

FACTEURS MOLÉCULAIRES ET PATHOLOGIES ENDOCRINIENNES

Pr SAADI AMAL SOULEF

I- INTRODUCTION

Plusieurs organes, hormones et le métabolisme ont des actions complémentaires sur l'ensemble de l'organisme, leurs anomalies engendrent des pathologies hormonales et métaboliques extrêmement nombreuses et variées. L'identification des formes familiales et le dépistage des sujets à risque (les phéochromocytomes, Paragangliomes, MENs, hyperparathyroïdies, certaines tumeurs hypophysaires) permettent une meilleure distinction et une classification pronostic des tumeurs (corticosurréaliennes)

Certaines pathologies sont relativement fréquentes (obésité, diabète, retard de croissance staturale, mais aussi pathologies thyroïdiennes et de la reproduction) .D'autres plus rares (hypophysaires, surréaliennes, tumeurs endocriniennes) . Les maladies rares (orphelines) (dont beaucoup ont un lien avec le métabolisme et l'endocrinologie) qui concerne qu'un petit nombre de patients.

II- MALADIES ENDOCRINIENNES

- | | | |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Hypothalamo-hypophysaires <ul style="list-style-type: none"> ○ insuffisance hypophysaire ○ panhypopituitarisme ○ diabète insipide ○ syndrome de Sheehan ○ syndrome de Kallmann ○ selle turcique vide ○ hypophysite ○ hypogonadismes hypogonadotropes ○ adénomes hypophysaires ○ acromégalie ○ maladie de Cushing ○ prolactinome ○ hyperprolactinémie ○ craniopharyngiome | <ul style="list-style-type: none"> • Parathyroïdiennes <ul style="list-style-type: none"> ○ hypoparathyroïdies ○ pseudohypoparathyroïdies ○ hyperparathyroïdies • Pancréatiques <ul style="list-style-type: none"> ○ diabète sucré ○ hypoglycémie • Gonadiques <ul style="list-style-type: none"> ○ infertilités ○ troubles de la libido ○ syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ○ insuffisances ovariennes ○ aménorrhées ○ hyperandrogénies (virilisation et hirsutisme) ○ insuffisances testiculaires ○ dysfonction érectile ○ dysgénésies gonadiques ○ gynécomastie | <ul style="list-style-type: none"> • Surréaliennes <ul style="list-style-type: none"> ○ hyperplasies congénitales des surrénales ○ incidentalomes surréaliens ○ adénomes surréaliens ○ phéochromocytome ○ corticosurréalome malin ○ insuffisance surrénale ○ hyperaldostéronismes ○ syndrome de Cushing ○ maladie d'Addison ○ phéochromocytome ○ pseudohypoaldostéronisme • Autres <ul style="list-style-type: none"> ○ néoplasies endocriniennes multiples ○ polyendocrinopathies ○ syndrome de Turner ○ syndrome de Klinefelter ○ retard de croissance |
|--|--|--|

- **Thyroïdiennes**
 - hyperthyroïdies
 - hypothyroïdies
 - thyroïdites
 - goître thyroïdien
 - nodule thyroïdien
 - cancer de la thyroïde
- testicules féminisants
- anomalies de la différenciation sexuelle
- pubertés précoces
- retards pubertaires

III- LES FACTEURS MOLECULAIRES :

Beaucoup des dysfonctions endocrines ont trouvé leur explication moléculaire.

A - Les tumeurs endocrines et syndromes d'hypersécrétion :

1. Les tumeurs de l'hypophyse :

On retrouve les formes familiales classiques de la MEN de type 1, et des mutations du gène AIP, Le gène XLAG (rares formes familiales d'acromégalo-gigantisme), Les gènes USP et Cables (1/3de Maladie de Cushing)

2. Les tumeurs de la thyroïde :

Le cas destumeurs différenciées et des cancers anaplasiques met en évidence le rôle de BRAF et de la voie des MAPkinases, et de p53. Pour les Cancers Médullaires de la Thyroïde familiaux et sporadiques il y'a implication de Ret et de la voie des MAP Kinases.

3. Les tumeurs des Parathyroïdes

Les formes familiales se sont multipliées (MEN 1, MEN 2, Familiale hypocalciurique avec le gène du calcium sensor, HRPT2)

4. Les tumeurs de la surrénale :

La génétique familiale décrit une 15 gènes responsables de formes familiales impliquant deux voies de signalisation majeures (MAP Kinases et HIF).

-Les adénomes de Conn sont secondaires à des mutations acquises de différents gènes impliqués toujours dans la voie du calcium

-Le syndrome de Cushing met en évidence le rôle fondamental de la voie de l'AMP cyclique en dévoilant une série de gènes responsables

5. Les tumeurs endocrines du Pancréas :

La signature moléculaire de ces tumeurs montre le rôle des mutations de gène.

B - Les pathologies endocriniennes non-tumorales, déficitaires :

- La liste des gènes responsables d'insuffisance surrénale primaire continue de s'allonger :

Enzymes de la stéroïdogénèse, Hypoplasie congénitale, Insensibilité à l'ACTH, Résistance aux glucocorticoïdes (Mutations du récepteur des glucocorticoïdes), Adrenoleucodystrophie,

- Les nouveaux gènes de l'insuffisance thyroïdienne : Enzymes de l'hormonosynthèse thyroïdienne, Développement thyroïdien, Récepteurs des H. thyroïdiennes Transporteur des

H. thyroïdiennes , Récepteur de la TSH

- Les nouveaux gènes de l'insuffisance hypophysaire et de l'insuffisance parathyroïdienne

IV- ENDOCRINOLOGIE DE LA REPRODUCTION

trois domaines apparaissent prioritaires :

- Identifier des gènes impliqués dans les hypogonadismes d'origine hypothalamo hypophysaires et gonadiques

- rechercher les gènes responsables des insuffisances ovariennes prématurées et les mauvaises réponses à la stimulation ovarienne

- rechercher la susceptibilité pour le cancer du sein surtout chez les femmes recevant un traitement hormonal de la ménopause.

La connaissance des mécanismes de ces hypogonadismes hypothalamo-hypophysaires, et testiculaires est cruciale pour élucider les mécanismes des infertilités masculines et des couples, définir des cibles potentielles de nouveaux traitements de l'infertilité, de reconnaître les pathologies multigéniques, et de définir de nouvelles cibles pour une contraception directement efficace sur le testicule : canaux calciques, protéines à bromodomains, mécanisme d'action de l'acide rétinoïque dans la spermatogénèse.

La recherche des gènes responsables des insuffisances ovariennes prématurées (avant 40 ans) s'intéresse à une pathologie rare (moins de 2 % des femmes) mais très importante pour comprendre les mécanismes multiples de la ménopause prématurée, et dépister les formes familiales par l'identification de gènes qui régulent le stock des follicules primordiaux, la croissance et la maturation folliculaire, et surtout les mécanismes de l'atrésie folliculaire.

V- DIABETE SUCRE :

Comprendre l'interaction du génome de prédisposition au diabète de type 1 ou au diabète de type 2 avec un environnement, en particulier infectieux et alimentaire .

1- Les mécanismes des diabètes de type 1 et de type 2

- Compréhension des interactions entre génomes de prédisposition aux diabètes de type 1 et de type 2 et environnement

- Caractérisation des anomalies moléculaires de cellules insulino-sécrétrices ; détermination du rôle métabolique du tissu adipeux, et caractérisation de l'inflammation associée à l'obésité et de sa contribution à l'insulino-résistance ;

- Identification des événements précoces impliqués dans la rupture de tolérance immunitaire responsable du diabète de type 1

2- L'identification de nouveaux marqueurs diagnostiques

- Identification de marqueurs diagnostiques du diabète de type 2

- Développement de tests cellulaires du diagnostic de diabète de type 1

- Identification de nouvelles formes de diabètes monogéniques

- Démembrement clinique des différentes formes de diabète de type 1 et de type 2

VI- LES DYSLIPIDEMIES

Les dyslipidémies participent pour une part importante aux accidents cardiovasculaires. Le développement de l'athérosclérose est modulé par plus d'une trentaine de facteurs génétiques, le mécanisme d'action de ces facteurs doit être mieux compris pour analyser leur possible implication comme cible thérapeutique.

VII- LE METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

Il serait également important dans l'avenir de mieux comprendre la régulation spécifique de la phosphatémie/urie, de mettre en évidence un éventuel récepteur sensible au phosphate (comme cela celui du calcium).

VIII- ENDOCRINOLOGIE ET PEDIATRIE

Les pathologies de la croissance staturale sont fréquentes. Il s'agit dans le futur de déterminer les étiologies des petites tailles dont la majorité est sans mécanisme physiopathologique-génétique-épigénétique connu afin de mieux proposer d'éventuelles thérapeutiques

IX- EN CONCLUSION

Les enjeux en endocrinologie et métabolisme sont variés et importants, le nombre de patients concernés est extrêmement important. L'endocrinologie et les différents métabolismes concernent plusieurs organes, les hormones agissent sur l'ensemble de l'organisme induisant une complexité.

Des progrès sont attendus à la fois sur le plan fondamental, pour une meilleure connaissance physiopathologique, mais aussi pour améliorer les diverses thérapeutiques.