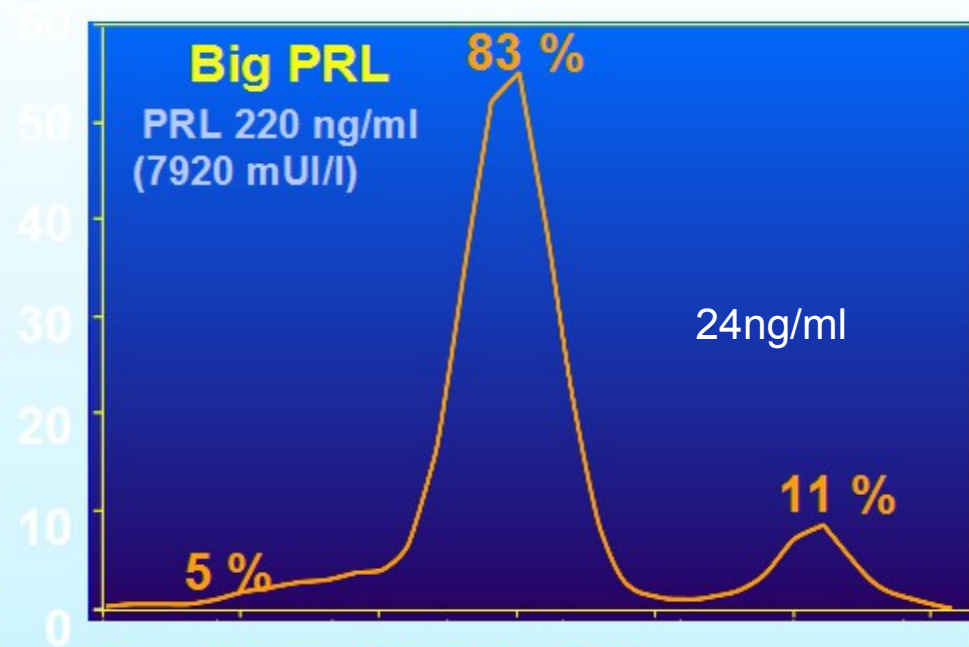
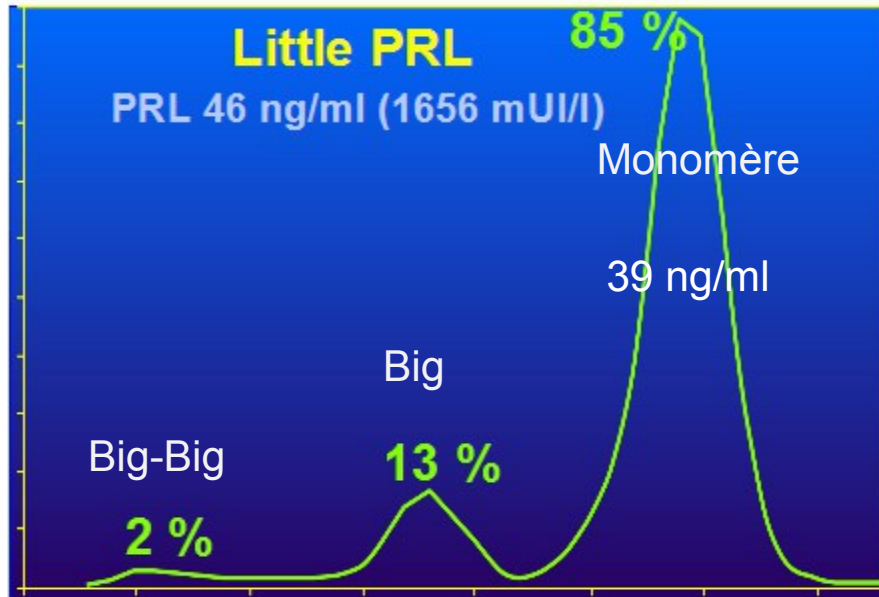


Reconnaissance de la Big-Big PRL



d'après Fahie-Wilson et al. 1999

Chromatographie de la Prolactine sérique



PROLACTINE

Post analytique

- Hyperprolactinémie sont fréquents : 1 à 1,5% des adultes
- Valeurs normales fonction de la technique (ng/ml)
 - AIA : H : 3,6-16.3 ; F : 4,1-29 / vidas : H : 5 – 35 ; F : 3 – 25
- Unité : pondérale ou fonctionnelle
- Valeur seuil?
- Vérification de la réalité de l'hyperprolactinémie
- Elévation très minimes possible :
 - Réponse à un stress lors du prélèvement
 - Respect des conditions
- Si valeur modérément élevée (<5x la normale) :
 - S'assurer de l'absence de prise de médicaments (*neuroleptiques, antidépresseurs, metoclopramide, methyldopa...*)
 - Contrôle sur un deuxième prélèvement + par une 2^{ème} technique
- Après confirmation de l'hyperprolactinémie :
 - Ecarter les hyperprolactinémies de cause générale (*la grossesse, l'hypothyroïdie et l'insuffisance rénale chronique*).

hGH :

- **Contexte : Diagnostic de l'hypersécrétion de GH**
 - **Hormone polypeptidique synthétisée, stockée et sécrétée au niveau des cellules somatotropes de l'antéhypophyse.**
 - **La sécrétion :**
 - **spontanément discontinue et pulsatile,**
 - **pics principalement nocturnes liés aux différents stades de sommeil,**
 - **Aussi pics diurnes dont certains sont liés aux repas, à l'effort musculaire et au stress, entrecoupée de périodes pendant lesquelles la concentration d'hGH peut être indétectable.**
 - **La demi-vie plasmatique de l'hGH est courte (10 à 15 min).**
 - **Dosage ponctuel : peu d'intérêt**
 - **Associer IGF1 et ou test dynamique**
-

hGH

pré et analytiques

- **Prélèvement :**
 - Le matin, à jeun
 - 1 mL Sérum Congelé 4h
 - Préciser si traitement par Somavert (Pegvisomant)
 - Associer une glycémie à jeun
 - **Technique :**
 - Immunométrique , radiomarquées ou enzymatiques.
 - *« standard d'hGH recombinante IS 98/574 »*
 - **Les valeurs de référence:**
 - Enfant (0 à 19 ans) : <10ng/ml ; Adulte : <3.3ng/ml
 - Enfant et Adulte <6,7ng/ml
-

IGF-1

Somatomédine C

- Peptide monocaténaire synthétisé sous l'action de la GH
- 50% au niveau hépatique et 50% au niveau des chondrocytes.
- **Intérêt : sécrétion relativement constante tout au long du nycthémère.**
- **Prélèvement :**
 - Le matin, à jeun
 - 1 mL Sérum Congelé 4h
 - Préciser l'âge + Joindre renseignements cliniques : contexte
- **Technique : Immunoenzymatique.**
- **Les valeurs de référence varient fortement :**
 - en fonction de **l'âge et du sexe** et de l'état nutritionnel

hGH – IGF1

Postanalytique

- Contexte : suspicion d'acromégalie
 - Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une *absence de freinage de la GH lors de l'HGPO, complétée par un dosage d'IGF1* :
 - chez l'acromégale, la GH reste $> 0,4$ ng/mL (1 mUI/L) après HGPO,
 - la concentration plasmatique d'IGF1 est augmentée, au-dessus des valeurs normales pour l'âge.
 - *Sujet normal : valeur s'abaisse toujours au-dessous de 0,4 ng/mL.*
-

ACTH :

Hormone polypeptidique synthétisée par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse.

- **Intérêt :** exploration biologique des insuffisances corticosurréaliennes, des hyperplasies congénitales des surrénales ou des hypercorticismes.
- **Préanalytique :**
 - **Prélèvement sur tube EDTA :** sur tube refroidi, centrifugation réfrigérée et congélation immédiates
 - **Prélèvement sur tube spécial (EDTA + Aprotinine),** centrifugation (< 25°C) et congélation.
 - **Le matin entre 7h et 10h (rythme circadien)**
 - **Repos**
- **Préciser si c'est un test dynamique**
- **Technique :** immunométrique type sandwich
- **VR dosage statique :** 10-50 pg/ml à 8h.
- **Dosage couplé à celui du cortisol**

Cortisol plasmatique

- Préanalytique :
 - Prélèvement sur tube sec – hépariné ou EDTA
 - Préciser l'heure (rythme circadien)
 - Le matin entre 7h et 9h
 - Traitement corticoïde en cours et durée (interférence analytique-freination de la corticosurrénale)
 - Préciser si c'est un test dynamique
 - Technique : immunoenzymatique
 - VR dosage statique varient en fonction de :
 - la technique
 - l'âge et du sexe
 - 10-50 μ g/24h chez la femme ; 20-50 μ g/24 chez l'homme ; <30 μ g/24h chez l'enfant
 - Maladie de cushing : dosage couplé à celui du cortisol libre urinaire.
-

Cortisol libre urinaire

- **Préanalytique :**
 - **Prélèvement : urine de 24h**
 - **Recueil complet : rythme circadien du cortisol**
 - **Associer à la créatinine urinaire**
 - **Traitement corticoïde en cours et durée (interférence analytique-freination de la corticosurrénale)**
 - **Préciser si c'est un test dynamique ou statique**
 - **Technique : immunoanalyse après extraction ou CLHP**
 - **VR dosage statique varient en fonction de :**
 - **la technique (6.4–21 µg/dl) à 8h.**
 - **l'âge et du sexe**
 - **Dosage couplé à celui de l'ACTH**
 - **Maladie de cushing : augmentation du cortisol du CLU et de l'ACTH**
-

FSH - LH

- Hormones antéhypophysaires glycoprotéiques impliquées dans le contrôle de la fertilité.
 - leur sécrétion est sous la dépendance de la LH-RH.
 - Intérêt : diagnostic de l'hypogonadisme hypogonadotrope
 - **Sec sans gel séparateur ou Plasma Hépariné**
 - **En début de matinée - Jeun non obligatoire**
 - Technique immunométrique non standardisée
 - **A corrélér à avec les hormones sexuelles**
 - Valeurs de référence : Variables selon la technique, l'âge et le sexe
 - Variation iatrogène :
 - FSH basse : contraceptifs oraux, progestatifs, corticoïdes à forte dose, agonistes et antagonistes de la GnRH.
 - FSH augmentée : Citrate de clomifène.
 - **Déficit gonadotrope (FSH LH) : signes d'hypogonadisme**
-

TSH

- Hormones antéhypophysaires glycoprotéiques impliquées dans le contrôle la fonction thyroïdienne.
 - Intérêt : diagnostic des dysthyroïdies (1^{ère} intention)
 - Sec sans gel séparateur ou Plasma Hépariné
 - **Heure prélèvement!- Jeun non obligatoire**
 - Technique immunométrique non standardisée
-
-

Sensibilité et valeurs de référence de la TSH

Dosages de :

- 1^{ère} génération : sensibilité fonctionnelle = 1 à 2 mUI/l
 - 2^{ème} génération : sensibilité fonctionnelle = 0,1 à 0,2 mUI/l
 - 3^{ème} génération : sensibilité fonctionnelle = 0,01 à 0,02 mUI/l

 - Les valeurs de référence (2,5 – 97,5 percentiles) admises dans les populations ayant un apport iodé suffisant sont
 - de 0,4 à 4,45 mU/l pour les patients ambulatoires et
 - de 0,15 à 10 mU/l chez les patients hospitalisés.
 - Dans population générale: valeur médiane de TSH = 1,3 à 1,8 mUI/l
 - Dosage n'est pas affecté par le sexe, le caractère pulsatile ou les variations nycthémérales.
-

Elévations artéfactuelles de la TSH

- **Anticorps hétérophiles:**
 - Ac humains dirigés contre un Ac impliqué dans l'immunodosage
 - HAMA (human anti-mouse antibodies): Ig de souris immunogènes.
- **Facteurs rhumatoïdes**
- **Les anticorps anti-TSH : rares, le plus souvent liés à une immunisation secondaire à l'administration de TSH bovine**

Conclusion

- Exploration biologique complexe
 - Contraintes techniques
 - Choix des techniques+++
 - Standardisation
 - Collaboration clinicien – biologiste +++
-
-