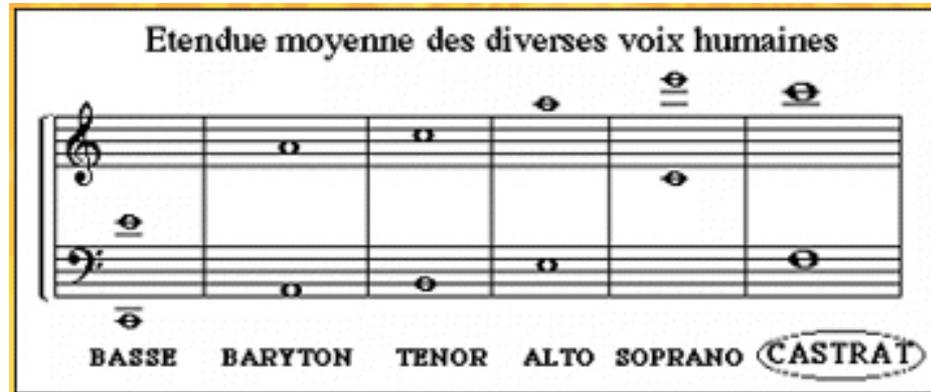


# La Voix et les Hormones

Prof C Finck -Dr H Valdés Socin  
Service d'ORL. CHU de Liège  
Service d'Endocrinologie. CHU de Liège



Carlo Broschi (dit Farinelli)  
(1705-1782) par Jacopo Amigoni



# Un regard biologique sur le chant et sur la reproduction



*Le concert* (Musée du Louvre)  
Nicolas Tournier (1590-1639)

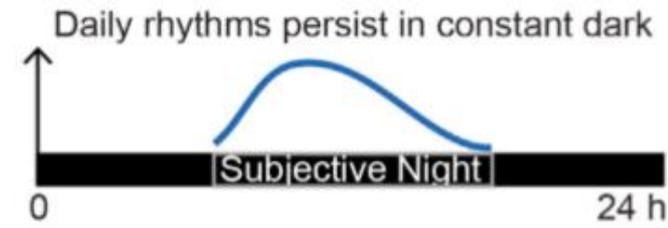
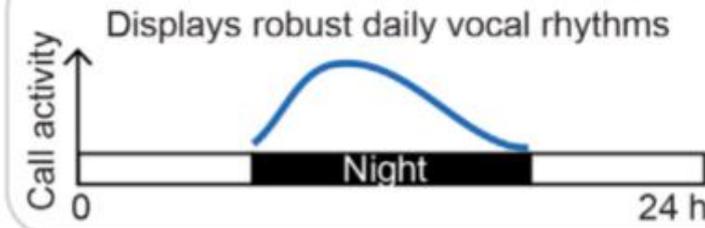
- Les poissons
- Les anoures
- (Les oiseaux)
- Les mammifères

# Biologie reproductive du chant dans le monde animal

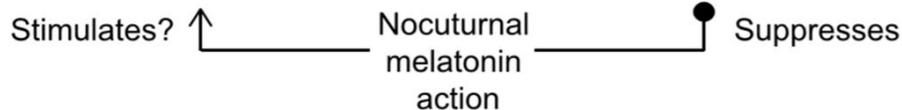
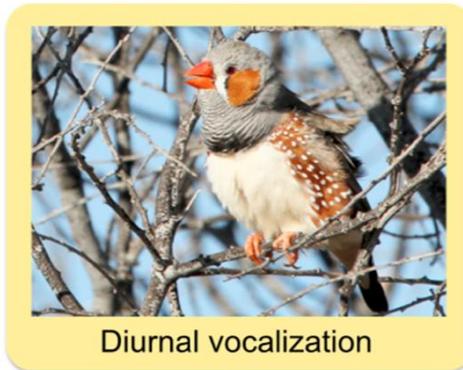
The nocturnal courtship call of midshipman fish



Follows endogenous circadian rhythm



## B Melatonin's opposing effects on vocalization



# Les Anoures: grenouilles et crapauds

- « Clics » produits par le larynx sans mouvements d'air
- Rôle critique des androgènes
- Dymorphie sexuelle du larynx:
  - > taille et fibres musculaires chez les mâles
- Effets centraux des stéroïdes sexuels sur les voies motrices du contrôle vocal.
- Effets centraux des stéroïdes sexuels sur les voies de l'audition (syntonie AM-FM)



*Bufo Arenarum Hense*  
*Ou rhinella arenarum*

# Adiposity signals predict vocal effort in Alston's singing mice

---

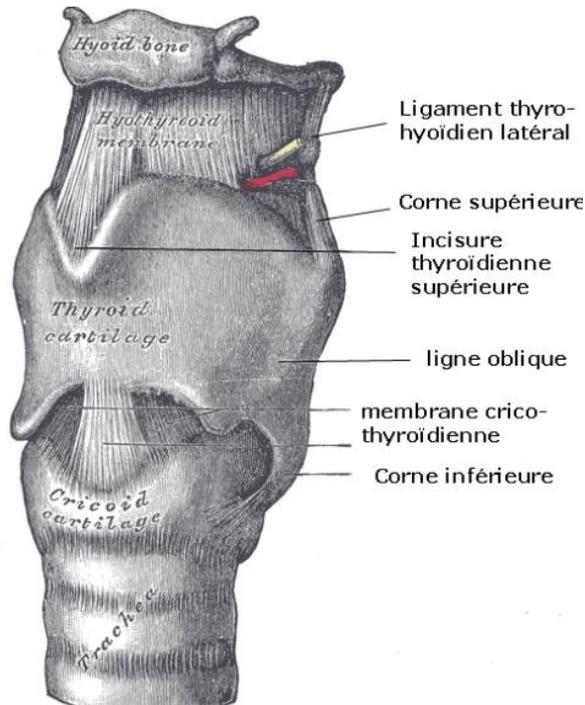
Tracy T. Burkhard, Rebecca R. Westwick and Steven M. Phelps

---



Singing Mouse Serenades The Sky (Life Science).

# Le Larynx chez l'humain: un organe hormono-sensible



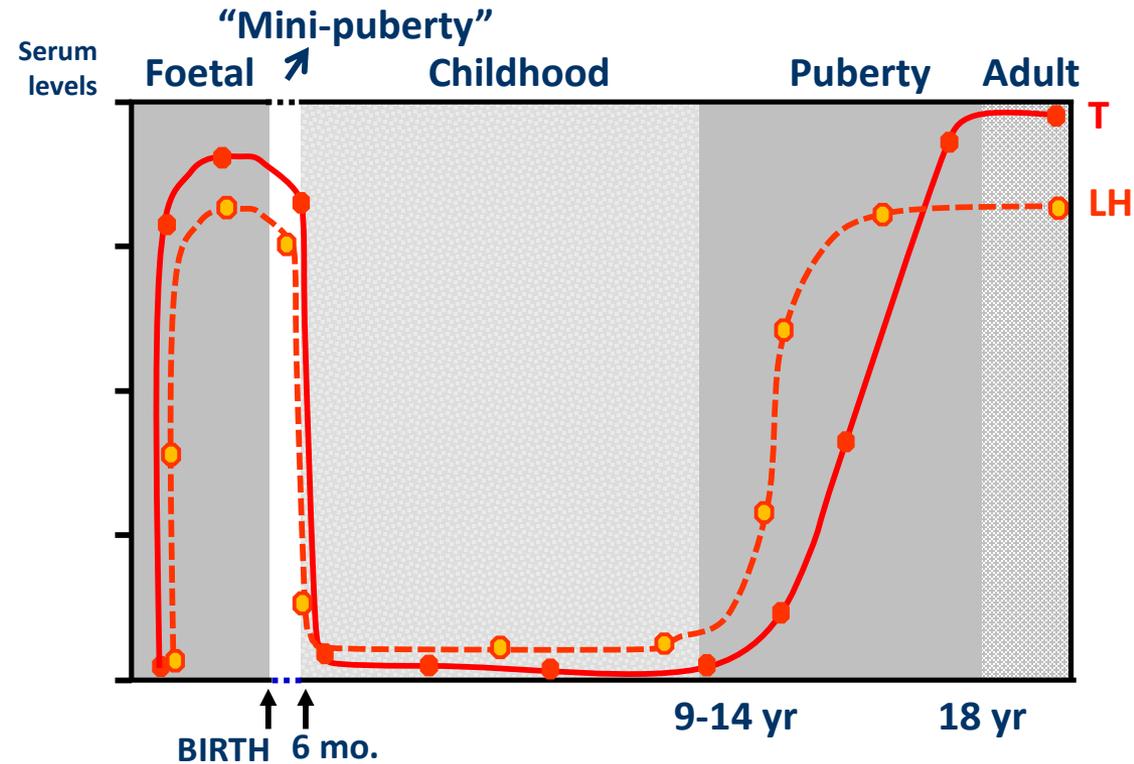
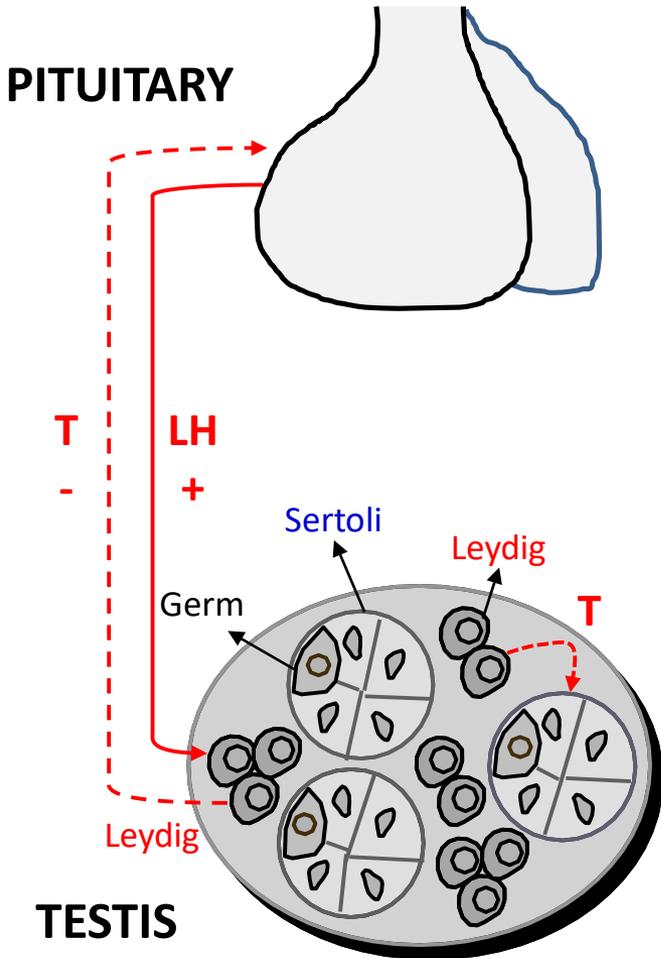
- Stéroïdes sexuels
- Hormone de croissance (GH)
- Obésité
- Hormones thyroïdiennes
- Glucocorticoïdes
- Neuropeptides (CCK, etc)
- Cannabinoïdes...

# La voix et les stéroïdes sexuels



- L'axe gonadique chez l'homme
  - La puberté
  - L'absence de puberté
  - Le cycle de la testostérone
- L'axe gonadique chez la femme
  - La voix et la pilule contraceptive
  - La ménopause
  - La voix et les âges

# L'axe gonadique chez l'homme



Courtesy of Prof Rodolfo Rey, Argentina

# Larynx et récepteurs aux androgènes

- Pour l'homme, des récepteurs à androgènes ont été identifiés dans la muqueuse du pharyngolarynx et dans l'épithélium de la lèvre vocale.
- Pour la femme, des cellules-cibles à œstrogènes ont été histologiquement trouvées dans le larynx. Elles se retrouvent essentiellement dans les cellules épithéliales.

# La voix et les variations circadiennes de testostérone

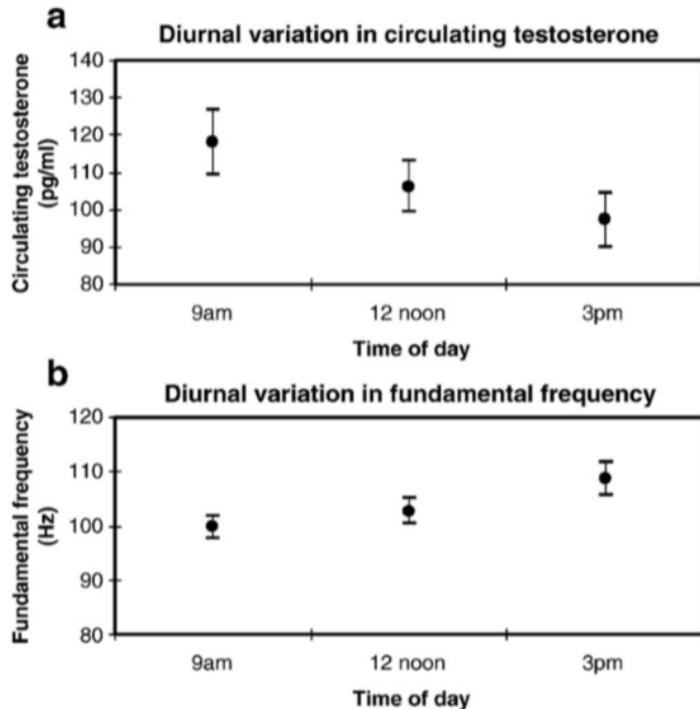


Fig. 2. Diurnal variation in (a) circulating testosterone and (b) fundamental frequency with means  $\pm$  SEM.

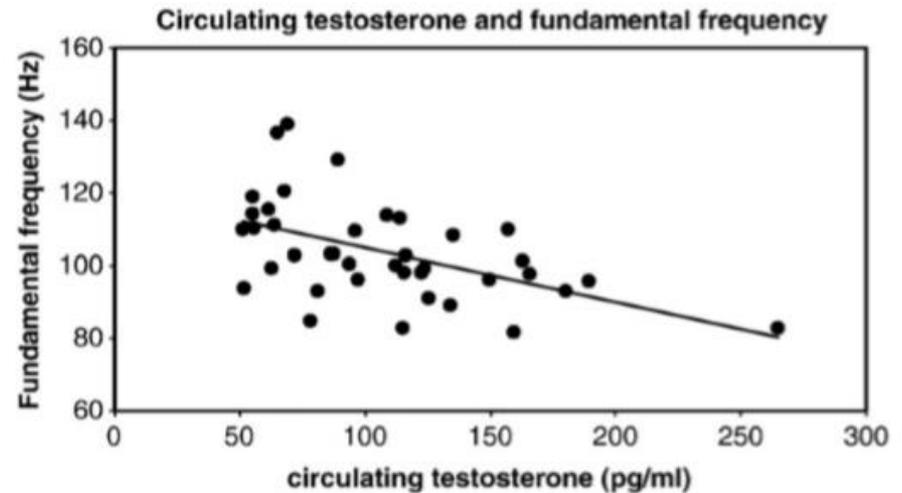


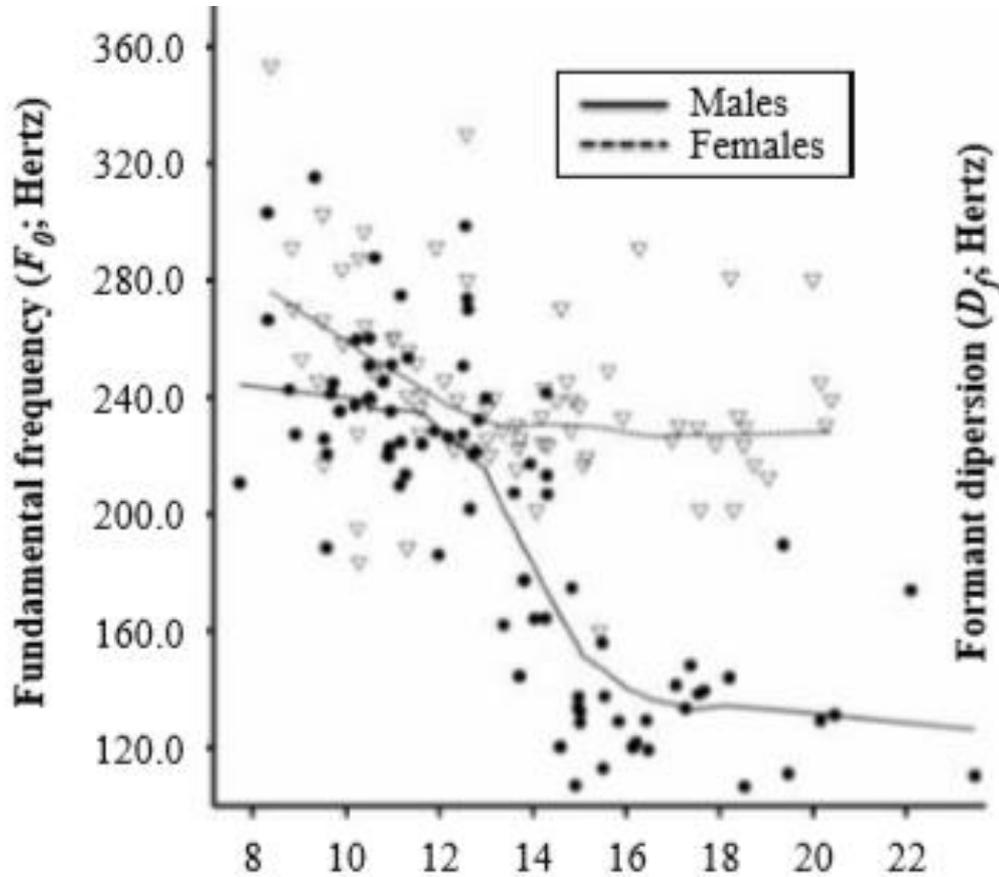
Fig. 1. Relationship between daily means for fundamental frequency and daily means for circulating testosterone ( $y = -0.15x + 119.58$ ,  $R^2 = 0.26$ ).

n 40 healthy males aged 18–25

Salivary testosterone collection

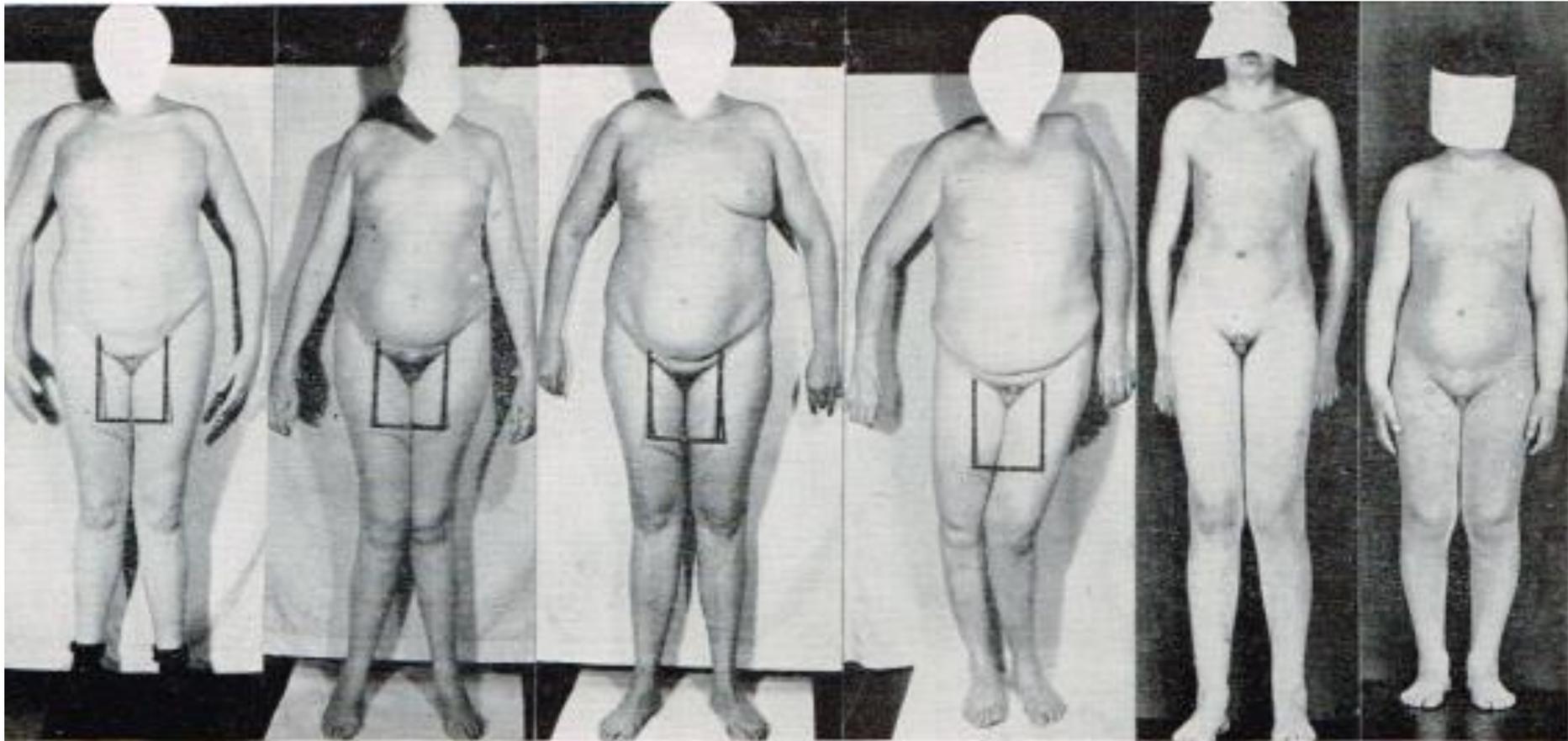
The three saliva samples taken at 9 am, 12 noon, and 3 pm

# La voix et la puberté



Eighty-one females, aged 8–20, and 91 males, aged 8–23, participated in this IRB-approved study

# Kallmann Syndrome: une maladie héréditaire et complexe



Patients described Kallmann et al (4 brothers & 2 nephews):  
Hypogonadism, anosmia, syncinésias, retard mental et colour visual disturbances

*Kallmann FJ & al. The genetics aspects of primary eunuchoidism.  
Am J Ment Def 1944;158:203-236.*

# Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism

GnRH neurons migration



## Nasal Placode

### (Kallmann Syndrome)

KAL-1 / Anosmin-1  
KAL-2 / FGFR1  
KAL-3 / Prokr2  
KAL-4 / Prokr2R  
KAL-5 / CHD7  
KAL-6 / FGF8  
KAL-7 / FEZF1

FGF8  
FGF17  
NELF  
WDR11  
FLRT3  
SPRY4  
SEMA3A  
IL17RD

## Hypothalamus

(Normosmic IHH)

KISS1 - GPR54

TAC3 - TAC3R  
LEP - LEPR  
HESX1 SPRY4  
IL17R  
HS6ST1  
DUSP6

GnRH1

GnIH

GnRHR

## Anterior Pituitary

LH  $\beta$  \*  
FSH  $\beta$

## Gonads

Testosterone/Estradiol  
Gametogenesis

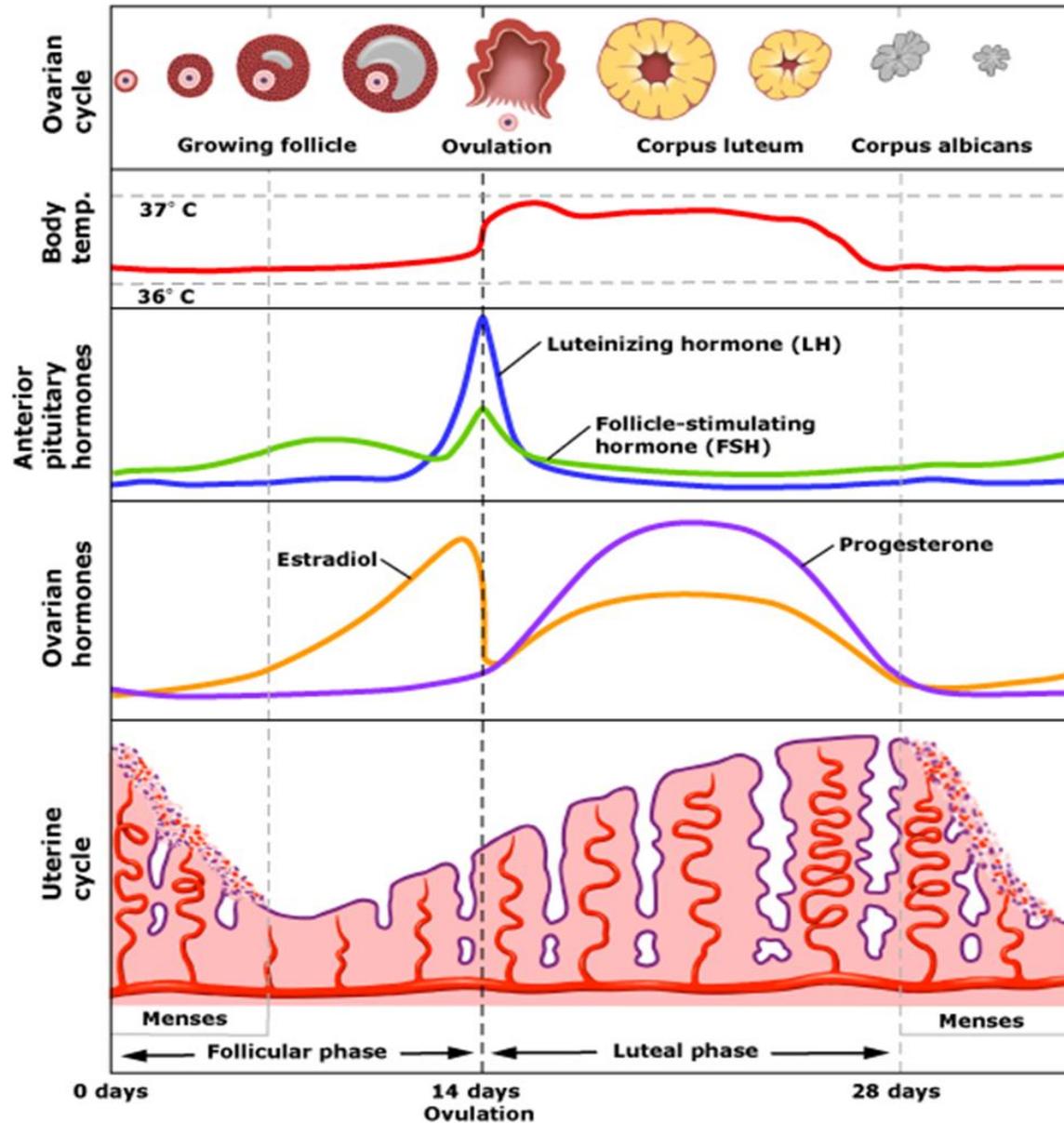
# Little Jimmy Scott (1925-2014)



Credits: John Abbot Photography

- Il souffrait du syndrome de Kallmann, à l'instar d'un de ses frères et deux oncles
- Il a gardé une voix enfantine et féminine aux tonalités aiguës, semblable à la voix des « castrati »
- En 1992, son album est nominé aux Grammy « All The Way ».
- En 2004, la chambre des Représentants des USA lui décerne le titre de « légende du Jazz et du Blues ».
- « Tout ce dont j'avais besoin était le courage d'être moi-même. Ce courage a pris toute une vie à se manifester. »

# L'axe gonadique chez la femme



# La voix féminine et les âges

Bette Davis (1908-1989)

Contraceptifs

Pré ménopause

Ménopause

Presbyphonie

14-45

40-45

>45

>60 ans

Oestrogènes

Progestérone



Adolescente



All About Eve (1950)



Mort dans le Nile (1978)



Ma Belle Mère est une sorcière (1989)

# Larynx et récepteurs aux oestroprogestatifs

- Les changements vocaux induits par les oestrogènes (dont les cellules-cibles sont plutôt situées dans l'épithélium de la lèvre vocale)
- ou par la progestérone à cellules-cibles (plutôt situées dans la couche intermédiaire sous-épithéliale) sont dus à une rétention liquidienne, sauf l'effet hormonal,
- ce qui conduit à un œdème des tissus intersticiels ou/et à une dilatation veineuse (microvarices) des vaisseaux sanguins irrigant la couche de couverture de la lèvre vocale

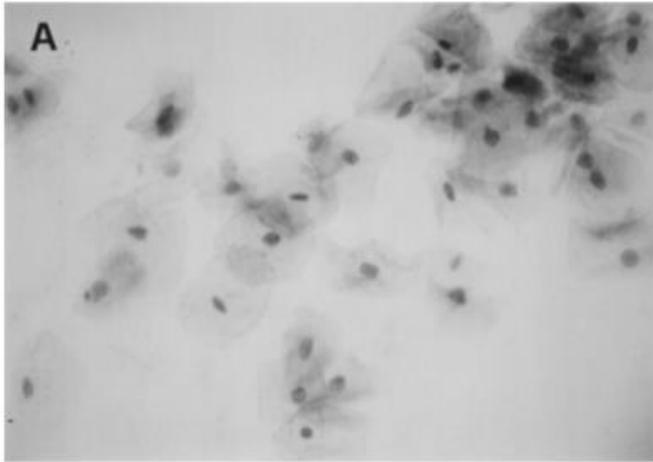
# Voix et cycle menstruel

- The voice changes associated with the premenstrual syndrome are grouped under dystrophia premenstrualis
- The classical manifestation is the difficulty in singing high notes during the premenstrual period. There is laryngeal edema due to the high estrogenic state before the ovulation.

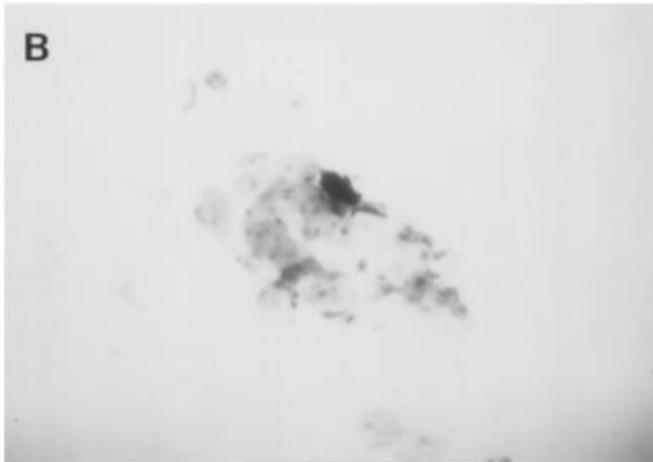
*Raj A, Gupta B, Chowdhury A, Chadha S. A study of voice changes in various phases of menstrual cycle and in postmenopausal women. J Voice. 2010;24:363–8.*

# La voix et la ménopause

## Femmes ménopausées sous E2

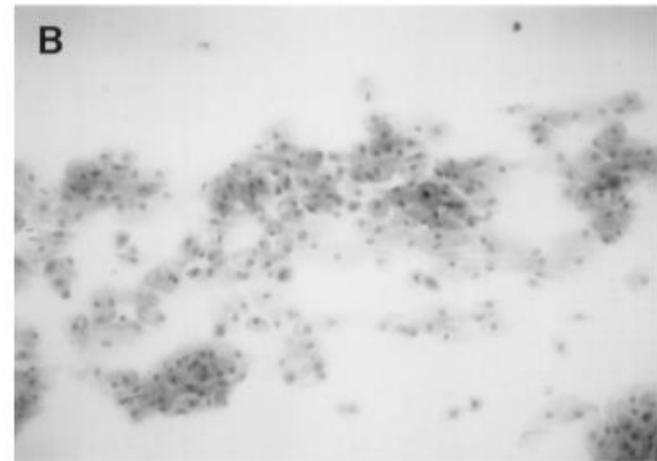
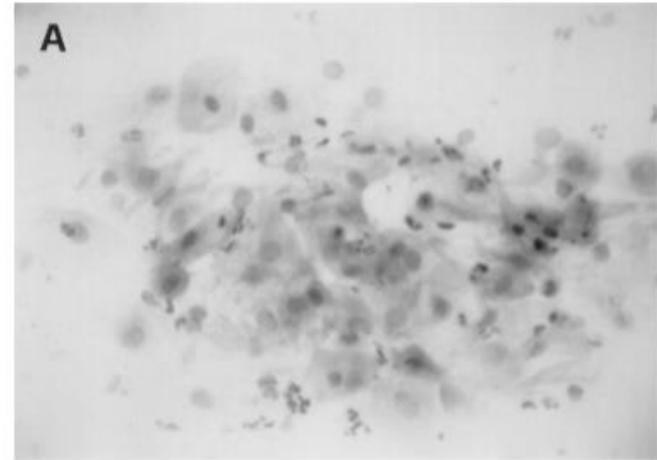


Cellules épithéliales vaginales



Cellules épithéliales Larynx

## Femmes ovariectomisées contrôles



*Caruso et al. Laryngeal cytological aspects in women with surgically induced menopause who were treated with transdermal estrogen replacement therapy. FERTILITY AND STERILITY t VOL. 74, NO. 6, DECEMBER 2000*

# La voix et la ménopause: physiopathologie

- Symptômes

## Voix et ménopause

### Video-endoscopie

- Perte de souplesse des CV
- $\pm$  asymmetrie de mouvement des CV
- $\pm$  amyotrophie (symétrique ou non)

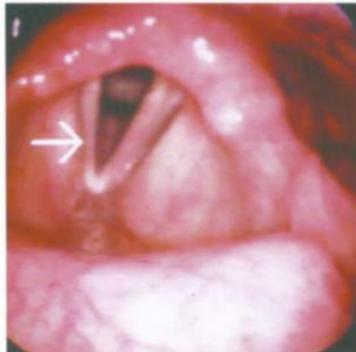


FIG. 18. Amyotrophy of the right vocal fold.

- Changements

- Cytologiques
- Musculaires
- déshydratation

- Vidéoendoscopie

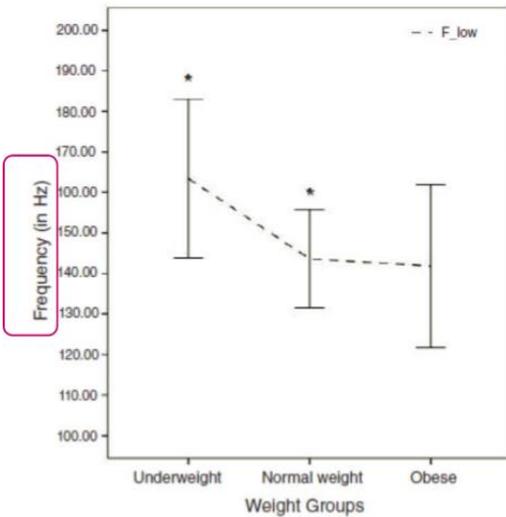
- Perte de souplesse cordes vocales
- Amyotrophie
- Asymétrie mouvements

# La voix et le poids corporel

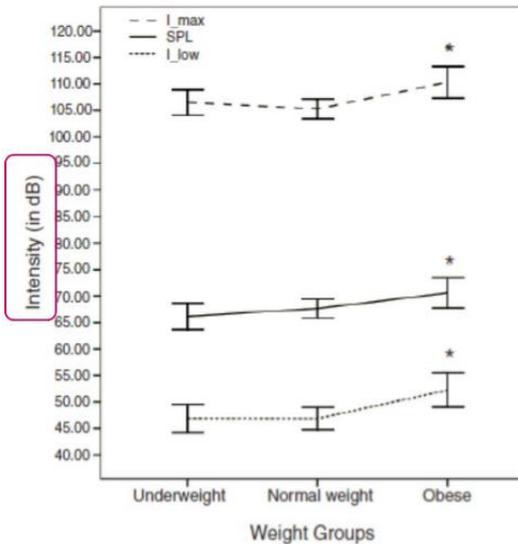


Do body mass index and fat volume influence vocal quality, phonatory range, and aerodynamics in females?

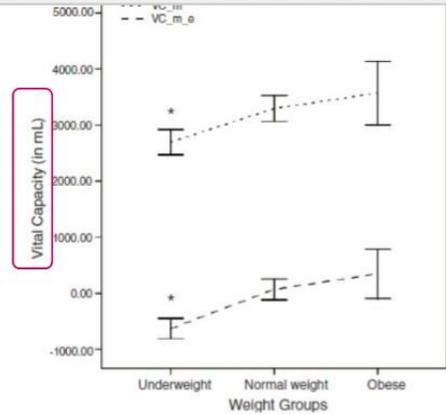
*Barsties & al, CoDAS 2013; 25:310-318*



\*Significant differences ( $p < 0.05$ ) between underweight and normal weight subjects  
**Figure 2.** Mean and 95% confidence intervals of  $F_{o\text{-low}}$  (i.e., minir fundamental frequency) across the three weight groups

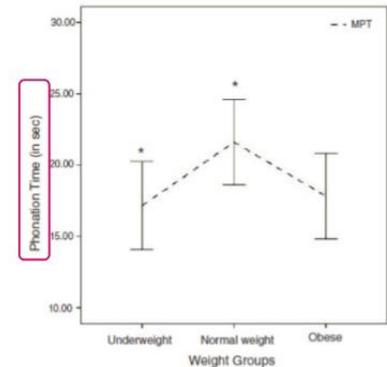


\*Significant differences ( $p < 0.05$ ) between obese and other subjects  
**Figure 1.** Mean and 95% confidence intervals of I-low, habitual intensity (i.e., SPL), and I-max across the three weight groups



\*Significant differences ( $p < 0.01$ ) between the underweight group and the other subjects.

**Figure 4.** Mean and 95% confidence intervals for measured and expected Vital Capacity across the three weight groups



\*Significant differences ( $p < 0.05$ ) between the underweight and normal weight subjects.

# La Voix de l'Obésité

*Valdes-Socin H, Finck C. Tempo Medical 2020*

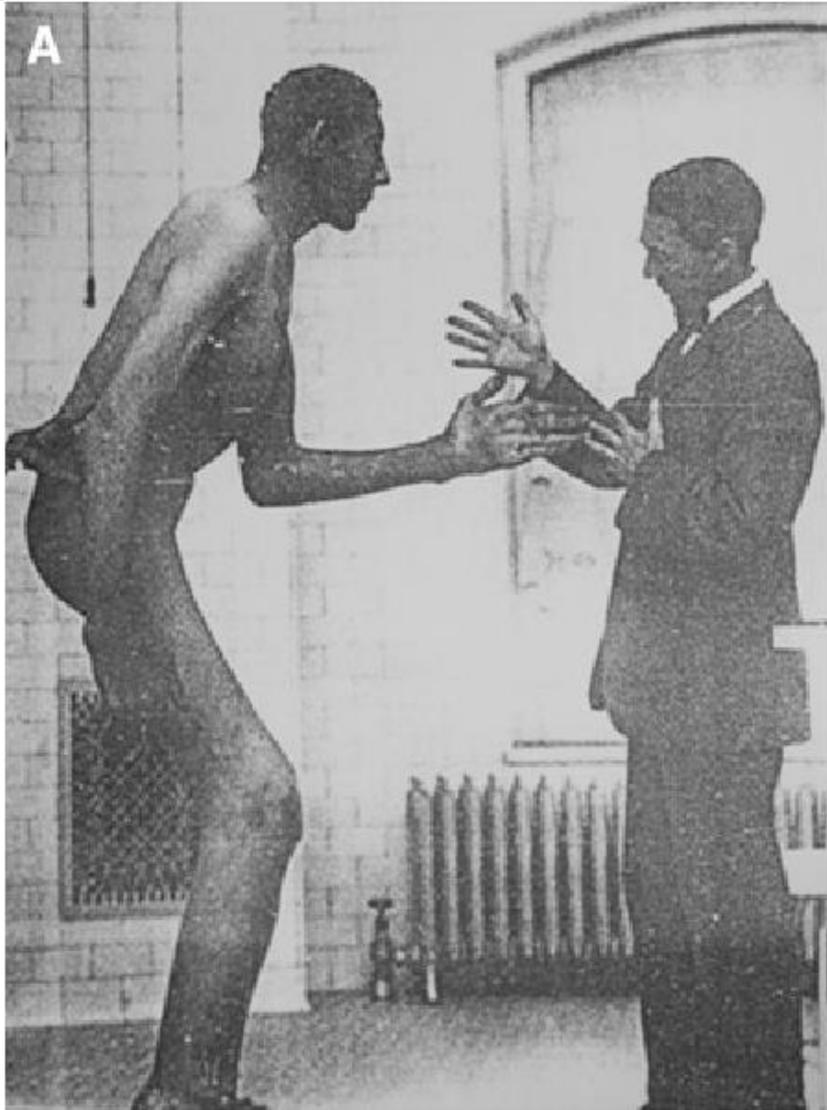


Israël Kamakawiwo'ole, dit IZ (1959-1997)  
en tenue traditionnelle



IZ en concert, accompagné de son ukelele.  
Crédits : Dennis Oda, Star-Bulletin

# ACROMEGALIE: Géantisme



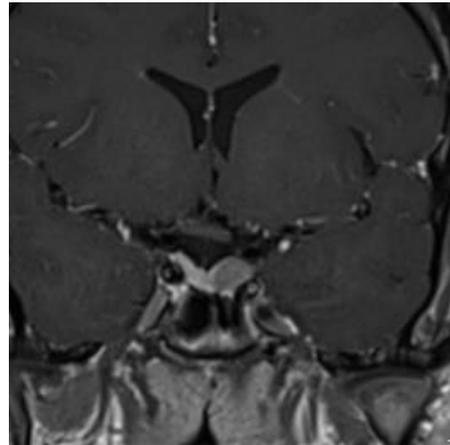
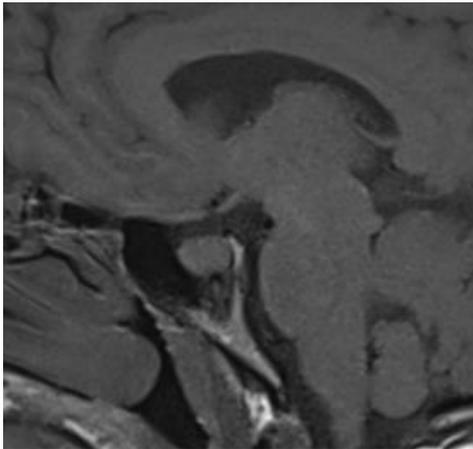
*John Turner, Harvey Cushing's case XXXII; The Pituitary Body and Its Disorders (1912)*

# ACROMEGALIE sporadique chez l'adulte



## Diagnosis of Pituitary Acromegaly

- High IGF1
- Non suppressible GH after hyperglycemia
- Pituitary MRI



GH : 3 ng/ml  
IGF1: 500 ng/ml (<250)  
Glycemia: 101 mg/ml (<100)  
Glucose Tolerance Test:  
nadir GH: 1.5 ng/ml

# Acromégalie: Syndromes

Physiopathology Course, Biomedical Sciences . Ulg 2019

## FIPA



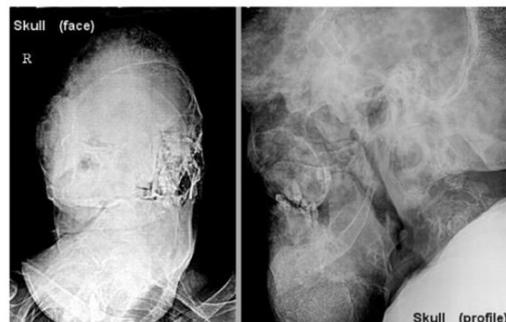
Valdes Socin et al Ann Endocrinol 1999 (abstract)  
Daly et al JCEM 2006

## Familial Isolated Pituitary Adenomas

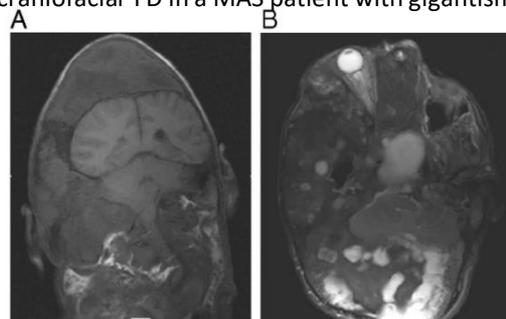
Genetic Cause:

*AIP mutations, others?*

## Mc Cune Albright Syndrome



Radiological images demonstrating severe craniofacial FD in a MAS patient with gigantism

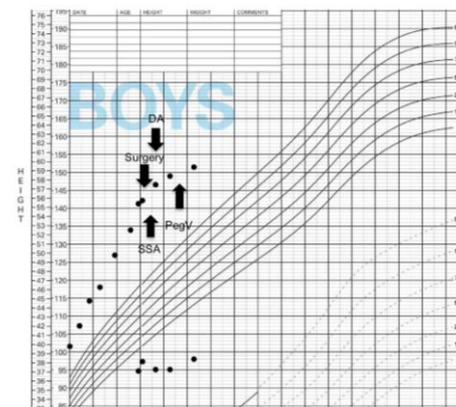


Coronal (A) and axial (B) MRI features in the MAS patient demonstrating a pituitary tumor

Vasilev et al· JCEM 2014 99(10):jc20141291

**MAS:** Bone hypertrophy, Skin hyperpigmentation lesions, GH/PRL pituitary hyperplasia  
Genetic cause: *GNAS1 mutations*

## X-LAG Syndrome



Trivellini et al NEJM 2014  
Beckers et al. Endocrine Related Cancer 2015

## X-Lag: acrogiantism X linked

Genetic cause:

*GPR 101 microduplications*

# La Voix Acromégale

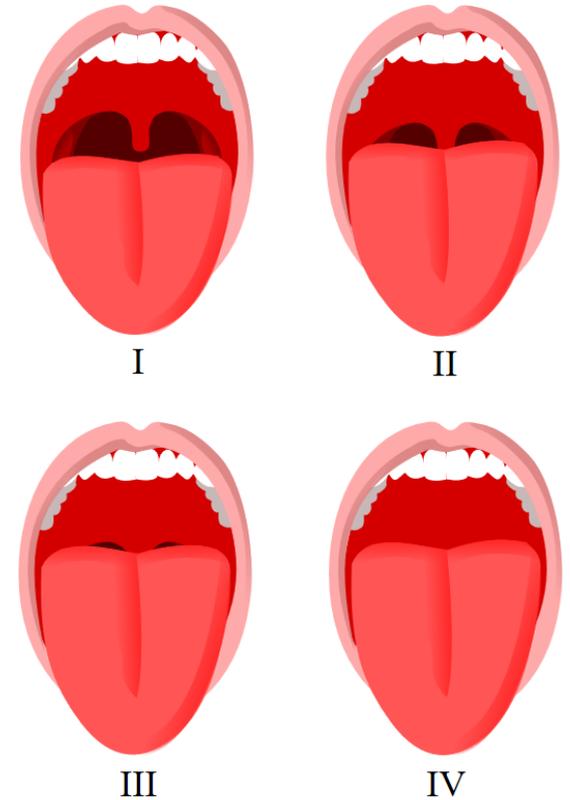
Valdes-Socin H, Finck C, A Beckers . Tempo Medical 2019

**Tableau 1:** Résumé des principales séries contrôlées étudiant chez des patients acromégales .les caractéristiques de leur voix.

Auteurs	Patients	Etude	Résultats	Evolution
Williams et al , 1994	8 acromégales/ 6 adénomes non GH Et 22 contrôles	Mesure de FO  Dimensions externes du larynx	Diminution de FO chez les acromégales 3/8 inférieur à la norme. Pas de différences du larynx Différences lié au sexe	Augmentation de FO 10 j post opératoire
Bogazzi et al, 2010	13 acromégales/13 contrôles appariés	Une série de paramètres de la voix ( MDVP)	Diminution de FO, augmentation Jita et ShDdB chez les acromégales	-

# La Voix Acromégale: physiopathologie

- Modifications de la caisse de résonance
  - Déformations du massif facial
  - Macroglossie
  - Caractéristiques du larynx
- Modifications de l'appareil vibratoire
  - Hypertrophie-oedème des muqueuses
  - Cordes vocales épaissies?
- Intubation difficile (Score de Mallampati)



Score de Mallampati  
Par Jmarchn. Wiki

# The acromegalic voice of Tango: Don Edmundo Rivero

Valdes-Socin et al. J Endocrinol Invest 2018



Leonel Edmundo Rivero at his twenties  
circa 1930.



Leonel Edmundo Rivero at the age of 38, circa  
1948.

# EPILOGUE



*Orphée et Euridice*

*« J'ai perdu mon Euridice, rien n'égale mon malheur, Sort cruel, quelle rigueur, rien n'égale mon malheur. . . »*

*Entends ma voix qui t'appelle, ma voix qui t'appelle. . . »*

Hector Berlioz, version adaptée de Gluck