



Université Pierre et Marie Curie

Endocrinologie

Niveau DCEM1 - Examen National Classant

2006 - 2007

Pr. F. Duron & Coll.

Mise à jour : 15 novembre 2006

Table des matières

3 Table des matières

19 Chapitre 1 : Exploration de la glande thyroïde

19	1.1	Imagerie
20	1.1.1	La scintigraphie
21	1.1.1.1	Technique
23	1.1.1.2	Résultats
25	1.1.2	L'échographie
26	1.1.2.1	Technique
26	1.1.2.2	Résultats
27	1.1.3	La tomodensitométrie X (scanner)
27	1.1.3.1	Technique
27	1.1.3.2	Résultats
28	1.1.4	L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)
28	1.1.4.1	Technique
28	1.1.4.2	Résultats
28	1.2	Biologie
29	1.2.1	L'iode
29	1.2.2	Les dosages hormonaux
29	1.2.2.1	Technique
29	1.2.2.2	Résultats
30	1.2.2.3	Les auto anticorps
30	1.2.2.4	Les marqueurs périphériques
31	1.2.2.5	Les marqueurs tumoraux
32	1.3	Cytologie

35 Chapitre 2 : Les goitres (240)

35	2.1	Définitions
37	2.2	Epidémiologie
37	2.3	Classification
37	2.3.1	Clinique
38	2.3.2	Anatomopathologique
38	2.4	Etiologie, physiopathologie
38	2.4.1	Goitrogénèse
39	2.4.2	Facteurs goitrogènes
40	2.5	Exploration d'un goitre
40	2.5.1	Clinique
40	2.5.1.1	Interrogatoire
40	2.5.1.2	Examen local

40	2.5.1.3	Examen régional
41	2.5.1.4	Examen général
41	2.5.2	Examens complémentaires
41	2.5.2.1	Dosages
41	2.5.2.2	Echographie thyroïdienne
42	2.5.2.3	Radiographie cervicale, radiographie de thorax de face, transit œsophagien
42	2.5.2.4	Scanner ou IRM cervico-médiastinal
42	2.5.2.5	Scintigraphie (123 I ou 99 Tc)
42	2.5.2.6	Ponction à l'aiguille fine
42	2.6	Complications
42	2.6.1	Dysthyroïdies
42	2.6.1.1	Hyperthyroïdie
43	2.6.1.2	Hypothyroïdie
43	2.6.2	Cancer
43	2.6.3	Inflammation (Strumite)
43	2.6.4	Compression
43	2.7	Traitement
43	2.7.1	Goitre sporadique
43	2.7.1.1	Traitement médical
44	2.7.1.2	Traitement chirurgical
44	2.7.1.3	Traitement par Iode 131
44	2.7.2	Goitre endémique
44	2.7.3	Goitres « non simples »

45 **Chapitre 3 : Nodules thyroïdiens : les cancers (240)**

45	3.1	Variétés histologiques des cancers thyroïdiens et physiopathologie
45	3.1.1	Classification
46	3.1.2	Facteurs étiologiques
46	3.1.2.1	Environnement iodé
46	3.1.2.2	Irradiation cervicale
46	3.1.2.3	TSH et Pathologie thyroïdienne
46	3.1.2.4	Mutations
47	3.1.2.5	Facteurs génétiques
47	3.1.3	Particularités anatomiques, cliniques et évolutives
47	3.1.3.1	Cancers thyroïdiens différenciés dérivés des cellules vésiculaires
49	3.1.3.2	Cancers anaplasiques
49	3.1.3.3	Cancers Médullaires de la Thyroïde (CMT) (ou cancers à stroma amyloïde)
50	3.2	Diagnostic et principes du traitement
50	3.2.1	Nodule thyroïdien d'apparence isolé
50	3.2.1.1	Anamnèse
51	3.2.1.2	Examen clinique
51	3.2.1.3	Examens complémentaires
52	3.2.1.4	Diagnostic différentiel
52	3.2.1.5	Traitement des cancers thyroïdiens différenciés
53	3.2.1.6	Surveillance

54	3.2.2	Masse thyroïdienne invasive
54	3.2.2.1	Interrogatoire
54	3.2.2.2	Examen clinique
54	3.2.2.3	Examens complémentaires
54	3.2.2.4	Traitement
54	3.2.3	Métastases révélatrices
55	3.2.4	Traitement et suivi des cancers thyroïdiens différenciés
57	Chapitre 4 : Nodules thyroïdiens : conduite à tenir (240)	
57	4.1	Introduction
57	4.2	Clinique
58	4.3	Examens complémentaires
59	4.4	Conduite pratique
60	4.5	Conclusion
61	Chapitre 5 : Les hyperthyroïdies (245)	
61	5.1	Le syndrome de thyrotoxicose
61	5.1.1	Bases physiopathologiques
62	5.1.2	Manifestation cliniques
62	5.1.2.1	Troubles cardiovasculaires
62	5.1.2.2	Troubles neuropsychiques
63	5.1.2.3	Thermophobie
63	5.1.2.4	Amaigrissement
63	5.1.2.5	Polydypsie
63	5.1.2.6	Amyotrophie
63	5.1.2.7	Augmentation de la fréquence des selles
63	5.1.2.8	Rétraction de la paupière supérieure
63	5.1.2.9	Gynécomastie
63	5.1.3	Examens complémentaires
63	5.1.3.1	Retentissement de la thyrotoxicose
64	5.1.3.2	Confirmation de la thyrotoxicose
64	5.1.4	Complications de la thyrotoxicose
64	5.1.4.1	Complications cardiaques (« cardiothyréoses »)
64	5.1.4.2	Crise aiguë thyrotoxique
65	5.1.4.3	Ostéoporose
65	5.2	Etiologies des hyperthyroïdies
65	5.2.1	Les hyperthyroïdies d'origine auto-immune
65	5.2.1.1	La maladie de Basedow
69	5.2.1.2	Autres hyperthyroïdies auto-immunes
69	5.2.2	Les nodules hypersécrétants
69	5.2.2.1	Le goitre multinodulaire toxique
69	5.2.2.2	L'adénome toxique
70	5.2.3	Les hyperthyroïdies iatrogènes

70	5.2.3.1	Iode
70	5.2.3.2	Hormones thyroïdiennes
70	5.2.3.3	Interféron
71	5.2.4	La thyroïdite subaiguë de Quervain
71	5.2.5	La thyrotoxicose gestationnelle transitoire
71	5.2.6	Causes rares
72	5.3	Formes cliniques des thyrotoxicoses selon le terrain
72	5.3.1	Chez l'enfant
72	5.3.2	Chez la femme enceinte
72	5.3.3	Chez la personne âgée
73	5.4	Traitement des thyrotoxicoses
73	5.4.1	Les moyens thérapeutiques
73	5.4.1.1	Non spécifiques
73	5.4.1.2	Spécifiques
75	5.4.2	Indications et résultats en fonction de l'étiologie
75	5.4.2.1	Maladie de Basedow
75	5.4.2.2	Adénome toxique et goitre multinodulaire toxique
76	5.4.2.3	Hyperthyroïdies induites par l'iode
76	5.4.2.4	Thyroïdite subaiguë
76	5.4.3	Traitement des formes particulières
76	5.4.3.1	Cardiothyroïdite
77	5.4.3.2	Crise aiguë thyrotoxicque
77	5.4.3.3	Orbitopathie
77	5.4.3.4	Hyperthyroïdie chez la femme enceinte

79 **Chapitre 6 : Les hypothyroïdies (247)**

81	6.1	Etiologies, physiopathologie
81	6.1.1	Origine auto-immune
82	6.1.2	Carence iodée
82	6.1.3	Causes iatrogènes
83	6.1.4	Thyroïdite subaiguë de DE QUERVAIN
83	6.1.5	Causes plus rares
83	6.1.6	Insuffisance thyroïdienne
83	6.2	Signes cliniques
84	6.2.1	Troubles cutanéophanériens et infiltration cutanéomuqueuse
84	6.2.2	Signes d'hypométabolisme
85	6.2.3	La glande thyroïde
85	6.3	Examens complémentaires
85	6.3.1	Conséquences de l'infiltration et de l'hypométabolisme
86	6.3.2	Confirmation du diagnostic
86	6.3.3	Enquête étiologique
86	6.4	Complications
86	6.4.1	Complications cardiovasculaires
87	6.4.2	Coma myxoedémateux
87	6.4.3	Apnées du sommeil

87	6.5	Formes cliniques
87	6.5.1	Formes de l'enfant
87	6.5.1.1	Etiologies
88	6.5.1.2	Diagnostic
88	6.5.2	Insuffisance thyroïdienne
88	6.6	Diagnostic différentiel
89	6.7	Traitement
89	6.7.1	Moyens
89	6.7.2	Indications et modalités du traitement
90	6.7.3	Surveillance

91 **Chapitre 7 : Hypercalcémies (318)**

91	7.1	Définition
91	7.2	Hypercalcémie aiguë
92	7.2.1	Tableau clinique
92	7.2.2	Examens complémentaires réalisés en urgence
92	7.2.3	Traitement symptomatique
92	7.2.3.1	Réhydratation
93	7.2.3.2	Traitements hypocalcémisants
93	7.2.4	Traitement étiologique
93	7.3	Hypercalcémie chronique
94	7.3.1	Hyperparathyroïdie
94	7.3.1.1	Signes cliniques
95	7.3.1.2	Bilan biologique
96	7.3.1.3	Evaluation du retentissement de l'hypercalcémie chronique
97	7.3.1.4	Localisation des lésions causales
97	7.3.1.5	Formes cliniques
98	7.3.1.6	Diagnostic différentiel
98	7.3.1.7	Traitement
98	7.3.2	Les autres causes d'hypercalcémie
98	7.3.2.1	Les hypercalcémies malignes
99	7.3.2.2	Les hypercalcémies bénignes

101 **Chapitre 8 : Exploration des glandes surrénales**

101	8.1	Exploration biologique
101	8.1.1	Exploration de la fonction glucocorticoïde
101	8.1.1.1	Exploration statique
102	8.1.1.2	Epreuves dynamiques
103	8.1.2	Exploration de la fonction minéralocorticoïde
103	8.1.2.1	Electrolytes
103	8.1.2.2	Dosage hormonaux statiques en régime normosodé
104	8.1.2.3	Epreuves dynamiques
104	8.1.3	Exploration de la lignée des androgènes

105	8.2	Exploration morphologique
107	Chapitre 9 : Insuffisance surrénale (254)	
107	9.1	Insuffisance surrénale
107	9.1.1	Insuffisance surrénale lente (maladie d'Addison)
107	9.1.1.1	Physiopathologie
108	9.1.1.2	Etiologies
108	9.1.1.3	Signes cliniques
109	9.1.1.4	Examens complémentaires
110	9.1.1.5	Traitement
111	9.1.2	Insuffisance surrénale aiguë
111	9.1.2.1	Circonstances étiologiques
111	9.1.2.2	Tableau clinique
111	9.1.2.3	Examens complémentaires
112	9.1.2.4	Traitement
113	9.2	Insuffisance corticotrope
113	9.2.1	Etiologies
113	9.2.2	Signes cliniques
113	9.2.3	Signes biologiques
115	Chapitre 10 : HTA d'origine endocrinienne : démarche diagnostique, causes (129)	
118	10.1	Les causes surrénaliennes d'HTA
118	10.1.1	Phéochromocytomes
119	10.1.1.1	Rappel de la physiologie des catécholamines
121	10.1.1.2	Physiopathologie, épidémiologie
121	10.1.1.3	Manifestations cliniques
122	10.1.1.4	Formes cliniques
123	10.1.1.5	Diagnostic
124	10.1.1.6	Traitement
124	10.1.2	Hyperaldostéronismes et apparentés
124	10.1.2.1	Rappel physiologique
125	10.1.2.2	Hyperaldostéronisme primaire
127	10.1.2.3	Hypersécrétion de précurseurs
128	10.1.2.4	Syndrome d'excès apparent de minéralocorticoïdes
128	10.1.2.5	Hyperaldostéronisme secondaire
129	10.2	L'acromégalie
129	10.3	Autres causes
131	Chapitre 11 : HTA d'origine endocrinienne : syndrome de Cushing (129)	
134	11.1	Etiologies, physiopathologie

134	11.1.1	Syndromes de Cushing ACTH-dépendants
135	11.1.1.1	Origine hypophysaire
135	11.1.1.2	Secrétion ectopique d'ACTH (Cushing para néoplasique)
135	11.1.1.3	Secrétion ectopique de CRH
135	11.1.2	Syndromes de Cushing ACTH-indépendants
135	11.1.2.1	Adénome surrénalien
136	11.1.2.2	Cancer surrénalien (corticosurréalome malin)
136	11.1.2.3	Lésions bilatérales
136	11.2	Signes cliniques et paracliniques
136	11.2.1	Modification de la répartition des graisses
137	11.2.2	Signes d'hypercatabolisme protidique
137	11.2.3	Autres signes cliniques dûs à l'excès de cortisol
137	11.2.4	Signes biologiques dûs à l'excès de cortisol
138	11.2.5	Signes particuliers à certaines étiologies
138	11.3	Diagnostic positif du syndrome de Cushing
138	11.4	Diagnostic étiologique
138	11.4.1	Le taux d'ACTH est effondré : cause surrénale
139	11.4.2	Le taux d'ACTH est normal ou élevé : origine hypophysaire ou paranéoplasique
140	11.5	Formes cliniques
140	11.5.1	Forme de l'enfant
140	11.5.2	Formes associées
141	11.6	Diagnostic différentiel
141	11.6.1	Obésité
141	11.6.2	Dépressions endogènes
141	11.6.3	Alcoolisme chronique
141	11.6.4	Prise de corticoïdes de synthèse
142	11.7	Traitement
142	11.7.1	Moyens
142	11.7.1.1	Réduction de l'hypercortisolisme
142	11.7.1.2	Traitement étiologique
142	11.7.2	Indications
142	11.7.2.1	Maladie de Cushing
143	11.7.2.2	Adénome surrénal
143	11.7.2.3	Corticosurréalome
143	11.7.2.4	Cushing paranéoplasique
145	Chapitre 12 : Néoplasies endocriniennes multiples (240, 318, 129, 205)	
146	12.1	La néoplasie endocrinienne multiple de type I
146	12.1.1	Les tumeurs endocrines et lésions associées
147	12.1.2	Particularités cliniques des localisations principales
147	12.1.2.1	Atteinte parathyroïdienne et hyperparathyroïdie
147	12.1.2.2	Tumeurs pancréatiques
148	12.1.2.3	Tumeurs hypophysaires
148	12.1.3	Principes généraux de la conduite à tenir

148	12.1.3.1	Situation clinique d'une atteinte endocrinienne de caractère sporadique en apparence
149	12.1.3.2	Conduite des explorations en présence d'une NEM 1 suspectée
150	12.1.4	Génétique des NEM 1
151	12.2	Les néoplasies endocriniennes multiples de type II
151	12.2.1	Les tumeurs endocrines et lésions associées
154	12.2.2	Aspects génétiques des NEM II et des formes familiales de CMT isolé
155	12.2.3	Exploration clinique
156	12.2.4	Stratégie d'enquête et de suivi des formes familiales
158	12.2.5	Exemple de lettre d'information en vue d'une étude génétique
160	12.2.6	Exemple de formulaire de consentement pour une étude génétique

161 **Chapitre 13 : Aménorrhées : aspects endocriniens (295)**

161	13.1	Rappel physiologique
161	13.1.1	Au niveau hypothalamique
162	13.1.2	Au niveau hypophysaire
162	13.1.3	Au niveau ovarien
162	13.1.4	Au niveau utérin
163	13.2	Conduite diagnostique
163	13.2.1	Aménorrhée primaire
163	13.2.2	Aménorrhée secondaire
164	13.3	Causes des aménorrhées
164	13.3.1	Les aménorrhées avec carence estrogénique secondaire à un déficit gonadotrope (estradiol bas, gonadotrophines « normales » ou basses)
164	13.3.1.1	Les aménorrhées d'origine hypothalamique avec prolactine normale (AH)
165	13.3.1.2	Les hyperprolactinémies
166	13.3.1.3	Les aménorrhées liées à d'autres endocrinopathies
166	13.3.1.4	Les déficits gonadotropes d'origine hypophysaire
166	13.3.2	Les aménorrhées par anovulation chronique (AC)
166	13.3.2.1	Les anovulations chroniques sans carence estrogénique avec signes d'hyperandrogénie
167	13.3.3	Les insuffisances ovariennes primitives (FSH et LH élevées avec estradiol bas)
168	13.3.4	Aménorrhées par anomalie utérine
168	13.3.5	Conclusion

169 **Chapitre 14 : Hirsutismes (295)**

169	14.1	Rappel sur la physiologie des androgènes chez la femme
170	14.2	Conduite à tenir devant une femme hirsute
171	14.3	L'examen clinique
172	14.4	Explorations biologiques
173	14.5	La conduite du diagnostic
173	14.6	Le traitement

175	14.7	Les principales étiologies
177	Chapitre 15 : La ménopause (55)	
178	15.1	La préménopause
178	15.2	La ménopause
179	15.3	Les symptômes de la ménopause
182	15.4	Les principes du traitement
184	15.5	Nota Bene 2003 (+++)
185	Chapitre 16 : Hypogonadisme masculin, impuissance d'origine endocrinienne (338)	
185	16.1	Rappel physiologique
186	16.2	Signes cliniques
186	16.3	Signes biologiques
186	16.4	Etiologies
186	16.4.1	Hypogonadismes congénitaux
186	16.4.1.1	Hypogonadisme congénital d'origine testiculaire
187	16.4.1.2	Hypogonadisme congénital d'origine hypothalamo-hypophysaire
188	16.4.1.3	Hypogonadisme congénital par insensibilité aux androgènes
188	16.4.1.4	Le syndrome de Prader-Willi
188	16.4.1.5	Syndrome de Laurence-Moon- Bardet-Biedl
189	16.4.2	Hypogonadismes acquis
189	16.4.2.1	Hypogonadisme acquis d'origine testiculaire
189	16.4.2.2	Hypogonadisme acquis d'origine hypothalamo-hypophysaire
190	16.5	Traitement
191	Chapitre 17 : Exploration de l'ante hypophyse	
191	17.1	Exploration biologique
192	17.1.1	Fonction gonadotrope
192	17.1.1.1	Dosages statiques
192	17.1.1.2	Tests de stimulation
193	17.1.1.3	Etude de la glande cible
193	17.1.1.4	Etude de la pulsativité de la LH
193	17.1.2	Fonction thyroïdienne
193	17.1.2.1	Dosages statiques
194	17.1.2.2	Epreuves de stimulation
194	17.1.3	Prolactine (PRL)
194	17.1.3.1	Dosages statiques
194	17.1.3.2	Test de stimulation
195	17.1.3.3	(Test de freinage)
195	17.1.4	Exploration de la fonction corticotrope
195	17.1.4.1	Dosages statiques

195	17.1.4.2	Epreuves de stimulation
196	17.1.4.3	Epreuves de freinage à la dexamétasone
196	17.1.5	Exploration de la fonction somatotrope (hGH)
196	17.1.5.1	Dosages statiques
197	17.1.5.2	Epreuves de stimulation
197	17.1.5.3	Epreuves de freinage
198	17.1.5.4	Appréciation indirecte de la fonction somatotrope par
198	17.2	Exploration morphologique
198	17.2.1	Radiographies du crâne et radiographies de la selle turcique de face et de profil
198	17.2.2	IRM
199	17.2.3	Le scanner avec injection d'iode
199	17.2.4	L'artériographie ou l'ARM

201 **Chapitre 18 : Adénomes hypophysaires : diagnostic, complications (219)**

201	18.1	Introduction
204	18.2	Diagnostic
204	18.2.1	Diagnostic positif
204	18.2.1.1	Manifestations endocriniennes des adénomes hypophysaires
206	18.2.1.2	Signes tumoraux
206	18.2.1.3	Manifestations radiologiques
207	18.2.2	Diagnostic différentiel
207	18.2.2.1	La « selle turcique vide »
208	18.2.2.2	Les augmentations globales du volume de l'hypophyse
208	18.2.2.3	Les tumeurs non hypophysaires
209	18.3	Complications
209	18.3.1	Insuffisance hypophysaire
209	18.3.2	Envahissement des structures avoisinantes : signes tumoraux
210	18.3.3	L'apoplexie hypophysaire

211 **Chapitre 19 : Adénomes hypophysaires : acromégalie (219)**

213	19.1	Etiologie, physiopathologie
213	19.1.1	Tumeurs hypophysaires
213	19.1.2	Secrétion ectopique de GH
214	19.1.3	Tumeurs produisant GHRH
214	19.2	Signes cliniques et paracliniques
214	19.2.1	Troubles dus à l'hypersecrétion de GH
214	19.2.1.1	Transformation morphologique
215	19.2.1.2	Manifestations cardiovasculaires
216	19.2.1.3	Troubles métaboliques
216	19.2.1.4	Tumeurs
216	19.2.2	Signes tumoraux

216	19.2.2.1	La tumeur hypophysaire
216	19.2.2.2	Anomalies visuelles
217	19.2.2.3	Troubles endocriniens
217	19.3	Diagnostic biologique de l'acromégalie
217	19.3.1	Dosages de la GH
217	19.3.2	Dosage de l'IGF I (Insulin Growth Factor I)
218	19.3.3	Autres tests
218	19.4	Formes cliniques
218	19.4.1	Enfant et adolescent
218	19.4.2	Formes associées
218	19.5	Diagnostic différentiel
219	19.6	Traitement
219	19.6.1	Chirurgie
219	19.6.2	Radiothérapie hypophysaire externe
219	19.6.3	Traitement médical
220	19.6.4	En pratique

221 **Chapitre 20 : Adénomes hypophysaires : adénomes à prolactine (219)**

221	20.1	Rappel physiologique
221	20.1.1	Rôle de la prolactine
221	20.1.2	Contrôle de la sécrétion de Prolactine
222	20.1.3	Mesure des taux circulants de la prolactine
222	20.2	Diagnostic positif
222	20.2.1	Conséquences de l'hyperprolactinémie
222	20.2.2	Signes d'appel selon l'étiologie
223	20.3	Diagnostic étiologique
223	20.3.1	Adénome à prolactine
224	20.3.2	Les hyperprolactinémies « de déconnexion »
225	20.3.3	Autres causes
225	20.4	Traitement des adénomes à prolactine
225	20.4.1	Microadénomes
226	20.4.2	Macroadénomes
227	20.4.3	Médicaments hyperprolactinémisants (liste non exhaustive)

229 **Chapitre 21 : Insuffisance ante hypophysaire (219)**

229	21.1	Signes cliniques
229	21.1.1	déficit thyroïdienne
230	21.1.2	déficit corticotrope
230	21.1.3	déficit gonadotrope
230	21.1.4	déficit somatotrope
231	21.1.5	déficit en prolactine
231	21.2	Formes cliniques
231	21.3	Biologie

231	21.4	Diagnostic
231	21.4.1	déficit gonadotrope
232	21.4.2	déficit thyroïdienne
232	21.4.3	déficit corticotrope
232	21.4.4	déficit somatotrope
233	21.4.5	déficit en prolactine
233	21.5	Etiologies
233	21.5.1	IA d'origine hypophysaire
233	21.5.1.1	Causes tumorales
233	21.5.1.2	Causes vasculaires
233	21.5.1.3	Causes iatrogènes
234	21.5.1.4	Causes inflammatoires ou infectieuses
234	21.5.1.5	Maladie de système
234	21.5.1.6	Traumatismes
234	21.5.2	IA d'origine hypothalamique
234	21.5.2.1	Causes tumorales
234	21.5.2.2	Maladies de système
235	21.5.2.3	Le syndrome de Kallmann de Morsier
235	21.6	Traitement
235	21.6.1	Traitement substitutif
235	21.6.1.1	Déficit corticotrope
235	21.6.1.2	Déficit thyroïdienne
236	21.6.1.3	Déficit gonadotrope
236	21.6.1.4	Déficit somatotrope
236	21.6.2	Traitement étiologique
236	21.6.2.1	adénomes hypophysaires
237	21.6.2.2	autres étiologies

239 **Chapitre 22 : Epidémiologie, clinique et traitement des diabètes (232)**

239	22.1	Introduction
239	22.1.1	Définition
240	22.1.2	Classification
241	22.2	Le diabète de type 1
241	22.2.1	Définition
242	22.2.2	Epidémiologie
242	22.2.3	Mécanismes
242	22.2.3.1	Le terrain génétique de susceptibilité
242	22.2.3.2	Les facteurs déclenchants
243	22.2.3.3	Déroulement de la réaction auto-immune
243	22.2.4	Histoire de la maladie, symptômes
244	22.2.5	Examen clinique
244	22.2.6	Examens complémentaires
244	22.2.7	Diagnostic de certitude
245	22.2.8	Diagnostic différentiel
245	22.2.9	Complications aiguës et chroniques

245	22.2.9.1	Complications aiguës
245	22.2.9.2	Complications chroniques
246	22.2.10	Pronostic
246	22.2.11	Traitement du diabète de type 1
248	22.2.12	Bilan annuel du diabète de type 1 non compliqué
248	22.3	Le diabète de type 2
248	22.3.1	Définition
248	22.3.2	Epidémiologie
249	22.3.3	Mécanismes
249	22.3.3.1	L'insulinorésistance
251	22.3.3.2	L'insulinodéficience
251	22.3.3.3	Le terrain génétique de prédisposition
251	22.3.4	Histoire de la maladie, symptômes
252	22.3.5	Examen clinique
252	22.3.6	Examens complémentaires
252	22.3.7	Diagnostic de certitude
252	22.3.8	Diagnostic différentiel
253	22.3.9	Complications aiguës et chroniques
253	22.3.9.1	Complications aiguës
253	22.3.9.2	Complications chroniques
254	22.3.10	Pronostic
254	22.3.11	Traitement du diabète de type 2
254	22.3.11.1	les objectifs du traitement
254	22.3.11.2	Moyens thérapeutiques
259	22.3.12	Bilan annuel du diabète de type 2 non compliqué
260	22.4	Les diabètes « secondaires »
260	22.4.1	Les diabètes génétiques
260	22.4.1.1	le diabète MODY
260	22.4.1.2	le diabète mitochondrial
261	22.4.2	Autres diabètes secondaires
261	22.4.2.1	Les diabètes secondaires à une endocrinopathie
261	22.4.2.2	Diabète médicamenteux
262	22.4.2.3	Diabète hémochromatosique
262	22.4.2.4	Diabète secondaire à une pancréatite chronique calcifiante
262	22.4.2.5	Diabète secondaire à un cancer du pancréas
263	22.4.3	Le diabète dit de type 3, ou de type 1B ou « africain »
263	22.5	Le diabète gestationnel
263	22.5.1	Définition
263	22.5.2	Diagnostic positif
264	22.5.3	Complications
264	22.5.4	Traitement
264	22.5.5	Cas particuliers
267	Chapitre 23 : Complications chroniques du diabète sucré (232)	
267	23.1	Les complications de la microangiopathie

268	23.1.1	La rétinopathie diabétique
270	23.1.2	La neuropathie diabétique
270	23.1.2.1	Les polyneuropathies diabétiques
274	23.1.2.2	Les mononeuropathies et les mononeuropathies multiples
275	23.1.2.3	La neuropathie végétative
276	23.1.3	La néphropathie diabétique
276	23.1.3.1	Définition
276	23.1.3.2	La glomérulopathie diabétique
280	23.1.3.3	les infections urinaires et les infections aiguës du haut appareil
281	23.2	Les complications de la macroangiopathie
281	23.2.1	Définition
281	23.2.2	Epidémiologie
281	23.2.3	Mécanismes
282	23.2.4	Histoire de la maladie, symptômes
284	23.2.5	Examen clinique
284	23.2.6	Examens complémentaires
284	23.2.7	Pronostic
287	Chapitre 24 : Complications métaboliques aiguës du diabète sucré (232)	
287	24.1	Acido cétose diabétique
287	24.1.1	Physiopathologie
288	24.1.2	Circonstances
288	24.1.2.1	Carence insulinique absolue
288	24.1.2.2	Carence insulinique relative et/ou excès de production des hormones de contre régulation
288	24.1.3	Manifestations cliniques
288	24.1.3.1	La cétose sans acidose
289	24.1.3.2	L'acidocétose confirmée : le « coma » acidocétosique
289	24.1.3.3	Examens complémentaires en présence d'un tableau clinique d'acido-cétose
290	24.1.3.4	Conduite à tenir devant une acido-cétose
291	24.2	Accidents hyperosmolaires
291	24.2.1	Physiopathologie
292	24.2.2	Circonstances
292	24.2.3	Clinique et biologie
292	24.2.3.1	Phase de pré coma
292	24.2.3.2	Phase de « coma » confirmé
293	24.2.4	Traitement
294	24.3	Accidents hypoglycémiques
294	24.3.1	Circonstances
295	24.3.2	Symptômes
295	24.3.3	Examens complémentaires
296	24.3.4	Diagnostic différentiel
296	24.3.5	Traitement

297	24.4	Acidose lactique
297	24.4.1	Physiopathologie
298	24.4.2	Circonstances
298	24.4.3	Clinique et biologie
298	24.4.3.1	Prodromes
298	24.4.3.2	Phase confirmée
299	24.4.4	Traitement
299	24.4.5	Prévention +++

301 **Chapitre 25 : Trouble de conscience chez un diabétique : conduite à tenir**

301	25.1	A faire conjointement
301	25.2	Orientation selon la glycémie

303 **Chapitre 26 : Surveillance d'un diabétique (232)**

303	26.1	Tous les 3/4 mois
303	26.1.1	Equilibre du diabète
303	26.1.2	Recherche clinique de complications
304	26.2	Tous les ans
304	26.2.1	Les reins
304	26.2.2	Les yeux
304	26.2.3	Les vaisseaux
305	26.2.4	Les nerfs
305	26.2.5	Les infections
305	26.2.6	Les FDR

307 **Glossaire**

Chapitre 1

Exploration de la glande thyroïde

Auteurs : J.N. Talbot 1991 ; mise à jour F. Duron 2001

1.1 Imagerie

L'imagerie de la glande thyroïde offre le choix entre 4 examens : un examen morphofonctionnel, la scintigraphie qui peut se réaliser selon plusieurs modalités, et trois examens morphologiques, l'échographie, la tomodensitométrie X et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire.

De façon schématique, les examens d'imagerie sont demandés lors du DIAGNOSTIC d'une affection thyroïdienne, soit pour explorer un trouble fonctionnel (hyper ou hypothyroïdie), soit pour explorer un trouble morphologique (nodule thyroïdien, goitre, kyste thyroglosse) ou pour rattacher à une cause thyroïdienne une anomalie découverte lors d'un autre examen (recherche d'un cancer primitif thyroïdien, d'un goitre plongeant).

Dans l'exploration d'une **dysthyroïdie**, les examens d'imagerie viennent *après* que le trouble ait été affirmé grâce aux examens biologiques, devenus très performants. L'imagerie est facultative et généralement limitée à la scintigraphie en cas d'une atteinte primaire et aide essentiellement au diagnostic étiologique. L'imagerie éventuelle des dysthyroïdies secondaires (d'origine hypophysaire ou hypothalamique) sort du cadre de ce cours.

Par contre en cas de **trouble morphologique**, les examens d'imagerie viennent en première intention. Ils guident et permettent d'optimiser les autres examens complémentaires : notamment ponction avec étude cytologique.

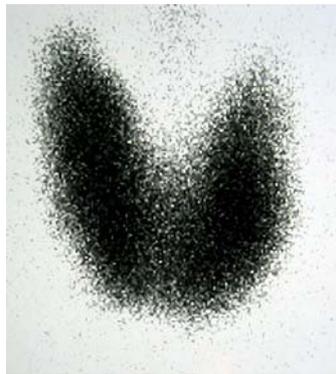
Dans le BILAN D'EXTENSION d'un cancer thyroïdien, l'imagerie joue évidemment un rôle majeur. L'imagerie thyroïdienne et cervicale est complétée par des examens du thorax, du squelette et d'autres organes selon les points d'appel cliniques et la forme histologique du cancer (recherche de néoplasie endocrinienne multiple en cas de cancer médullaire par exemple).

Dans le SUIVI des affections thyroïdiennes, on retrouve grossièrement le même schéma que dans le diagnostic : l'imagerie tient peu de place dans le suivi des dysthyroïdies où la biologie est essentielle ; l'imagerie est utile dans la surveillance des anomalies morphologiques bénignes (taille des goitres simples, des nodules et des goitres multinodulaires) et indispensable dans la surveillance des cancers, où la fréquence et le nombre des examens à pratiquer sont actuellement guidés par le dosage des marqueurs tumoraux (thyroglobuline dans la forme vésiculaire ou papillaire après

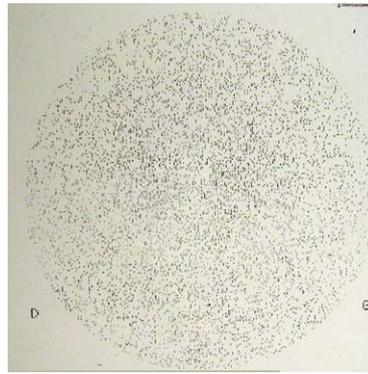
thyroïdectomie totale, calcitonine dans la forme médullaire).

1.1.1 La scintigraphie

Historiquement, la scintigraphie a été la première méthode d'imagerie thyroïdienne. Bien que la définition de l'image, considérablement améliorée par rapport aux origines, reste inférieure à celle des autres méthodes modernes, la scintigraphie est un examen utile grâce à son double aspect morphologique et fonctionnel, mais a été supplantée par l'échographie et la cytoponction dans l'exploration des nodules thyroïdiens.



scinti 123 I : hyperfixation diffuse et homogène (Basedow)



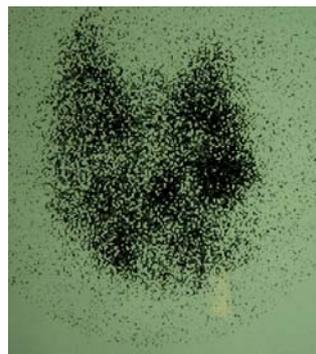
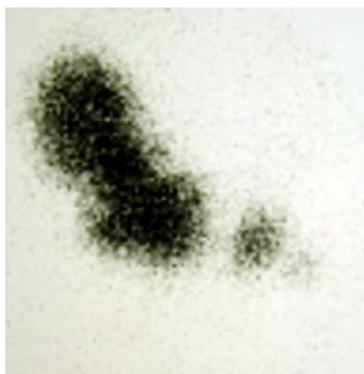
scinti 123 I « blanche » (thyroïdite subaiguë)



nodule « chaud » droit (TSH : N)



Adénome toxique gauche (TSH basse)



goitre multinodulaire toxique (TSH basse)



Nodule « froid » gauche

(NB : pour RX, TDM, voir le chapitre goitre)

1.1.1.1 Technique

Les améliorations récentes portent :

- Sur l'isotope utilisé : l'*IODE 123* est actuellement l'isotope de référence. il est bien moins agressif que l'iode 131, ce qui permet l'administration d'activités plus fortes et donc une meilleure visualisation des détails.
- Sur le matériel utilisé : les clichés obtenus grâce à la gamma-caméra munie d'un collimateur sténopé (pin-hole) doivent remplacer les images en tîret du scintigraphe à balayage. L'ensemble de la glande est vu par le détecteur durant toute la durée de l'examen, ce qui permet une amélioration considérable de la définition et de multiplier les incidences.

Outre la grossesse, la seule contrindication (relative) de la scintigraphie thyroïdienne (classique) est la surcharge iodée récente (amiodarone et médicaments iodés, produits de contraste iodés) qui entraîne une très faible fixation de l'isotope par la glande et un bruit de fond important. L'allergie à l'iode n'est PAS une contrindication de la scintigraphie à l'iode 123, la quantité pondérale d'iode administrée étant négligeable.

La scintigraphie thyroïdienne se réalise au moins trois heures après administration (injection IV ou

ingestion) d'iode 123 (environ 0,1 MBq/kg), à l'aide d'une gamma-caméra munie d'un collimateur sténopé. Le patient est immobile (mais peut respirer et déglutir), en décubitus dorsal, le cou en hyperextension. Le cartilage thyroïde, la fourchette sternale et toute anomalie palpable doivent être localisés sur le cliché par le médecin isotopiste à l'aide d'une petite source radioactive. Le plus souvent, plusieurs clichés sont réalisés sous diverses incidences ou pour couvrir un champ plus vaste (région sous-maxillaire, partie haute du thorax). L'examen dure environ 15 mn.

La mesure à plusieurs temps du taux de fixation de l'iode pour dessiner une « courbe de fixation », n'est plus indiquée qu'en de très rares circonstances (estimation de l'activité thérapeutique à administrer pour le traitement d'une hyperthyroïdie par l'iode 131). Les dosages hormonaux ont rendu cette pratique obsolète.

D'autres isotopes ou radiopharmaceutiques peuvent être utilisés dans des indications plus restreintes :

- *Le technetium 99* : ^{99m}Tc . Est capté par la thyroïde de façon analogue à l'iode, mais n'est pas organifié. Avantages par rapport à l'iode 123 : beaucoup moins cher, toujours disponible, réalisation de l'image au bout de 20 à 30 mn. Inconvénients : moins spécifique (des nodules cancéreux peuvent ne pas apparaître froids), bruit de fond plus important, visualisation des glandes salivaires et de l'estomac et parfois de l'œsophage, donc peu utilisable pour rechercher du tissu plongeant ou ectopique. A n'utiliser que si l'on ne dispose pas d'I123 pour le bilan étiologique des dysthyroïdies. En cas de surcharge iodée, le ^{99}Tc ne donne pas de meilleurs résultats que l'iode 123.
- *Le Thallium* : ^{201}Tl . La captation de cet analogue du potassium est un reflet de l'activité métabolique globale et non de l'hormonogénèse. Il peut donc être utile dans le diagnostic de malignité (un nodule est suspect lorsqu'il est froid à l'iode et chaud au thallium), dans le bilan d'extension et le suivi des cancers thyroïdiens. Il permet la réalisation d'images même en cas de surcharge iodée (recherche d'un primitif chez un patient ayant subi un TDM ou une UIV). Le patient doit être à jeun, l'examen se réalise quelques minutes après l'injection mais dure plus longtemps sous la caméra et nécessite une « reprise » à 5 heures. (examen peu réalisé)
- *L'iode 131* : agressif et donc réservé au *traitement et au suivi* des cancers thyroïdiens (non médullaires) et au traitement des hyperthyroïdies (adénome toxique ou maladie de Basedow). Le balayage à l'iode 131 fait partie du protocole de surveillance des cancers après thyroïdectomie totale qu'il n'est pas possible de détailler ici (voir texte sur cancers thyroïdiens).

Ces trois isotopes sont disponibles dans la quasi totalité des centres de médecine nucléaire.

- *La MIBG* marquée à l'iode 123 ou 131 et/ou le DMSA-V-Tc sont utilisés seuls ou en association avec le Tl, dans quelques centres spécialisés, pour localiser du tissu tumoral métastatique dans la forme médullaire du cancer thyroïdien.
- *L'immunoscintigraphie* à la recherche de tissu tumoral par anticorps marqués antithyroglobuline (cancer vésiculaire ou papillaire) ou antigène carcino-embryonnaire (cancer médullaire) est encore au stade de l'expérimentation.

A priori, le choix de l'isotope à utiliser doit être laissé au médecin nucléaire qui sera guidé par la lettre de demande détaillée que lui adresse le clinicien.

1.1.1.2 Résultats

1. *Dysthyroïdies*

- *Dans l'hyperthyroïdie*, la scintigraphie aide de façon souvent décisive au diagnostic étiologique : hyperthyroïdie diffuse de la maladie de Basedow, absence de fixation en cas d'hyperthyroïdie avec surcharge iodée, de thyroïdite subaiguë ou de thyrotoxicose factice, nodule extinctif de l'adénome toxique.

Devant un goitre nodulaire ou un nodule avec baisse isolée de la TSH circulante, il faut réaliser une scintigraphie qui montre souvent un nodule ou un goitre multinodulaire prétoxique.

- *Dans l'hypothyroïdie*, la scintigraphie n'a guère d'intérêt que chez l'enfant y compris le nourrisson (l'irradiation est très faible si on utilise l'iode 123, l'échographie est souvent difficile). Elle permet d'objectiver la présence de thyroïde en place potentiellement fonctionnelle ou de localiser une ectopie, de suspecter un trouble de l'hormonogénèse (épreuve au perchlorate de potassium).

Devant une tuméfaction cervicale antérieure évoquant un kyste thyréoglosse, la scintigraphie permet également de rechercher une fixation de l'iode au niveau de la tuméfaction (peu souvent retrouvée du fait du contenu liquidien) et surtout de s'assurer de l'existence d'une thyroïde fonctionnelle en place et de ses rapports avec la tuméfaction afin de ne pas priver l'enfant de sa seule thyroïde ectopique.

2. *Douleurs de l'aire thyroïdienne*

Elles sont souvent en rapport avec une *thyroïdite subaiguë* dont l'aspect scintigraphique est une hypofixation globale ou plus rarement localisée, en l'absence de surcharge iodée. Une échographie peut être réalisée avant ou à la place de la scintigraphie car elle peut montrer un aspect hypoéchogène global évocateur ou objectiver d'autres anomalies douloureuses (hémorragies intrakystiques...).

3. *Anomalies morphologiques*

a. *Nodule thyroïdien unique*

- *Si une scintigraphie est décidée, elle devrait être réalisée **après** une échographie : il est en effet absurde de demander cet examen devant une lésion kystique*

- *Le nodule peut être HYPOFIXANT (et à l'extrême FROID) : circonstance la plus fréquente. Cet aspect a mauvaise réputation, mais il faut savoir que du tissu « froid » ou hypofixant ne correspond à un cancer que dans 10 % des cas environ. Dans les autres cas il peut s'agir d'un adénome bénin, d'une forme localisée de thyroïdite voire d'une localisation thyroïdienne d'une autre affection (tuberculose).*

Cette très mauvaise spécificité fait que la scintigraphie a été supplantée par l'analyse cytologique du nodule.

Le seul examen biologique qui pourrait être utile est le dosage de calcitonine, mais le cancer médullaire est rare. Le dosage de thyroglobuline n'a aucun intérêt à ce stade : le taux circulant est généralement élevé quelle que soit l'étiologie.

- *Le nodule peut être ISOFIXANT, circonstance rare maintenant que les images sont réalisées avec la gamma-caméra, que l'on multiplie les incidences et que l'on confronte à l'échographie. Bien des nodules « isofixants » sont en fait des nodules*

froids laissant subsister une lame de parenchyme sain fixant. Puisqu'il réalise une surépaisseur, un nodule réellement isofixant doit apparaître modérément hyperactif par rapport au reste du parenchyme. Si l'isotope employée est le technetium, l'aspect isofixant est non conclusif et doit faire pratiquer une scintigraphie à l'iode 123.

- *Le nodule peut être HYPERFIXANT*, « éteignant » ou non le parenchyme sain. Lorsqu'il est non extinctif, il n'y a généralement pas d'anomalie des taux circulants hormonaux et seuls quelques cas de cancer ont été rapportés dans la littérature mondiale (étant admis que l'isotope utilisé est bien l'iode). L'abstention thérapeutique et chirurgicale est admise. Si le nodule est extinctif, une anomalie hormonale, touchant isolément la TSH dans un cas sur deux environ est associée et le traitement chirurgical ou par iode radioactif est indiqué.

b. *Goitre*

- Dans le goitre cliniquement DIFFUS, l'échographie est à pratiquer en premier. Elle confirme et quantifie l'augmentation de volume de la glande et l'absence de nodule.
- Dans le goitre MULTINODULAIRE, une scintigraphie peut être utile pour recenser les nodules hypo-, iso- et hyperfixants. L'échographie assure la surveillance quantitative de la taille des nodules, hypofixants en particulier.
- La scintigraphie est parfaitement capable de faire le diagnostic de goitre PLONGEANT à deux réserves près. L'une, commune à tous les examens d'imagerie thyroïdienne, tient à l'influence de la position du patient : tel goitre, plongeant en procubitus, ne fait que tangenter la fourchette sternale en décubitus. L'autre est liée à la nature fonctionnelle et à l'épaisseur du tissu intrathoracique : si le tissu plongeant correspond à un nodule froid, on ne peut bien entendu le mettre en évidence, comme lorsqu'il s'agit d'une lame peu épaisse de tissu, d'autant plus que la traversée des tissus osseux atténue nettement le flux de photons.

4. *Suivi des cancers thyroïdiens*

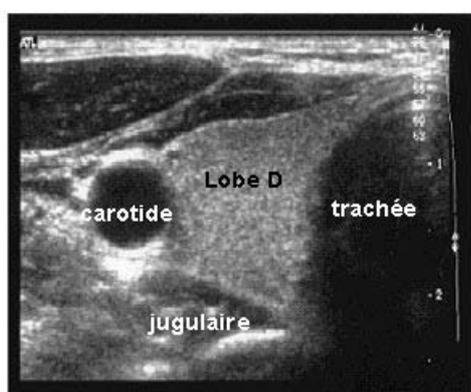
Après thyroïdectomie totale pour cancer, on utilise, dans les cancers vésiculaires et papillaires, la faculté qu'ont les récidives locorégionales et les métastases différenciées de fixer l'iode. De tels « balayages du corps entier » avec l'iode 131 doivent être réalisés régulièrement, même en l'absence de signe inquiétant et a fortiori en cas d'élévation de la thyroglobuline. Des images sont également obtenues après administration thérapeutique d'iode 131 (3,7 Gbq) et ont une meilleure sensibilité. Ces « balayages » posent le problème de l'arrêt 5 semaines de la substitution par la LT4 (les injections de TSH recombinante permettant de ne pas arrêter le traitement substitutif ne sont pas encore disponibles partout) et du choix de l'activité administrée. Plus elle est forte, meilleure est la sensibilité mais plus forte est l'irradiation des organes sains : tube digestif, reins et vessie en particulier. Pour l'activité « diagnostique » habituellement administrée (200 MBq environ), il existe des faux négatifs.

Le cas du cancer médullaire est particulier car on dispose d'un marqueur très performant, la calcitonine, et que ce cancer ne fixe pas l'iode. Des résultats intéressants ont été obtenus en scintigraphie avec le thallium (très sensible mais peu spécifique). La MIBG et l'octréoscan (somatostatine marquée) ont été également utilisées avec des résultats mitigés.

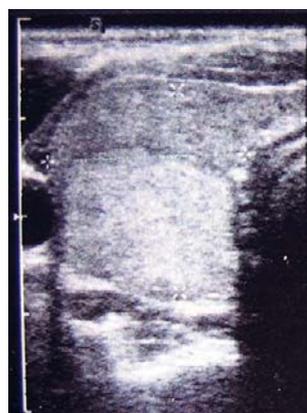
1.1.2 L'échographie

Par rapport à la scintigraphie, l'échographie a l'avantage d'être un examen non irradiant et plus répandu donc plus facile à obtenir. Elle donne une analyse **morphologique** de la thyroïde alors que la scintigraphie donne une image **fonctionnelle**. Elle permet de visualiser également les structures extra-thyroïdiennes (adénopathies en particulier). Elle présente cependant trois inconvénients : elle est très opérateur-dépendante, elle accède mal au médiastin supérieur, les renseignements obtenus sont purement morphologiques, sans données fonctionnelles.

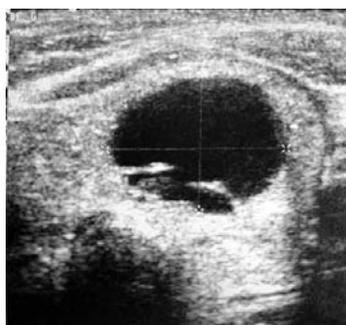
Elle ne doit jamais être demandée « pour voir » chez un patient euthyroïdien dont l'examen clinique ne trouve pas d'anomalie : ceci expose à la découverte de micronodules chez 50 % de la population, qui inquiètent les patients et dont on ne sait plus que faire...



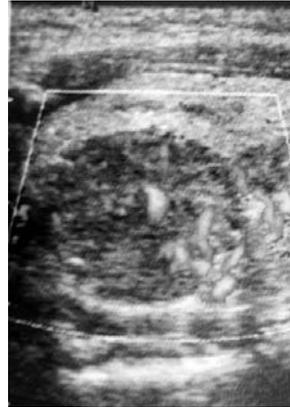
coupe horizontale : lobe droit normal



coupe horizontale : nodule postérieur droit hyperéchogène



Kyste thyroïdien gauche anéchogène + inclusions postérieures
Renforcement postérieur de l'image



Nodule droit hypoéchogène, mal limité, avec microcalcifications et vascularisation centrale au Doppler : cancer papillaire (aspect évocateur mais non pathognomonique)

1.1.2.1 Technique

Il faut utiliser des sondes de haute fréquence (au moins 7,5 MHz) afin d'avoir une bonne résolution, ce qui limite la visibilité des structures profondes. L'idéal est d'associer une sonde à barrette linéaire (pas de déformation) et une sonde sectorielle (creux sus-claviculaire). Même position du patient que pour la scintigraphie. Il faut réaliser des coupes longitudinales et transversales et bien étudier les rapports avec les vaisseaux. L'examen est compliqué par les cicatrices de cervicotomie

1.1.2.2 Résultats

La thyroïde normale est hyperéchogène par rapport aux tissus voisins. Chaque lobe mesure 30 à 50 mm de long, 20 à 25 mm de large et 15 à 20 mm d'épaisseur.

1. Dysthyroïdies

L'échographie n'a que des indications restreintes :

- Mesure de la taille d'un goitre basedowien avant injection d'iode 131
- Vérification, devant un nodule chaud scintigraphique apparaissant complètement éteint qu'il existe du tissu thyroïdien extranodulaire.
- Aspect hypoéchogène, argument indirect en faveur d'une thyroïdite subaiguë, d'une thyroïdite auto-immune, mais on le voit aussi dans la maladie de Basedow.
- Recherche d'une aplasie thyroïdienne chez le nourrisson à TSHémie élevée. La recherche d'une ectopie thyroïdienne par échographie est très aléatoire.

2. Anomalies morphologiques

a. Nodules

L'échographie retrouve les nodules qui sont le plus souvent hypoéchogènes. Elle permet de découvrir des nodules non palpables d'une taille supérieure à 3 mm. Cette bonne sen-

sibilité finit par poser un problème étant donné la fréquence de ces micronodules (50 % à 50 ans !!). Lorsque la technique est mauvaise, il existe de nombreux faux négatifs et aussi de faux positifs.

Elle permet de repérer un contenu liquidien et d'évoquer un kyste bénin devant une image anéchogène parfaitement limitée avec renforcement postérieur. Dans tous les autres cas, elle ne peut aider au diagnostic de malignité, sauf si le nodule est hyperéchogène : dans ce cas, il est très rarement malin.

L'étude de la vascularisation en échodoppler du nodule peut également apporter quelques renseignements : vascularisation uniquement périphérique (encorbeillage) en faveur de la bénignité, vascularisation intra nodulaire plus suspecte

b. *Goitre*

L'échographie est l'examen de première intention lorsque le goitre a un aspect diffus et est euthyroïdien.

Elle réfute le diagnostic dans de nombreux cas où la thyroïde est plus bombée qu'à l'ordinaire, sans augmentation de volume, ou est projetée en avant comme dans l'hyperlordose cervicale du sujet longiligne.

Elle sert à mesurer le volume de la glande, indispensable pour le suivi. Si aucun nodule n'est retrouvé, la scintigraphie n'est pas indiquée.

Dans le goitre multinodulaire, elle permet la surveillance de la taille des nodules (la croissance d'un nodule froid est suspecte), d'en rechercher une extension intrathoracique, de mettre en évidence des adénopathies, une déviation de la trachée, une compression vasculaire.

1.1.3 La tomодensitométrie X (scanner)

La TDM est un examen irradiant (plus que la scintigraphie pour les tissus qui sont dans le faisceau). Si une injection d'iode est réalisée, l'examen doit être fait APRES une éventuelle scintigraphie. *Lorsqu'il s'agit du bilan d'un goitre nodulaire, il est préférable de ne pas injecter d'iode qui risque de précipiter le patient en hyperthyroïdie*

1.1.3.1 Technique

Position du patient peu différente de celle de la scintigraphie. Les épaules doivent être abaissées au maximum pour éviter les artéfacts osseux.

1.1.3.2 Résultats

Le tissu thyroïdien apparaît hyperdense avec une prise très intense et durable du contraste iodé (argument en faveur de l'origine thyroïdienne d'un tissu intrathoracique). Les nodules peuvent être visualisés, sans pouvoir distinguer la pathologie maligne. Deux indications :

1. Goitres plongeants

Montre la continuité avec le parenchyme thyroïdien, en particulier quand il s'agit de tissu scintigraphiquement froid. Visualisation des calcifications (banales). Recherche d'une compression de la trachée, de l'œsophage, limite inférieure du goitre dans le médiastin.

2. **Bilan d'extension des cancers**

Peut mettre en évidence des adénopathies cervicales et médiastinales, une thrombose de la veine jugulaire, une invasion des muscles ou de l'os. Permet d'étudier les rapports avec la trachée. Egalement utile pour le dépistage des récurrences (thyroglobuline élevée).

1.1.4 L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)

Non irradiante et sans injection d'iode, ne donne que des renseignements anatomiques.

1.1.4.1 Technique

Nécessité de disposer d'une antenne de surface. L'étude de la partie supérieure du thorax est possible (acquisition synchronisée ou gating).

1.1.4.2 Résultats

Signal légèrement supérieur au muscle en T1 et T2.

On ne peut différencier les nodules bénins des nodules malins.

3 indications :

- Goitre plongeant
- Bilan d'extension (en particulier musculaire) des cancers
- Recherche de récurrence d'un cancer thyroïdien car elle distingue bien la tumeur (hypersignal) de la fibrose (hyposignal). Ceci est également vrai dans le cancer médullaire de la thyroïde.

1.2 Biologie

Les examens biologiques à la disposition du praticien sont nombreux en pathologie thyroïdienne. Le risque est de les prescrire sans stratégie, ce qui amène généralement à les multiplier et expose aux faux positifs. Rappelons que tout résultat de biologie est entaché d'une incertitude. Un résultat, même quantitatif sortant des limites - que **doit** indiquer le laboratoire - ne signifie pas forcément que le sujet est pathologique. Comme tout examen clinique ou d'imagerie, un examen biologique possède des faux positifs et faux négatifs (cf cours de statistique de P2).

1.2.1 L'iode

Historiquement, cet hétéroatome caractéristique des hormones thyroïdiennes a été utilisé pour estimer la fonction thyroïdienne. Cette application (PBI, BEL...) est dépassée. Le dosage de *l'iodurie des 24 heures* n'est plus indiqué que pour objectiver l'existence d'une surcharge iodée ou pour la quantifier. Si la dysthyroïdie persiste alors que l'iodurie est redevenue normale, on doit adapter l'attitude thérapeutique

1.2.2 Les dosages hormonaux

Quatre hormones sont produites par la thyroïde. Trois hormones iodées, la thyroxine (T4), la plus abondante, la 3,5,3' triiodothyronine (T3), la 3, 3', 5' triiodothyronine « reverse » (rT3) quasiment dépourvue d'effet biologique, et une hormone polypeptidique, la calcitonine, qui sert en particulier à éviter l'hypercalcémie post-prandiale et dont le dosage est utilisé en pathologie comme marqueur tumoral (voir ce paragraphe).

L'hormone dont le taux circulant est le plus sensible pour diagnostiquer une dysthyroïdie est en fait l'hormone hypophysaire qui régule l'activité thyroïdienne : la thyroïdostimuline (*TSH*)

1.2.2.1 Technique

- *La TSH* est une glycoprotéine qui est dosée à l'aide de méthodes immunométriques (sandwich) très spécifiques qui permettent de reconnaître des taux élevés et des taux bas. Dans certains (rares) cas, on étudiera la réponse après injection de thyrolibérine (TRH).
- *La T4, la T3* (et la rT3) circulantes sont liées à plus de 99 % à des protéines de transport (TBG, TBPA, albumine). Seule l'infime fraction libre est biologiquement active. C'est elle qu'il faut doser et non pas la fraction « totale » qui correspond à une réserve inactive, fluctuant avec la concentration des protéines vectrices dans de très nombreuses circonstances physiologiques (grossesse), pathologiques (hyperestrogénie, hépatite, hyperandrogénie, syndrome néphrotique, insuffisance hépatique...) ou thérapeutique (contraception orale estrogénique, salicylés, héparine...). Il faut encore libeller explicitement T3 libre ou T4 libre sur la prescription.

1.2.2.2 Résultats

- *Le dosage de la TSH* est l'examen de première ligne (**recommandation ANAES**) :
 - Taux de TSH franchement élevé : hypothyroïdie sauf dans les très rares cas de sécrétion inappropriée de TSH (adénome thyroïdienne) ou de résistance aux hormones thyroïdiennes.
 - Taux de TSH circulante modérément élevé (entre 4 et 10 mU/L) : hypothyroïdie fruste ? le taux de T4L est alors généralement normal (dosage peu utile dans ce cas), certains auteurs proposent une épreuve à la TRH
 - Taux de TSH circulante bas : avec les dosages actuels, ceci doit attirer l'attention, faire pratiquer un dosage de T3L (ou T4L) et pratiquer une scintigraphie puisque l'hyperthy-

roïdie périphérique s'associe toujours à une baisse de la TSH circulante. Cependant il existe d'autres causes de diminution de la TSH : dépression, sujet âgé en mauvais état général, traitement par les corticoïdes...

A part, puisque la clinique est toute différente, l'insuffisance thyroïdienne, circonstance assez rare où la TSHémie peut être normale. On complètera par un dosage de la T4 libre.

- *Le dosage de T3 libre* n'a d'intérêt que pour confirmer l'hyperthyroïdie sur un taux élevé. Il est plus sensible (nodules chauds) et plus spécifique (en particulier en cas de surcharge iodée) que le dosage de T4L mais est de réalisation plus délicate (concentration très faible). Un taux bas de T3L n'a pas de valeur diagnostique et s'observe au cours du jeûne et dans toute pathologie où un hypométabolisme est favorable (*syndromes de basse T3*).
- *Le dosage de T4L* est employé pour confirmer l'hyper ou l'hypothyroïdie et pour en savoir l'importance
- *Le dosage de rT3* n'a pas d'intérêt diagnostique. Il reflète la désiodation de la T4 et est en particulier augmenté en cas de surcharge iodée (où le dosage de l'iodurie est bien moins onéreux).

1.2.2.3 Les auto anticorps

La pathologie auto-immune thyroïdienne est très fréquente. Bien que des auto anticorps antiT3 et antiT4 ou anti TSH soient décrits, l'énorme majorité des auto anticorps est dirigée contre des structures thyroïdiennes :

- *Anticorps anti thyroperoxydase (TPO)* (ex anticorps anti microsomaux) :
Destructeurs, donc associés aux hypothyroïdies auto immunes (thyroïdite de HASHIMOTO), mais que l'on peut retrouver dans la maladie de BASEDOW.
- *Anticorps anti thyroglobuline* :
Egalement dans la thyroïdite de HASHIMOTO et dans la maladie de BASEDOW. Après thyroïdectomie pour cancer, leur présence gêne l'interprétation du dosage de thyroglobuline.

Ces deux classes d'anticorps peuvent se doser par hémagglutination passive mais aussi par radio immunologie, méthode beaucoup plus sensible. L'indication du dosage est l'hypothyroïdie.

- *Anticorps anti récepteur de la TSH*
Responsables de la maladie de BASEDOW, mais aussi de certaines hypothyroïdies lorsqu'ils sont bloquants. Leur dosage (par activation de l'adényl-cyclase ou par une méthode plus simple dite TBII : Thyrotropin Binding Inhibiting Immunoglobulin) est utile pour confirmer la nature basedowienne d'une hyperthyroïdie.

1.2.2.4 Les marqueurs périphériques

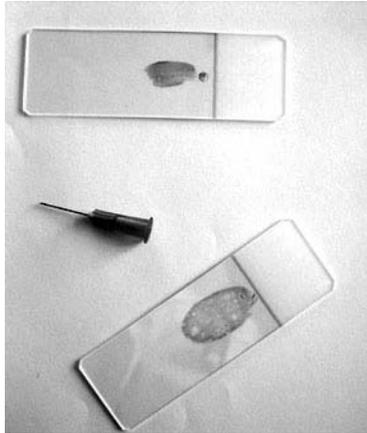
Leur taux circulant reflète l'effet biologique des hormones thyroïdiennes (qui n'est pas toujours parallèle à la concentration sanguine des hormones iodées). La TSH peut être considérée comme l'un de ces marqueurs. dans certains cas où le diagnostic d'hyperthyroïdie est difficile, on peut do-

ser diverses protéines et vitamines, en particulier la protéine vectrice des hormones sexuelles (SHBG ou TeBG). On ne dispose pas actuellement de bon marqueur préraphérique de l'hypothyroïdie.

1.2.2.5 Les marqueurs tumoraux

1. **La thyroglobuline** n'est utilisable comme marqueur tumoral des cancers à thyrocytes qu'*après thyroïdectomie totale*. Le dosage n'a pas d'intérêt devant un nodule froid thyroïdien où il ne peut différencier entre pathologie bénigne ou maligne. Après thyroïdectomie totale au contraire, la persistance ou la réapparition de taux normaux, a fortiori élevés, signe l'existence de métastases si l'on a détruit tout le tissu thyroïdien sain restant par administration complémentaire d'iode 131 . Ce dosage n'a pas cependant supprimé du suivi les examens complémentaires systématiques (en particulier les balayages à l' 131 I) car il n'est sensible que lorsque l'on a arrêté le traitement substitutif (alors autant compléter par un balayage) et l'existence éventuelle d'auto anticorps antithyroglobuline le rend inopérant (mais possibilité de pallier cet inconvénient).
2. **La calcitonine**, hormone polypeptidique produite par les cellules C de la thyroïde est un marqueur tumoral qui a une valeur tant pour le diagnostic que pour le suivi des cancers médullaires de la thyroïde (10 % environ des cancers thyroïdiens).
 - *Diagnostic* : Un taux de calcitonine élevé est pratiquement pathognomonique du cancer médullaire de la thyroïde, mais ces cancers sont rares et il se pose le problème du rapport coût/efficacité. Néanmoins beaucoup d'équipes préconisent maintenant son dosage systématique devant un nodule froid, ce qui est encore discuté.
On recommande cependant la pratique de ce dosage lorsque le nodule est médio-lobaire (situation habituelle des CMT) et en pré-opératoire, afin de guider l'acte chirurgical.
Ce dosage était systématique, de base et sous stimulation par la pentagastrine chez les apparentés de patients atteints de CMT, car il existe une forme familiale de ce cancer, mais actuellement, depuis la découverte des mutations responsables des formes familiales, il n'est plus réalisé que chez les sujets porteurs de la mutation. Il faut également le rechercher devant un phéochromocytome, qui fait partie, comme lui, des néoplasies endocriniennes multiples.
 - *Suivi* : après thyroïdectomie totale élargie, une persistance ou la réapparition de taux anormaux de CT, de base ou sous stimulation signe une récurrence locale ou métastatique. Il n'est pas utile d'interrompre le traitement par hormones thyroïdiennes pour pratiquer ce dosage.

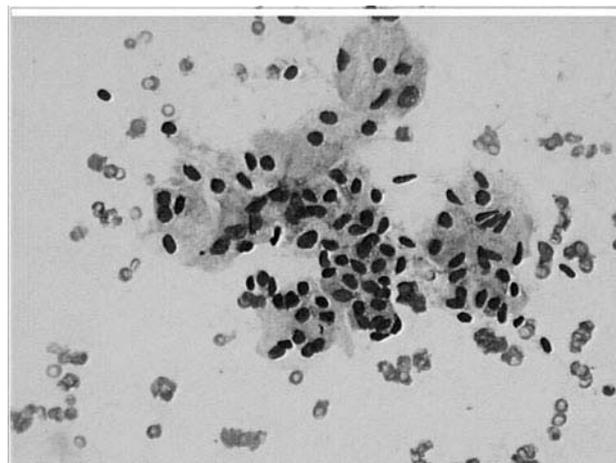
1.3 Cytologie



Peu de matériel



Peu traumatique



cytologie : cancer (noyaux monstrueux et irréguliers)

- La cytoponction à l'aiguille fine des nodules de plus de 10 mm est devenue un examen de premier plan dans l'exploration des nodules thyroïdiens
- Il s'agit un examen peu traumatique (risque faible d'hématome) et peu douloureux, qui peut être réalisé
 - à l'aveugle lorsque le nodule est bien palpable
 - ou avec échoguidage lorsque le nodule n'est pas accessible ou comporte une partie kystique (l'analyse de la portion charnue est plus intéressante).
- Cet examen n'a de valeur que s'il est réalisé par un praticien entraîné (plus de 10 cytoponctions par semaine) et lu par un cytologiste compétent

Deux ou trois ponctions radiées par nodule sont nécessaires, de préférence sans aspiration (risque de noyer le prélèvement par du sang). Cet examen n'est interprétable que s'il y a au moins 6 amas cellulaires par lame

— *Résultats obtenus :*

1. Ininterprétable ou non contributif
 - ne devrait pas dépasser 10 % des prélèvements
 - à ne pas assimiler à un résultat « bénin »
 - recommencer une fois
2. Bénin : 65-75 %
 - adénomes colloïdes, macrovésiculaires, thyroïdite
 - exact (dans les séries où tous les patients ont été opérés) : 97 %
3. Malin : 5-10 %
 - papillaires, anaplasiques, médullaires
 - exact : 95-100 %
4. Suspect (douteux) : 10-30 %
 - aspect microvésiculaire, oncocytaire
 - malin : 30 %

Ces chiffres montrent que la spécificité de cet examen est bien meilleure que celle de la scintigraphie...

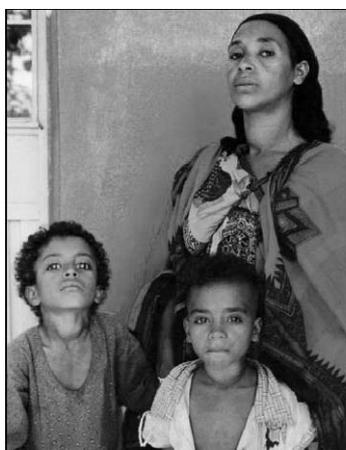
Chapitre 2

Les goitres (240)

Auteur : F. Duron 2001

2.1 Définitions

- **Un goitre** est une hypertrophie de la glande thyroïde, quelle qu'en soit la nature.
- **Un goitre « simple »** est une hypertrophie du corps thyroïde, de nature bénigne, non inflammatoire, sans dysthyroïdie : les cancers, thyroïdites, hyper et hypothyroïdies sont donc exclus de cette définition, mais ces affections s'accompagnent généralement de goitre (voir les textes sur ces différentes pathologies) et peuvent compliquer un goitre « simple ».



C. NEY-BRUN
Mother and her children, all with large goiters, western Ethiopia.



Z. KUŠEC
Fig 1. Angel with goiter, in the village church of Rude, where 85% of the children had goiter in the 1950's.

goitre endémique (source : ICCIDD/OMS)

famille éthiopienne

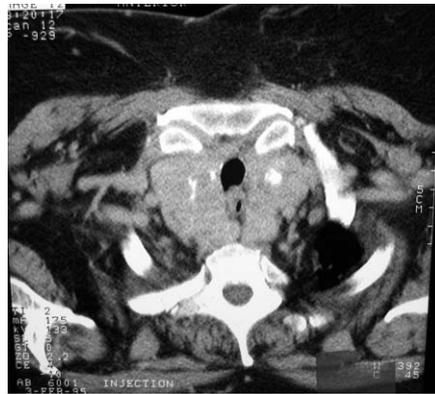
ange goitreux en Croatie



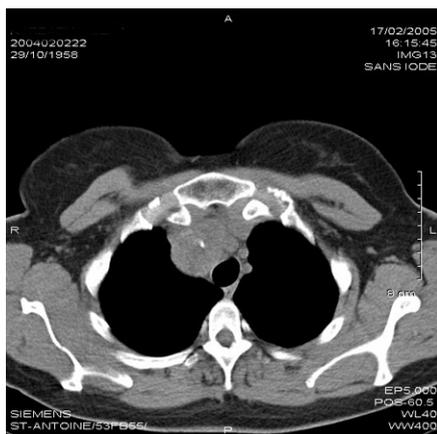
goitre sporadique sus sternal



Radiographie de thorax de face : goitre plongeant à gauche refoulant la trachée vers la droite



goitre plongeant, TDM



goitre intrathoracique



goitre compressif

2.2 Epidémiologie

- Il s'agit d'une affection extrêmement fréquente et le goitre « simple » est la pathologie endocrinienne la plus répandue dans le monde. Son incidence augmente avec l'âge et à partir de la puberté, il existe une forte prépondérance féminine.
- Selon la prévalence du goitre dans la population, on parle de :
 - **Goitre endémique**, lorsque plus de 10 % de la population âgée de 6 à 12 ans est atteinte. De nombreux pays sont touchés, surtout les régions montagneuses : Himalaya, Cordillère des Andes, Afrique centrale, mais aussi l'Europe (97 millions de goitreux en 1992 : Europe de l'Est, centrale et du Sud et dans notre pays, Alpes, Pyrénées, Centre. En France, une enquête nationale réalisée dans les écoles en 1986 a rapporté une prévalence globale de 16,7 % avec d'importantes disparités selon les régions.
 - **Goitre sporadique** : par définition, moins de 10 % de la population considérée est atteinte, surtout de sexe féminin. Ces goitres ont un caractère familial très fréquent.

2.3 Classification

2.3.1 Clinique

L'OMS, en 1974, a proposé la classification clinique suivante, approximative mais utile pour les enquêtes épidémiologiques :

- Stade 0-A : pas de goitre
- Stade 0-B : goitre uniquement palpable, non visible le cou en hyperextension
- Stade I : goitre palpable et visible seulement en hyperextension
- Stade II : goitre visible le cou en position normale
- Stade III : très gros goitre visible à distance.

2.3.2 Anatomopathologique

La formation d'un goitre peut parcourir plusieurs stades ou en rester à l'un d'entre eux. Par ordre théorique d'apparition :

1. *Goitre diffus*, de structure homogène, pouvant être réversible
 - *parenchymateux*, surtout rencontré chez l'enfant : multiplication des vésicules contenant peu ou pas de colloïde.
 - *colloïde*, avec vésicules de grande dimension remplies de colloïde.
2. *Goitre nodulaire*, constitué après plusieurs années d'évolution, non réversible
 - *goitre nodulaire hyperplasique*, avec multiples micro-nodules (moins de 1cm)
 - *goitre nodulaire parenchymateux*, avec nodules allant de quelques mm à plusieurs cm par prolifération des cellules vésiculaires, entourés d'une capsule fibreuse.
 - *goitre nodulaire colloïde* : multiples nodules non encapsulés, mal limités.

Ces goitres nodulaires sont le siège de remaniements secondaires :

- hémorragies,
- nécrose avec aspects pseudo kystiques
- macro-calcifications dont la présence témoigne du caractère ancien du goitre

2.4 Etiologie, physiopathologie

2.4.1 Goitrogénèse

Toute situation réalisant une entrave au fonctionnement normal de la thyroïde peut entraîner une hypertrophie compensatrice de la glande :

- *La stimulation par la TSH* est le premier facteur invoqué. Néanmoins, il n'existe pas toujours de corrélation entre le taux de TSH et le volume de la glande, et des goitres peuvent continuer à progresser malgré l'administration d'hormones thyroïdiennes qui freinent la TSH.
- *D'autres facteurs de croissance* sont donc possiblement impliqués : EGF ; IGF 1 ; interleukine 1 ; anticorps stimulant le récepteur de la TSH (TGI : Thyroid Growth Immunoglobulins,

dont l'existence est actuellement contestée) ; mutations du R-TSH, possibles, non démontrées à l'heure actuelle.

- Enfin, la tendance naturelle de la thyroïde normale est d'évoluer vers la dystrophie : au sein d'un même follicule thyroïdien, certaines cellules ont un pouvoir de replication plus important que d'autres. Si ces cellules ont un équipement important en enzymes elles vont produire des nodules « chauds », sinon des nodules « froids »

2.4.2 Facteurs goitrogènes

1. *Carence iodée*

C'est la première cause de *goitre endémique*. Dans les zones de grande endémie goitreuse, l'iodurie des 24 h est effondrée et la supplémentation en iode diminue l'incidence du goitre. Dans les régions où elle est $> 100 \mu\text{g}/24\text{h}$, la prévalence du goitre est faible.

2. *Substances goitrogènes alimentaires*

Dues à des *thiocyanates*, qui inhibent la captation de l'iode, son organification et le couplage des iodothyrosines :

- végétaux du genre brassicacées : choux, navet, rutabaga, crucifères nourrissant les vaches (épidémies de goitres en Finlande dues au lait)
- manioc, soja, millet, sorgho (qui nourrissent les populations exposées de plus à une grande carence iodée)
- lentilles, oignons, ail
- eau de boisson, pouvant contenir des substances polluantes antithyroïdiennes : résorcinol, phtalates, disulfides organiques.

3. *Médicaments*

- antithyroïdiens de synthèse,
- lithium,
- (OP'DDD, Résorcine, PAS)

4. *Troubles incomplets de l'hormonosynthèse par déficit enzymatique*

5. *Facteurs génétiques*

- concordance entre vrais jumeaux : 40 %
- par troubles de l'hormonosynthèse dus à des mutations génomiques (pendrine, NIS, thyroglobuline) qui n'entraînent pas toujours une insuffisance thyroïdienne associée.

6. *Physiologiques*

Un goitre est fréquent dans des périodes où le besoin en synthèse d'hormones thyroïdiennes est augmenté :

- puberté
- grossesse, allaitement (ceci explique peut-être en partie la prépondérance féminine de l'affection).

2.5 Exploration d'un goitre

NB : Le caractère « simple » d'un goitre n'est pas évident d'emblée : ce diagnostic ne sera porté qu'après élimination des autres causes de goitre).

2.5.1 Clinique

2.5.1.1 Interrogatoire

- Région d'origine
- Antécédents familiaux
- Circonstances d'apparition (grossesse)
- Prise de médicaments
- Signes de compression (cf infra), de dysthyroïdie

2.5.1.2 Examen local

- Tuméfaction cervicale antérieure *ascensionnant avec la déglutition*
- Limites du goitre, surtout par rapport à la fourchette sternale (plongeant ?)
- Goitre homogène ou nodulaire, caractère des nodules
- Consistance : ferme, élastique, dur
- Sensibilité
- Mobilité
- Taille approximative par mesure du périmètre cervical
- Caractère vasculaire (souffle) ou non

2.5.1.3 Examen régional

- Recherche d'adénopathies cervicales
- Recherche de **signes de compression** :
 - Dyspnée inspiratoire (wheezing)
 - Dysphagie
 - Dysphonie : voix bitonale par atteinte récurrentielle
 - Turgescence jugulaire
 - Exceptionnellement : œdème en pèlerine par compression cave, syndrome de Claude Bernard Horner par compression sympathique.

2.5.1.4 Examen général

- Recherche de signes d'hyper ou d'hypothyroïdie

2.5.2 Examens complémentaires

Ils sont loin d'être tous nécessaires. En pratique, devant un goitre d'allure « simple », on demande :

- un dosage de TSH pour s'assurer de l'euthyroïdie
- éventuellement une recherche d'anticorps antithyroïdiens
- une échographie

Les autres examens sont demandés selon l'orientation clinique ou le résultat des examens précédents

2.5.2.1 Dosages

- **TSH.** En cas d'anomalie, on complète le bilan par une mesure de la T4 libre pour préciser le degré d'hyper ou d'hypothyroïdie
- **Recherche d'anticorps** anti TPO et anti thyroglobuline : la thyroïdite de HASHIMOTO se manifeste typiquement par un goitre ferme, ligneux, avec hypothyroïdie, mais l'euthyroïdie est possible, voire l'hyperthyroïdie.
- **VS** en cas de goitre douloureux avec fièvre (thyroïdite ?)
- Iodurie des 24 h : examen sans intérêt à titre individuel sauf pour rechercher une hyperthyroïdie induite par l'iode, il est utile dans les enquêtes épidémiologiques.
- Thyroglobuline : sans intérêt (son taux est proportionnel à la taille du goitre et à son activité).

2.5.2.2 Echographie thyroïdienne

- Toujours utile
- Elle précise :
 - Le volume du goitre
 - Son caractère nodulaire ou homogène
 - Le contenu d'éventuels nodules (liquidiens, tissulaires)
 - L'existence d'adénopathies non décelées cliniquement
 - Et sert d'examen de référence pour la surveillance

2.5.2.3 Radiographie cervicale, radiographie de thorax de face, transit œsophagien

- En cas de goitre volumineux ou plongeant : recherche d'une déviation et/ou d'une compression de la trachée, de l'œsophage ; limite inférieure du goitre dans le médiastin.

2.5.2.4 Scanner ou IRM cervico-médiastinal

- Seulement en cas de gros goitre plongeant, à la recherche de compression

2.5.2.5 Scintigraphie (^{123}I ou ^{99}Tc)

- Utile seulement en cas de :
 - Hyperthyroïdie : fixation diffuse (Basedow) ou fixation exclusive au niveau d'un (adénome toxique) ou plusieurs (goitre multi-nodulaire toxique) nodules.
 - Nodules tissulaires à l'échographie : repérage des nodules chauds et froids, ces derniers devant être particulièrement surveillés.

2.5.2.6 Ponction à l'aiguille fine

- Pour évacuer un kyste
- Pour faire une analyse cytologique d'un nodule froid

2.6 Complications

2.6.1 Dysthyroïdies

2.6.1.1 Hyperthyroïdie

- Basedowienne : elle peut survenir sur goitre préexistant. Dans ce cas, il existe une fixation diffuse en scintigraphie, une présence de TBII (Thyrotropin Binding Inhibiting Immunoglobulin). (Voir ce chapitre).
- Le plus souvent, *goitre multi-nodulaire toxique*, l'autonomisation des nodules les plus actifs pouvant se produire sous l'effet d'une surcharge importante en iode.

2.6.1.2 Hypothyroïdie

- Rare, elle peut se rencontrer dans des goitres très anciens, remaniés
- ou être due à un thyroïdite de Hashimoto associée
- L'hypothyroïdie souvent associée au goitre endémique est due, non au goitre lui-même, mais à la carence sévère en iode.

2.6.2 Cancer

- Il ne semble pas que les cancers soient plus fréquents en cas de goitre, mais ils ne sont pas non plus moins fréquents que sur thyroïde saine : il faut se méfier d'un nodule froid qui augmente de volume (cytoponction). Parfois le diagnostic est évident devant un goitre dur, fixé, compressif (cancer anaplasique).

2.6.3 Inflammation (Strumite)

- Sur goitre ancien, dans un contexte fébrile, goitre augmentant rapidement de volume, douloureux, avec syndrome inflammatoire biologique.

2.6.4 Compression

- D'installation insidieuse
- En cas de goitre plongeant surtout
- Signes décrits plus haut

2.7 Traitement

2.7.1 Goitre sporadique

2.7.1.1 Traitement médical

Il peut être efficace dans les goitres hyperplasiques récents
Il a peu de chance de l'être dans les goitres nodulaires anciens

- *Hormone thyroïdienne*
 - T4 à dose freinatrice (2,5 µg/kg), permettant d'obtenir une diminution de la TSH

- Mais ces doses posent des problèmes de tolérance
- *Iode*
 - L'iodure de potassium (KI) est très utilisé dans les pays de l'Est, pas en France
 - Il semble que le traitement associant T4 et KI soit le plus efficace (études en cours)

2.7.1.2 Traitement chirurgical

- Il s'agit d'une thyroïdectomie bilatérale, la plus totale possible car il existe un risque de récurrence si la thyroïdectomie n'a pas été assez large.
- Pour des raisons esthétiques
- En cas de goitre compressif
- En cas de goitre plongeant déviant la trachée, même non compressif, il est préférable de ne pas trop attendre pour proposer l'intervention (risque de trachéomalacie irréversible)

Le traitement chirurgical est habituellement suivi d'une hormonothérapie :

- de substitution si la thyroïde restante n'est pas suffisante,
- ou de principe à visée freinatrice, bien que son action sur la prévention des récurrences n'ait pas été prouvée.

2.7.1.3 Traitement par Iode 131

- Exceptionnellement indiqué en cas de goitre simple
- Il peut obtenir une diminution partielle de volume chez des patients porteurs de gros goitres inopérables.

2.7.2 Goitre endémique

Le traitement prophylactique dans les régions d'endémie goitreuse est l'apport d'iode :

- Sel iodé. En France, la quantité d'iode apportée par le sel de cuisine n'est pas suffisante pour assurer la prophylaxie. Elle l'a été en Suisse et aux USA.
- Iodation de l'eau et du pain (pain industriel, USA)
- Campagnes d'administration d'huile iodée (IM ou PO), de longue durée d'action, dans les régions en voie de développement. Elles ont montré leur efficacité dans la prévention du goitre et du crétinisme endémique. Les populations particulièrement ciblées sont les femmes enceintes et les enfants.

2.7.3 Goitres « non simples »

Thyroïdites, dysthyroïdies, cancers : voir les chapitres correspondants.

Chapitre 3

Nodules thyroïdiens : les cancers (240)

Auteur : F. Duron 2006

Les cancers de la thyroïde exprimés sont relativement peu fréquents : 1 % de tous les cancers, 0,5 % des décès par cancer, incidence : 4/100.000 habitants/an (alors que les micro-cancers occultes sont beaucoup plus fréquents comme le montrent les autopsies : jusqu'à 35 % dans une série). La possibilité de cancer vient pourtant à l'esprit de tout médecin confronté à un goitre et encore plus à un nodule thyroïdien : il n'existe pas encore de moyen de l'éliminer avec une certitude complète en l'absence d'examen histologique.

Les cancers thyroïdiens posent des problèmes diagnostiques et pronostiques très différents selon qu'ils se présentent comme un nodule isolé ou une masse cervicale manifestement néoplasique. Leurs aspects cliniques, leur pronostic, dépendent avant tout de leur type histologique.

Seront envisagés :

1. Les différentes variétés histologiques des cancers thyroïdiens, leurs facteurs étiologiques, leurs particularités anatomiques, cliniques, et évolutives.
2. Partant de ces notions, les éléments du diagnostic et du traitement.

3.1 Variétés histologiques des cancers thyroïdiens et physiopathologie

3.1.1 Classification

Classification OMS 1988 et selon différenciation.

Par ordre de fréquence décroissant :

A. *Tumeurs épithéliales*

1. *Dérivées des cellules vésiculaires*

- Cancer papillaire 70 %
- Cancer vésiculaire 20 %
- Cancer anaplasique < 10 %

2. *Dérivées des cellules C* : 5 à 10 %

- Cancer médullaire à stroma amyloïde (cancer à cellules C)

B. *Tumeurs non épithéliales*, exceptionnelles

- Sarcomes, lymphomes, métastases.

3.1.2 Facteurs étiologiques

3.1.2.1 Environnement iodé

- Le cancer papillaire est plus fréquent dans les régions où la saturation iodée est importante
- A l'inverse, le cancer vésiculaire est plus fréquent dans les zones de carence iodée et d'endémie goitreuse (rôle possible de la TSH).

3.1.2.2 Irradiation cervicale

Les irradiations cervicales externes effectuées dans l'enfance ou l'adolescence jouent un rôle favorisant considérable dans la survenue de nodules thyroïdiens et de cancers thyroïdiens différenciés : aux USA, 5 % des enfants ayant eu un tel traitement développent un cancer dans les suites. Le rôle favorisant des catastrophes nucléaires induisant des irradiations massives de la thyroïde est également certain.

En revanche, le rôle d'une irradiation interne par ^{131}I pour maladie de Basedow *n'a jamais été prouvé*.

3.1.2.3 TSH et Pathologie thyroïdienne

Les cancers thyroïdiens différenciés dérivés des cellules vésiculaires sont TSH dépendants. Cela explique l'augmentation de la prévalence du cancer dans les zones d'endémie goitreuse.

Une relation positive existe également entre le cancer, les goitres dystrophiques et la maladie de Basedow (rôle possible des TSI).

La thyroïdite de Hashimoto favorise la survenue de *lymphomes*.

3.1.2.4 Mutations

- De nombreuses mutations somatiques ont été trouvées dans les cancers thyroïdiens différenciés, mais aussi dans des adénomes bénins : protéines ras, ret, $G_s\alpha$ et $G_i\alpha$, récepteur de la TSH etc, mais la ou les mutations responsables de la formation des cancers thyroïdiens banaux

- n'ont pas encore été identifiées.
- Dans les nombreux cancers thyroïdiens de l'enfant apparus après une irradiation massive (cas de Tchernobyl) il a été trouvé un réarrangement du proto-oncogène Ret.
- Dans les cancers anaplasiques (mais non les K différenciés), qui dérivent de cancers vésiculaires passés inaperçus, il existe une très haute prévalence de mutation du gène suppresseur de tumeurs p53.
- Les formes familiales de cancer médullaire, isolé ou s'intégrant dans le cadre des Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 2 (NEM 2), sont dues à des mutations germinales du proto-oncogène Ret situé dans la région centromérique du chromosome 10 et la recherche de ces mutations est systématiquement réalisée devant tout cancer médullaire et en cas de positivité chez l'index, est indispensable à l'enquête familiale.

3.1.2.5 Facteurs génétiques

- 30 % des *cancers médullaires* de la thyroïde sont génétiquement transmis et la découverte d'un tel cancer impose la recherche d'une mutation Ret et une enquête familiale.
- Pour les *cancers dérivés des cellules vésiculaires*, l'influence génétique est beaucoup moins forte mais existe et des familles atteintes de cancer papillaire (et de nodules bénins) ont été décrites. La recherche du ou des gènes de susceptibilité est en cours.
- Les cancers papillaires s'intègrent au cadre de certaines maladies génétiques telle la polyadénomatoase familiale (syndrome de GARDNER par mutation du gène suppresseur de tumeur APC).

3.1.3 Particularités anatomiques, cliniques et évolutives

3.1.3.1 Cancers thyroïdiens différenciés dérivés des cellules vésiculaires

a. *Cancers papillaires*

- Ce sont les plus fréquents des cancers thyroïdiens (environ 70 %)
- La lésion histologique fondamentale est la végétation papillaire, avec micro-calcifications fréquentes
- Ces cancers sont volontiers multi-centriques. Leur croissance est lente.
- Leur drainage est surtout lymphatique et les métastases ganglionnaires sont fréquentes. Les métastases systémiques sont plus rares (poumon, os).
- Ils sont souvent très différenciés et un ganglion envahi peut passer pour une « thyroïde aberrante »
- Il touchent surtout les sujets d'âge moyen (médiane : 45 ans) mais peuvent se voir chez l'enfant ou le sujet âgé. Ils sont deux à trois plus fréquents chez les femmes que chez les hommes.
- Leur pronostic est bon, surtout chez le sujet **jeune** (plus de 95 % de survie à 20 ans).

b. *Cancers vésiculaires*

- Ils représentent 10 à 40 % des cancers thyroïdiens selon les séries, plus fréquents dans les zones de carence iodée.
 - Ils touchent surtout la femme, à un âge plus avancé que le cancer papillaire (après 50 ans).
 - Les formes très différenciées correspondent à une prolifération de vésicules parfois très semblables à celles du tissu thyroïdien normal. Le diagnostic cytologique est quasi impossible et repose sur des signes d'invasion et d'effraction de la capsule, la présence d'embols vasculaires. Les cancers à cellules de Hürthle (à cellules oxyphiles, ou oncocytes) sont des variantes du cancer vésiculaire.
 - Les métastases se font surtout par voie hématogène : poumon et os et sont fréquentes (5 à 40 %) et parfois présentes dès le diagnostic.
 - Leur pronostic est moins bon que celui du cancer papillaire (80 % de survie à 20 ans)
- c. *Classification TNM et stades pronostiques des cancers différenciés*
 Une nouvelle classification TNM et en stades de gravité croissante a été proposée en 2002. Elle figure ci-après¹ :

Classification TNM des cancers thyroïdiens différenciés

6^{ème} classification de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (2002)

<i>(T) TUMEUR</i>	<i>(N) ADENOPATHIES</i>	<i>(M) METASTASES</i>
TX non évalué	NX non évalué	MX non évalué
T1 tumeur < 2cm ne dépassant pas la capsule de la thyroïde	N0 absence	M0 absence
T2 tumeur de 2 à 4 cm ne dépassant pas le capsule de la thyroïde	N1a adénopathies cervicales homolatérales	M1 présence
T4a invasion locale tissu sous cutané, ou trachée, œsophage, récurrent, larynx	N1b adénopathies bilatérales ou contro latérales, ou médiastinales	
T4b atteinte prévertébrale ou carotide ou vx du médiastin supérieur		

1. DOBERT N et al. Thyroid 2004 ; 14 : 65.

Stade TNM cancers thyroïdiens différenciés vésiculaires ou papillaires

STADE	< 45 ans	> 45 ans
I	Tout T, tout N, M0	T1, N0, M0
II	Tout T, tout N, M1	T2, N0, M0
III	-	T1 ou T2, N1a, M0 T3, N0 ou N1a, M0
IVA	-	T1 à T3, N1b, M0 T4a, N0 à N1b, M0
IVB	-	T4b, tout N, M0
IVC	-	Tout T, tout N, M1

On peut remarquer que **l'élément pronostic principal est l'âge du patient**. Le pronostic est excellent quand il est jeune, même en cas d'adénopathies métastatiques (stade I : environ 95 % à 10 ans) et moins bon lorsqu'il est plus âgé. Néanmoins des survies prolongées peuvent être obtenues même à des stades avancés.

3.1.3.2 Cancers anaplasiques

- Ils représentent moins de 10 % des cancers thyroïdiens et atteignent surtout la femme âgée (plus de 70 ans).
- Ils sont secondaires à la dédifférenciation de cancers vésiculaires passés inaperçus.
- Ils sont rapidement très volumineux et invasifs, sans capsule. Ils sont constitués de cellules géantes, ou de petites cellules (pouvant prêter à confusion avec un lymphome).
- Ils se présentent comme une masse cervicale, dure, fixée, augmentant rapidement de volume, compressive.
- Leur pronostic est très mauvais, à court terme.

3.1.3.3 Cancers Médullaires de la Thyroïde (CMT) (ou cancers à stroma amyloïde)

- Ils représentent 5 à 10 % des cancers thyroïdiens.
- Ils dérivent des cellules para-folliculaires de la thyroïde (cellules C), produisant la calcitonine et sont capables de sécréter cette hormone : il s'agit donc de cancers différenciés. Le dosage de la calcitonine basale ou après stimulation par la pentagastrine en permet le diagnostic biologique. L'Antigène Carcino Embryonnaire (ACE) est également élevé lorsque la calcitonine de base est élevée.
- Ils se présentent sous deux formes :
 - Sporadique : aucune mutation germinale n'est trouvée.
 - Familiale (30 %), transmise sur le mode autosomique dominant par mutation du proto

oncogène Ret. *La découverte d'un CMT impose une enquête familiale* (recherche mutationnelle par biologie moléculaire si le cas index est porteur de la mutation et dosages de calcitonine sous stimulation par la pentagastrine.),

- Ils s'associent parfois dans les formes familiales à d'autres affections des cellules dérivées de la crête neurale (Néoplasies Endocriniennes Multiples= NEM, dues à des mutations particulières de Re : NEM 2a ou syndrome de Sipple, comportant CMT, phéochromocytome volontiers bilatéral, hyperparathyroïdie ; NEM 2b, rare et très grave, associant au CMT un phéochromocytome, un aspect marfanoïde et de névromes sous muqueux (syndrome de Gorlin)
- Les circonstances diagnostiques et le pronostic sont différents selon qu'il s'agit :
 - De la découverte du cancer occulte lors d'une enquête familiale chez un membre de la famille d'un sujet atteint, par recherche mutationnelle et par dosage de la calcitonine sous pentagastrine : le pronostic est excellent après thyroïdectomie totale.
 - De la découverte de ce cancer lors du bilan et/ou du traitement d'un nodule thyroïdien. Peuvent attirer l'attention et faire demander un dosage de calcitonine et d'ACE (certains le font systématiquement) : une diarrhée motrice, des flushes, le caractère sensible du nodule et sa situation médio-lobaire. Le pronostic dépend du degré d'extension. Après la thyroïdectomie, le dosage de calcitonine de base et sous pentagastrine permet de dépister des métastases.
 - De la découverte du cancer à l'occasion de métastases : le pronostic est habituellement mauvais.

3.2 Diagnostic et principes du traitement

Les problèmes diagnostiques et thérapeutiques sont très différents selon qu'il s'agit

- D'un nodule thyroïdien d'apparence isolé : aspect le plus fréquent des cancers différenciés.
- D'une masse thyroïdienne invasive.
- De métastases révélatrices.

3.2.1 Nodule thyroïdien d'apparence isolé

C'est la présentation clinique la plus fréquente des cancers différenciés, mais des nodules palpables et dans la grande majorité des cas bénins sont présents chez 4 à 7 % de la population et seulement environ 5 % de ces nodules sont des cancers.

3.2.1.1 Anamnèse

- Age et sexe : des nodules découverts aux âges extrêmes de la vie sont suspects, surtout chez l'homme.
- Circonstances de découverte : souvent examen systématique.

- Antécédents personnels (*irradiations cervicales ?*) et familiaux (cas des cancers médullaires et polypose colique familiale qui peut être associée à un cancer thyroïdien).
- Ancienneté et mode évolutif du nodule : *un nodule récent, de taille croissante, est a priori suspect.*
- Diarrhée motrice ? (évoque un cancer médullaire)

3.2.1.2 Examen clinique

- Il recherche, pour les éliminer, des signes de thyrotoxicose.
- Il précise le siège, taille, consistance, mobilité, sensibilité du nodule. Un nodule *dur, de consistance pierreuse, fixé, de limites irrégulières est très suspect.* Un nodule sensible peut être un kyste mais aussi un cancer médullaire.
- Il recherche la présence éventuelle d'autres nodules.
- Il recherche très soigneusement *des adénopathies cervicales* : leur présence est en faveur du cancer.
- La recherche de signes de compression : voix bitonale, dysphagie, gêne respiratoire est habituellement négative.
- Enfin il faut faire un examen général : hépatomégalie ? douleurs osseuses ?

Les conclusions de cet examen clinique ne peuvent être formelles : certains nodules sont manifestement inquiétants, mais un nodule ancien, stable, mobile, non dur, peut aussi être un cancer

3.2.1.3 Examens complémentaires

- *Echographie* : un cancer est typiquement tissulaire, hypoéchogène, mal limité, porteur de micro-calcifications, avec vascularisation interne. Il peut aussi s'être nécrosé et se présenter comme un pseudo kyste plus ou moins régulier, plus ou moins vide d'écho. Les nodules hyper-échogènes sont exceptionnellement des cancers.
- *Scintigraphie thyroïdienne* (au Technetium 99 ou à l'iode 123) : est moins demandée qu'auparavant. Les nodules tissulaires à l'écho et froids ou hypofixants en scintigraphie sont des cancers dans 5 à 10 % des cas (mauvaise spécificité). En revanche, les nodules « chauds » sont exceptionnellement cancéreux, et cet examen reste intéressant lorsque la TSH est dans les valeurs basses de la normale, à la recherche d'un nodule de ce type.
- **La cyto-ponction du nodule à l'aiguille fine (avec ou sans échoguidage) est devenue un examen de premier plan**, qui supprime la scintigraphie dans l'exploration des nodules thyroïdiens : examen simple, peu douloureux, effectué en ambulatoire, il permet un diagnostic de bénignité ou de malignité dans environ 90 % des cas, dans des mains entraînées. Néanmoins l'interprétation des lames est difficile (environ 15 % de prélèvements inadéquats) et même pour les meilleures équipes il reste une proportion de faux positifs et de faux négatifs (environ 5 % des prélèvements interprétables).
- *Le dosage de la TSH* permet d'éliminer une hyperthyroïdie. Celui de la thyroglobuline est sans intérêt en pré-opératoire. En revanche, le dosage de *calcitonine* permet avec quasi certitude de faire le diagnostic de cancer médullaire de la thyroïde et doit être demandé lorsqu'on suspecte cette affection. Certains préconisent sa pratique systématique devant tout nodule thyroïdien, mais il se pose alors le problème du rapport coût/efficacité, les CMT étant rares. En

revanche cet examen doit être fait si l'on a décidé d'opérer le patient (tactique chirurgicale différente).

- *L'examen histologique extemporané* est en définitive le seul moyen de porter avec certitude le diagnostic de cancer thyroïdien. Il est parfois d'interprétation difficile : dans quelques cas, la certitude ne sera apportée que par l'histologie définitive après mise en évidence d'invasion capsulaire et d'embols vasculaires.

3.2.1.4 Diagnostic différentiel

1. *Entre kyste et cancer* : le kyste thyroïdien est d'apparition brutale, souvent en période pré-menstruelle. Il est tendu, douloureux. L'échographie montre une lésion aux parois régulières, entièrement vide d'écho avec renforcement postérieur. La ponction ramène un liquide clair, citrin et affaisse complètement le kyste comme le montre l'échographie. Si la ponction ramène un liquide hémorragique ou si le kyste ne s'affaisse pas totalement, on ne peut trancher avant l'histologie.
2. *Entre adénome non sécrétant et cancer* : les nuances cliniques sont insuffisantes au diagnostic. Le nodule est (presque) certainement bénin s'il est hyperfixant en scintigraphie. S'il est froid, hypofixant, ou isofixant, la cytologie prend une place de plus en plus importante : en l'absence de signes cliniques inquiétant, un nodule froid de petite taille (< 3cm), bénin à la cytoponction peut être simplement surveillé par échographie. Au moindre doute cytologique, l'intervention chirurgicale est évidemment nécessaire
3. *Entre adénome toxique et cancer* : le diagnostic, facile, d'adénome toxique est fait par l'examen clinique (signes de thyrotoxicose), la biologie (diminution de la TSH), la scintigraphie (fixation exclusive de l'isotope au niveau du nodule).

3.2.1.5 Traitement des cancers thyroïdiens différenciés

1. Traitement chirurgical

Pour les lésions supérieures à 20 mm, l'accord est quasi unanime sur la nécessité de pratiquer une thyroïdectomie totale qui permet une meilleure surveillance ultérieure (scintigraphie et dosage de thyroglobuline). Elle s'accompagne d'un curage récurrentiel systématique et d'un examen histologique extemporané des chaînes ganglionnaires jugulo-carotidiennes homolatérales, avec curage en cas d'envahissement

Pour les micro-cancer mesurant moins de 10 mm une lobo-isthmectomie suffit, sauf lorsqu'ils sont pluri-focaux et/ou invasifs ou de type histologique agressif.

Entre 10 et 20 mm, la discussion est ouverte...

2. Radiothérapie métabolique par I 131

- Elle est systématique en cas de macrocancer pour la grande majorité des équipes
- 3,7 GBq (= 100 mCu) sont administrés 4 à 6 semaines après l'intervention, *avant la mise en route du traitement substitutif* : La TSH endogène doit en effet monter pour permettre une bonne captation de l'isotope. La TSH recombinante (THYROGEN*), dont l'utilisation est encore discutée pour ce premier traitement, devrait permettre d'éviter l'attente.
- Elle complète la chirurgie en *détruisant les résidus thyroïdiens persistants* malgré une thyroïdectomie apparemment totale, et permet de réaliser une *scintigraphie corps entier*

pour dépister des métastases

Cas particulier des cancers médullaires

La découverte d'un cancer médullaire de la thyroïde impose la thyroïdectomie totale extracapsulaire, après un bilan d'extension et un bilan hormonal (recherchant en particulier un phéochromocytome). Le curage ganglionnaire central bilatéral et jugulo-carotidien homolatéral est systématique. Lorsqu'il s'agit d'une forme familiale, le curage doit être bilatéral (consensus). L'hormonothérapie thyroïdienne est instituée en post-opératoire immédiat à dose uniquement substitutive. La radiothérapie métabolique par Iode 131 n'a aucun intérêt dans cette situation.

3.2.1.6 Surveillance

1. *Post-opératoire*

- Calcémie, examen ORL (recherche d'hypoparathyroïdie ou paralysie récurrentielle iatrogènes)
- 4 à 6 semaines après, administration thérapeutique d'Iode 131 et scintigraphie corps entier pour éradiquer les résidus thyroïdiens et dépister d'éventuelles métastases fixant l'iode (cf plus haut)

2. *A distance (schéma)*

- Surveillance clinique et dosages de TSH, T4 et T3 libres tous les 6 mois puis tous les ans.
- Dosage de la *thyroglobuline* (qui peut être faussé par l'existence d'anticorps anti Tg : test d'interférence à faire systématiquement) tous les 6 mois puis tous les ans : après thyroïdectomie totale, elle doit être effondrée. La persistance ou la réapparition de taux détectables de thyroglobuline est en faveur de métastases ou de la repousse de tissu thyroïdien. Le dosage de thyroglobuline est plus sensible lorsqu'il est effectué en « défreinage », c'est à dire sous stimulation par la TSH endogène après 1 mois d'arrêt du traitement par T4, ou sous TSH recombinante.
- La scintigraphie systématique de détection corps entier à l'Iode 131 est moins utilisée. La plupart des équipes utilisent maintenant le dosage de Tg sous THYROGEN, puis l'administration d'iode 131 à dose thérapeutique d'emblée si la Tg est anormale.

3. *Cas des cancers médullaires*

Tant pour la surveillance immédiate que pour la surveillance au long cours, le dosage de calcitonine de base et sous stimulation par la pentagastrine est un élément essentiel. Si la calcitonine est indétectable sous stimulation, les chances de guérison sont importantes, mais une surveillance doit être établie par le test à la pentagastrine tous les ans ou deux ans au moins pendant 10 ans (consensus). Si la calcitonine reste détectable ou s'élève sous stimulation, il y a des reliquats tumoraux, une récurrence ou des métastases.

3.2.2 Masse thyroïdienne invasive

3.2.2.1 Interrogatoire

- Notion de masse d'apparition récente ou de goitre ancien ayant rapidement augmenté de volume
- Signes de compression : dyspnée, dysphagie, modification de la voix, turgescence jugulaire

3.2.2.2 Examen clinique

- Le diagnostic de cancer est souvent évident cliniquement devant un goitre très dur, inhomogène, fixé, non mobile avec la déglutition, compressif.
- Recherche d'adénopathies
- Recherche de métastases.

3.2.2.3 Examens complémentaires

- Radiographies du cou avec index baryté, échographie, scanner cervical et du médiastin supérieur à la recherche d'une compression et d'un envahissement des organes de voisinage
- Radiographies du thorax et scanner thoracique (ou IRM) : goitre plongeant, adénopathies médiastinales, métastases pleurales ou pulmonaires.
- La scintigraphie montrant de larges plages froides est à peine nécessaire.
- La cytoponction confirme la malignité.

3.2.2.4 Traitement

- Cancer *différencié* invasif = exérèse aussi large que possible avec curage ganglionnaire, puis irradiation par ¹³¹I afin de détruire les résidus thyroïdiens et d'éventuelles métastases. Les cures d'IRA doivent être répétées tant que les métastases fixent l'iode et que la tolérance hématologique le permet. Le pronostic n'est pas désespéré dans ces formes différenciées et l'évolution peut être longue.
- Cancer *anaplasique* = le pronostic est catastrophique quelle que soit l'attitude thérapeutique, radiothérapie externe palliative ou chirurgie d'exérèse (qui peut rarement être complète) suivie de radiothérapie. La chimiothérapie est inefficace.

3.2.3 Métastases révélatrices

Un cancer thyroïdien peut être découvert à l'occasion de métastases pulmonaires et osseuses. Il peut ne pas être palpable et être détecté seulement par l'échographie

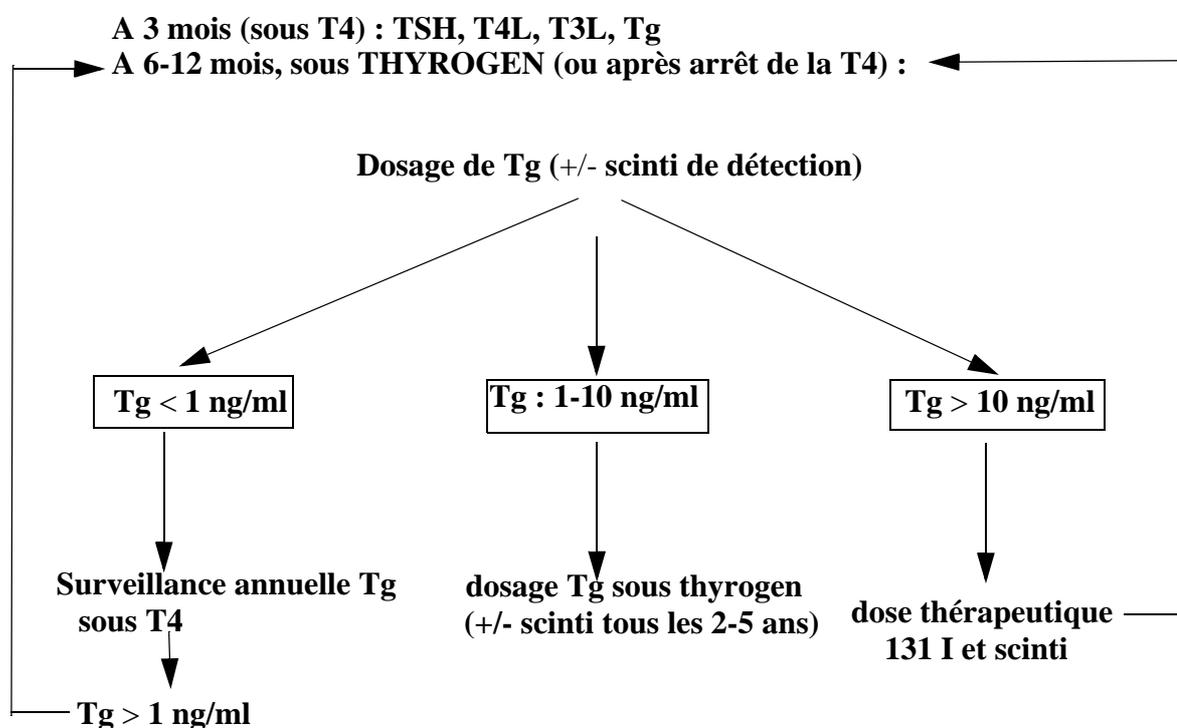
Il peut être révélé par des métastases ganglionnaires. La présence de tissu thyroïdien dans le ganglion signe le cancer et son origine.

Attitude pratique : thyroïdectomie totale, ablation chirurgicale des métastases accessibles et éventuellement radiothérapie externe, puis, en cas de cancer différencié, traitement des métastases par l'Iode 131.

3.2.4 Traitement et suivi des cancers thyroïdiens différenciés

THYROIDECTOMIE TOTALE +/- CURAGE
 TOTALISATION PAR 131I
 TRAITEMENT PAR T4 A DOSE FREINATRICE

Surveillance : tous les 6 mois pendant les 2 1^{ères} années, puis tous les ans (+si métastases) durant toute la vie



Chapitre 4

Nodules thyroïdiens : conduite à tenir (240)

Auteur : F. Duron 2001, mise à jour 2006

4.1 Introduction

- Affection fréquente : les nodules palpables atteignent 4 à 7 % de la population. Les nodules infracliniques dépistés par échographie ou autopsie sont encore plus fréquents (50 % à 50 ans...).
- Ils sont d'origine monoclonale, donc dus à une mutation d'un seul type cellulaire (mutation de l'oncogène ras dans pratiquement tous les cas, puis autres mutations pouvant conduire à la malignité)

Dans la grande majorité des cas (90 à 95 %) ils sont bénins, mais

- La nature d'un nodule tissulaire à l'échographie et hypofixant en scintigraphie ne peut être actuellement certaine malgré les progrès apportés par la cytoponction à l'aiguille fine qui permet de mieux cibler les indications et d'opérer de moins en moins de nodules bénins.

4.2 Clinique

Interrogatoire

- Circonstances de découverte : fortuite le plus souvent, ou gêne cervicale parfois brutale.
- ATCD personnels (irradiations cervicales ?) et familiaux (cancer, dystrophie thyroïdienne).
- Ancienneté du nodule, mode évolutif
- Recherche de signes de compression (rares), de thyroxicose, de diarrhée (évoque un

CMT).

Examen

- Local : taille, consistance, régularité, sensibilité, limites, mobilité du nodule, recherche d'autres nodules.
- Régional : recherche++ d'adénopathies.
- Général : signes de thyrotoxicose ? douleurs osseuses ?

Au terme de l'examen clinique : recueil de signes d'orientation :

- Rassurants a priori : signes de thyrotoxicose, orientant vers un adénome toxique ; nodule bien rond, rénitent, sensible, apparu brutalement : il s'agit probablement d'un kyste. Contrairement à l'opinion ancienne, la découverte d'autres nodules n'est pas forcément un élément rassurant.
- Inquiétants a priori :
 - très forte suspicion : **nodule dur, irrégulier, fixé** ; présence **d'adénopathies cervicales, antécédents personnels d'irradiation cervicale, antécédents familiaux de cancer médullaire surtout, ou de cancer papillaire**
 - suspicion moins forte : âges extrêmes de la vie ; sexe masculin (les cancers sont plus fréquents chez les femmes, mais la proportion de cancers parmi les nodules de l'homme est plus forte) ; nodule d'apparition récente ou ayant augmenté rapidement de volume ; taille du nodule supérieure à 3 cm.

Cependant rien n'est formel et un nodule d'allure banale peut être un cancer.

4.3 Examens complémentaires

Dosages

- **TSH** +++ dans tous les cas à la recherche d'une thyrotoxicose infraclinique
- Calcitonine (CT) si l'on suspecte un CMT.
- Dosage de CT systématique pour certains mais les CMT sont rares et il se pose le problème du rapport coût/efficacité. Dosage de CT cependant recommandé si :
 - situation du nodule à l'union 1/3 sup-1/3 moyen du lobe
 - nodule sensible, diarrhée
 - et dans tous les cas en pré-opératoire

Echographie

nature solide, liquide ou mixte de la lésion ; nodule unique ou multiples ; échogénicité, vascularisation, taille, limites du nodule, calcifications, ganglions. Les cancers se présentent surtout comme des nodules hypoéchogènes, irréguliers, avec microcalcifications, très vascularisés en leur sein, mais rien de formel. Les nodules hyperéchogènes sont exceptionnellement des cancers. Examen de référence permettant de suivre l'évolution s'il n'y a pas de décision opératoire

Ponction évacuatrice

en cas de kyste : liquide citrin (kyste pur) : si la ponction affaisse complètement le kyste (vérifier par échographie), s'il ne se reproduit pas = arrêter les investigations. En cas de liquide hémorragique (nodule nécrosé), un cancer ne peut être éliminé. Analyse du produit de ponction généralement peu productive (débris cellulaires, macrophages).

Cytoponction à l'aiguille fine

et analyse cytologique d'un nodule tissulaire : permet de porter un diagnostic de bénignité, de malignité, de nodule suspect dans plus de 90 % des cas dans des mains entraînées. Néanmoins la lecture des lames est difficile est il reste un proportion de faux positifs et de faux négatifs. De plus 10 à 20 % des ponctions sont ininterprétables.

Scintigraphie à ^{99}Te ou mieux ^{123}I

classe les nodules en : *extinctifs* avec fixation exclusive au niveau du nodule et extinction du reste du parenchyme ; *chauds*, non extinctifs (malignité exceptionnelle dans ces deux cas), *isofixants*, *hypofixants et froids*, qui peuvent être malins (5 à 20 % de malignité selon les séries).

4.4 Conduite pratique

Etant donné la très grande fréquence des micronodules, l'attitude consensuelle est de n'explorer que les nodules de taille > 10 mm sauf argument particulier

Il n'y a pas de consensus complet sur l'arbre diagnostique, les explorations pouvant commencer soit par l'échographie, soit par la scintigraphie, soit par la cytoponction (schémas de l'ANES, en cours de révision). En France, l'attitude la plus courante est la suivante (voir arbre ci-après) :

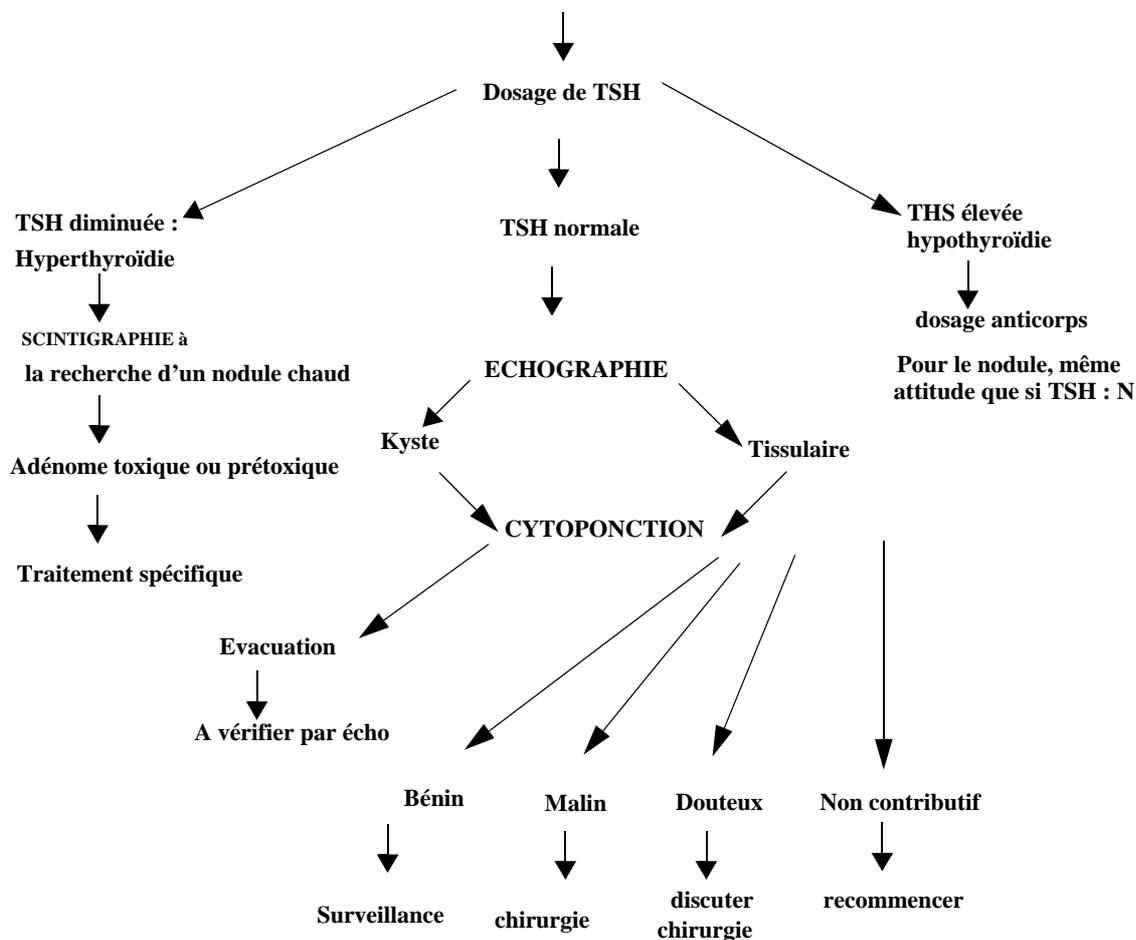
1. Présence de signes de thyrotoxicose clinique et/ou biologique (TSH diminuée) = dosage T4L, de T3L, scintigraphie et traitement spécifique (chirurgie ou IRA)
2. Pas de signes de thyrotoxicose = *échographie* :
 - Kyste = ponction évacuatrice avec analyse du liquide. Si kyste pur, surveillance (écho). Si liquide sanglant, même attitude que pour un nodule tissulaire.
 - Nodule tissulaire = *Cytoponction* :
 - cytologie bénigne : surveillance échographique autorisée, sauf s'il existe des éléments cliniques inquiétants. Etre prêt à revoir l'attitude en cas de modification du nodule. 2^{ème} cytoponction de surveillance 6 à 12 mois après. Intérêt du traitement « freinateur » par T4 très contreversé.
 - cytologie douteuse ou maligne : intervention et examen histologique extemporané
 - La scintigraphie a une place moins importante qu'auparavant. Elle est surtout indiquée lorsque la TSH est dans les valeurs basses de la normale ou lorsque la cytologie est douteuse et que le patient ne souhaite pas être opéré : recherche d'un nodule « chaud », rassurant.

4.5 Conclusion

L'examen clinique, les examens complémentaires permettent de rassembler bon nombre d'arguments en faveur de la nature d'un nodule thyroïdiens isolé. La cytoponction, à condition d'être correctement réalisée et lue, a permis de réduire le nombre de nodules bénins opérés.

Néanmoins, aucun élément diagnostique n'apporte de certitude absolue sur la nature du nodule et dans le doute, ou s'il existe des éléments cliniques fortement évocateurs, l'intervention avec examen histologique extemporané de la pièce d'exérèse est nécessaire, en sachant que dans les cas difficiles (lésions vésiculaires), c'est souvent l'examen anatomopathologique définitif qui permettra le diagnostic.

CONDUITE A TENIR DEVANT UN NODULE THYROÏDIEN DE PLUS DE 10 mm



Chapitre 5

Les hyperthyroïdies (245)

Auteur : F. Duron 2003

(texte utilisé pour le polycopié national des enseignants d'endocrinologie)

Définition

- Ensemble des troubles liés à l'excès d'hormones thyroïdiennes au niveau des tissus cibles : **syndrome de thyrotoxicose**
- auxquels s'associent des troubles variés selon l'étiologie

Prévalence

élevée mais variable selon les pays (0,2 à 1,9 % toutes causes confondues). Sex ratio F/H : environ 7

5.1 Le syndrome de thyrotoxicose

5.1.1 Bases physiopathologiques

1. La thyroïde est sous le contrôle de l'hormone hypophysaire TSH (Thyroid Stimulating Hormone) qui stimule, par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire (RTSH) toutes les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes ainsi que la croissance de la glande.
2. **La biosynthèse** des hormones thyroïdiennes requiert les étapes suivantes
 - captation de l'iodure par un transporteur spécifique (NIS : Na, I symporteur)
 - organification de l'iodure par la thyroperoxydase (TPO)
 - biosynthèse des hormones dans la cavité colloïde des vésicules thyroïdiennes à partir de l'iodure et de la thyroglobuline (Tg), protéine spécifique produite par la thyroïde. Cette biosynthèse s'effectue sous l'influence de la TPO.

Chacune des protéines RTSH, TPO, Tg et peut-être NIS est susceptible de se comporter comme un auto antigène et être à l'origine du développement des maladies thyroïdiennes auto-immunes

3. **Les hormones thyroïdiennes ont des effets multiples** par liaison de la T3 à son récepteur nucléaire :

- effets généraux : augmentation de la production de chaleur, d'énergie, de la consommation en O₂ avec élévation du métabolisme de base (augmentation de la synthèse des enzymes mitochondriales)
- effets tissu-spécifiques :
 - cardiovasculaire : vasodilatation (récepteurs musculaires lisses), augmentation de la contractilité et de la fréquence cardiaques, d'où augmentation du débit cardiaque (↑ de la chaîne lourde α de la myosine, possible ↑ du nombre des récepteurs β adrénergiques)
 - système nerveux : effet certain sur le développement neuronal du fœtus, mécanisme mal connu chez l'adulte.
 - muscle squelettique (modulation de la concentration en calcium du réticulum sarcoplasmique)
 - augmentation du remodelage osseux au profit de l'ostéoclasie
 - stimulation de la lipogénèse et de la lipolyse au profit de cette dernière
 - stimulation de la néoglucogénèse et de la glycolyse
 - effet hypophysaire : diminution de la transcription du gène de la TSH.

5.1.2 Manifestation cliniques

- leur intensité dépend du degré de la thyrotoxicose, de sa durée, du terrain.
- c'est l'association de plusieurs troubles qui fait évoquer le diagnostic

Par ordre de fréquence décroissant

5.1.2.1 Troubles cardiovasculaires

- quasi constants
- tachycardie régulière, sinusale, exagérée lors des efforts et des émotions, persistant au repos, avec palpitations et parfois dyspnée d'effort
- augmentation de l'intensité des bruits du cœur (« éréthisme »), parfois souffle systolique de débit
- pouls vibrants, élévation de la PA systolique, parfois oédèmes des membres inférieurs

5.1.2.2 Troubles neuropsychiques

- nervosité excessive, agitation psychomotrice, labilité de l'humeur
- tremblement fin et régulier des extrémités (manœuvre « du serment »)
- fatigue générale

5.1.2.3 Thermophobie

- avec hypersudation, mains chaudes et moites

5.1.2.4 Amaigrissement

- rapide et souvent important
- contrastant avec un appétit conservé ou augmenté (polyphagie)
- rarement prise paradoxale de poids

5.1.2.5 Polydypsie

- conséquence de l'augmentation de la production de chaleur

5.1.2.6 Amyotrophie

- prédominant aux racines
- avec diminution de la force musculaire (signe « du tabouret »)

5.1.2.7 Augmentation de la fréquence des selles

- par accélération du transit
- avec parfois véritable diarrhée motrice

5.1.2.8 Rétraction de la paupière supérieure

découvrant l'iris avec asynergie oculopalpébrale (il existe une innervation sympathique de la paupière supérieure). En fait, surtout rencontrée en cas de maladie de Basedow (cf infra)

5.1.2.9 Gynécomastie

chez l'homme, rarement troubles des règles (de tous types) chez la femme, mais la fertilité est habituellement conservée.

5.1.3 Examens complémentaires

5.1.3.1 Retentissement de la thyrotoxicose

Perturbations non spécifiques et non constantes, mais pouvant révéler la maladie :

- Leuconeutropénie avec lymphocytose relative
- élévation des enzymes hépatiques
- diminution du cholestérol et des triglycérides (fonction des chiffres antérieurs)
- hypercalcémie pouvant être importante
- discrète hyperglycémie parfois, surtout aggravation d'un diabète associé

5.1.3.2 Confirmation de la thyrotoxicose

- TSH effondrée, sauf dans certaines étiologies - rares- (examen à demander en première ligne. *ANAES*)
- L'élévation de la T4 libre et/ou de la T3 libre (il existe des hyperthyroïdies à T3 seule élevée) permet d'apprécier l'importance de la thyrotoxicose. Ces dosages sont demandés en 2^{ème} intention en fonction du résultat de la TSH et du contexte clinique. (*ANAES*)

5.1.4 Complications de la thyrotoxicose

5.1.4.1 Complications cardiaques (« cardiothyroïdoses »)

- peuvent être révélatrices
 - peuvent être graves
 - atteignent surtout les personnes fragiles : personnes âgées, pathologie cardiaque associée.
1. Troubles du rythme cardiaque
 - troubles du rythme supraventriculaires à type de fibrillation auriculaire (FA) (risque évalué à 30 % chez les personnes âgées ayant une TSH effondrée), plus rarement flutter ou tachysystolie
 2. Insuffisance cardiaque
 - généralement associée à une FA
 - classiquement à prédominance droite
 - avec débit cardiaque élevé ou normal
 3. Aggravation ou révélation d'une insuffisance coronaire
 - l'hyperthyroïdie ne crée pas la maladie mais peut l'aggraver du fait de l'augmentation du débit et de la consommation en O₂ du myocarde

5.1.4.2 Crise aiguë thyrotoxique

- Exceptionnelle. Se voyait surtout après thyroïdectomie en l'absence de préparation médicale
- Exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie, avec fièvre, déshydratation, troubles cardiovasculaires, troubles neuropsychiques, pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

5.1.4.3 Ostéoporose

- Surtout chez les femmes ménopausées
- due à l'action ostéoclasique des hormones thyroïdiennes
- peut être révélatrice
- prédomine au niveau du rachis avec risque de tassement vertébral

5.2 Etiologies des hyperthyroïdies

Une fois le diagnostic de thyrotoxicose posé, se pose la question de son origine et les causes en sont nombreuses. Parfois le diagnostic est évident cliniquement (présence d'une orbitopathie par exemple) dans d'autres cas le diagnostic s'appuie sur les examens complémentaires.

Les causes les plus fréquentes sont en Europe (ordre décroissant) :

- la maladie de Basedow
- le goitre multinodulaire toxique
- l'adénome toxique

5.2.1 Les hyperthyroïdies d'origine auto-immune

5.2.1.1 La maladie de Basedow

(*Graves' disease* en anglais)



Maladie de Basedow avec orbitopathie et volumineux goitre



orbitopathie avec rétraction dominante



orbitopathie inflammatoire (chemosis)



exophthalmie



œil et maladie de Basedow



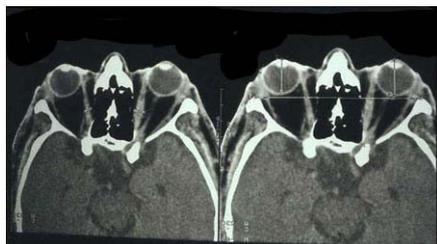
exophthalmie



après chirurgie réparatrice



Dermopathie (« myxoedème pré tibial »)



Exophtalmie - TDM horizontale



TDM coupe sagittale



TDM coupe coronale

Orbitopathie grade I/II prédominant à gauche. Hypertrophie des muscles

- la plus fréquente des causes d'hyperthyroïdie. Atteint dans certaines séries 1,9 % des femmes et 0,4 % des hommes (soit 1 % de la population). Touche surtout la femme jeune.
- maladie auto-immune due à des anticorps stimulant le récepteur de la TSH
- survient sur terrain génétiquement prédisposé
- parfois associée à d'autres maladies auto-immunes, chez le propositus ou dans la famille
- évolue spontanément par poussées suivies de rémissions

1. Particularités cliniques

Aux signes de thyrotoxicose, présents à des degrés divers, s'associent dans les formes typiques :

- *un goitre* d'importance variable, diffus, homogène, élastique, vasculaire (présence d'un souffle à l'auscultation de la thyroïde)
- *des manifestation oculaires (orbitopathie)*
 - spécifiques de la maladie, mais inconstantes cliniquement (environ 50 %, surtout chez les fumeurs)
 - dues à la réaction inflammatoire provoquée par le complexe antigène/anticorps dans les muscles (myosite orbitaire) et la graisse rétro-orbitaires
 - sans relation avec le degré de thyrotoxicose
 - peuvent précéder, accompagner ou suivre la thyrotoxicose

- *manifestations* : (voir photo)
 - outre la rétraction palpébrale et l'asynergie,
 - signes inflammatoires : hyperhémie conjonctivale avec larmolement, picotements, photophobie
 - exophtalmie : protrusion du globe oculaire, bilatérale mais souvent asymétrique, réductible dans les formes non compliquées, mesurable grâce à l'ophtalmomètre de Hertel.
 - œdème des paupières, pouvant masquer l'exophtalmie
 - inflammation de la conjonctive avec chemosis
 - limitation du mouvement du regard par atteinte d'un ou plusieurs muscles, pouvant occasionner une diplopie
 - *Signes de gravité* (« orbitopathie maligne »)
 - L'orbitopathie basedowienne peut mettre en jeu le pronostic visuel. Il existe plusieurs classifications appréciant l'importance des lésions et leur gravité
 - Sont de mauvais pronostic :
 - une exophtalmie importante, non réductible, avec inoclusion palpébrale : risque d'ulcération cornéenne et de panophtalmie
 - la paralysie complète d'un ou plusieurs muscles
 - l'atteinte du nerf optique, par compression intra orbitaire
 - l'hypertonie oculaire avec souffrance papillaire
 - *Examens nécessaires*
 - La collaboration d'un ophtalmologiste est indispensable : mesure de l'acuité visuelle, étude de la cornée, état de la papille, étude de l'oculomotricité, du champ visuel.
 - dans les formes importantes, l'imagerie (échographie, TDM, IRM) permet de mesurer le degré de protrusion et de visualiser l'hypertrophie des muscles et de la graisse rétro orbitaires. (voir photos)
 - *La dermopathie* (« myxoédème pré tibial »)
 - exceptionnelle
 - de même nature que l'orbitopathie et spécifique de la maladie de Basedow
 - se manifeste par un placard rouge, surélevé, induré de la face antérieure des jambes, parfois de chevilles
2. *Examens complémentaires*
- Lorsqu'existent des manifestations oculaires spécifiques le diagnostic de maladie de Basedow est assuré. Dans les autres cas, il repose sur :
 - L'échographie, montrant une glande globalement hypoéchogène et très vascularisée
 - La scintigraphie, montrant une hyperfixation diffuse et homogène de l'isotope
 - La mesure des anticorps anti récepteur de la TSH, en sachant :
 - que le titre initial n'a pas d'intérêt pronostique

- qu'il est sans intérêt d'en suivre l'évolution en cours de traitement (ANAES)
- mais qu'en fin de traitement, leur persistance est un facteur prédisposant à la rechute

5.2.1.2 Autres hyperthyroïdies auto-immunes

1. *La thyroïdite de Hashimoto* peut être responsable dans sa phase initiale d'une hyperthyroïdie (« hashitoxicose ») avant l'installation de l'hypothyroïdie. Le tableau diffère de celui de la maladie de Basedow : goitre irrégulier et très ferme, aspect hypoéchogène hétérogène et pseudo nodulaire à l'échographie, fixation faible et hétérogène de l'isotope en scintigraphie, absence d'anticorps anti récepteur de la TSH, présence d'anticorps anti thyropéroxydase à un titre élevé.
2. *La thyroïdite du post partum*
 - est une variété de thyroïdite auto-immune (« thyroïdite silencieuse » rarement observée en dehors du post partum)
 - touche environ 5 % des femmes dans les semaines suivant l'accouchement mais passe souvent inaperçue
 - se manifeste par une hyperthyroïdie transitoire (avec scintigraphie « blanche » en raison de la lyse initiale des thyrocytes et hypoéchogénicité de la glande) ou suivie d'hypothyroïdie, ou une hypothyroïdie transitoire (mais parfois définitive)
 - avec anticorps anti TPO très positifs
 - peut récidiver après chaque grossesse

5.2.2 Les nodules hypersécrétants

- touchent surtout les femmes et se manifestent à un âge plus avancé que la maladie de Basedow (patients plus fragiles : peuvent être révélés par une complication cardiaque)
- se traduisent par un *syndrome de thyrotoxicose pur*.

5.2.2.1 Le goitre multinodulaire toxique

- est l'évolution naturelle des goitres multinodulaires anciens
- l'hyperthyroïdie peut être déclenchée par un apport massif d'iode (examen avec produit de contraste iodé, médicament)
- l'examen clinique montre un goitre multinodulaire, confirmé par l'échographie
- la scintigraphie, si pratiquée, montre une alternance de plages chaudes et froides (en « damier »)

5.2.2.2 L'adénome toxique

- est dû dans certains cas à une mutation somatique activatrice du récepteur de la TSH
- l'examen clinique permet de palper un nodule unique, tissulaire ou partiellement kystique à

l'échographie

- la scintigraphie est nécessaire au diagnostic : hyperfixation de l'isotope au niveau du nodule alors que le reste du parenchyme est hypofixant ou froid (« éteint ») en raison de la diminution de la TSH.

5.2.3 Les hyperthyroïdies iatrogènes

5.2.3.1 Iode

Les produits de contraste iodé et surtout certains médicaments (amiodarone : CORDARONE* : 75 mg d'iode/cp) peuvent être responsables d'une thyrotoxicose selon deux mécanismes :

- effet de l'apport brutal d'iode sur une pathologie thyroïdienne nodulaire préexistante (Type I) : la thyroïde est dystrophique et hypervascularisée à l'échographie, la scintigraphie montre des zones de fixation au niveau des structures actives malgré la saturation
- effet toxique de l'iode sur les thyrocytes entraînant une lyse des cellules thyroïdiennes par thyroïdite (Type II) : la thyroïde est d'aspect clinique normal, l'échographie montre une glande hypoéchogène homogène, la scintigraphie montre une absence totale de fixation.

NB :

1. Les hyperthyroïdies à l'amiodarone ne doivent pas être confondues avec le profil hormonal habituel sous ce traitement : T4 libre élevée (car le produit inhibe l'action de la monodéiodase de type I) mais T3 libre normale et TSH normale voire légèrement élevée au début.
2. Dans la mesure du possible, il faut éviter les produits de contraste et médicaments iodés chez les patients porteurs de goitres nodulaires
3. Un bilan thyroïdien est indispensable avant le début de traitement par amiodarone et un suivi régulier est nécessaire.

5.2.3.2 Hormones thyroïdiennes

La prise d'hormones thyroïdiennes dans un but amaigrissant, non toujours révélée par le patient, peut entraîner une thyrotoxicose (thyrotoxicose « factice »). L'attention peut être attirée par la profession du patient (accès facile aux médicaments) l'absence de dystrophie thyroïdienne. Le diagnostic est confirmé par la scintigraphie (absence de fixation) et le dosage de la thyroglobuline, effondrée, traduisant la mise au repos de la glande

5.2.3.3 Interféron

Les interférons sont des cytokines intervenant dans la régulation de l'immunité. Les dysthyroïdies sous interféron (α surtout, mais aussi β et γ) sont fréquentes (5 à 40 % selon les séries) et surviennent surtout chez les patients prédisposés porteurs d'anticorps anti thyroïdiens. Elles se présentent surtout comme des thyroïdites de Hashimoto avec éventuellement une phase

d'hyperthyroïdie suivie d'hypothyroïdie, mais aussi comme de véritables maladies de Basedow avec présence d'anticorps anti récepteur de la TSH. Elles ne disparaissent pas toujours à l'arrêt du traitement.

5.2.4 La thyroïdite subaiguë de Quervain

- affection banale d'origine virale, atteignant généralement toute la glande mais pouvant être localisée
- se traduit par un état inflammatoire initial dans un contexte grippal, avec goitre douloureux, fièvre, augmentation de la VS et de la CRP
- s'accompagne d'une phase initiale d'hyperthyroïdie (par lyse des cellules) suivie d'une phase d'hypothyroïdie, puis récupération en 2 ou 3 mois
- Le diagnostic est essentiellement clinique, mais peut être aidé par l'échographie (aspect hypoéchogène), voire la scintigraphie dans les cas difficiles (absence de fixation)

5.2.5 La thyrotoxicose gestationnelle transitoire

- situation fréquente : 2 % des grossesses.
- due à l'effet stimulant de l'hCG sur le récepteur de la TSH
- se manifeste au premier trimestre de la grossesse par une nervosité excessive, une tachycardie, l'absence de prise de poids, s'accompagne dans les formes sévères de vomissements (« hyperemesis gravidarium ») et régresse spontanément en 2^{ème} partie de gestation.
- passe souvent inaperçue mais peut créer une thyrotoxicose importante nécessitant un traitement transitoire
- est à distinguer d'une maladie de Basedow (absence d'anticorps)

5.2.6 Causes rares

- Mutations activatrices génomiques du récepteur de la TSH
- Métastases massives sécrétantes d'un cancer thyroïdien vésiculaire différencié
- Tumeurs ovariennes (môles hydatiformes) sécrétant de l'hCG
- Et deux causes de thyrotoxicose avec *TSH NORMALE OU ELEVEE*
 - adénome hypophysaire thyrotrope
 - syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes dans sa forme hypophysaire dominante (mutation du récepteur β aux hormones thyroïdiennes)
- *Le profil hormonal très inhabituel doit faire rechercher ces 2 étiologies.*

5.3 Formes cliniques des thyrotoxicoses selon le terrain

5.3.1 Chez l'enfant

- mis à part les rares cas de mutation génomiques activatrices du récepteur de la TSH et les syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes
- Il s'agit généralement d'une maladie de Basedow
 - soit néonatale par passage transplacentaire d'anticorps anti récepteur de la TSH : disparaît en 3 mois.
 - soit acquise
- Les manifestations sont celles d'un maladie de Basedow avec signes oculaires et thyrotoxicose de degré variable (souvent syndrome d'hyperactivité)
- auxquelles s'ajoutent une avance staturale et de la maturation osseuse.

5.3.2 Chez la femme enceinte

- Situation non exceptionnelle : thyrotoxicose gestationnelle (2 % des grossesses), ou maladie de Basedow (0,2 % des grossesses)
- *Deux problèmes :*
 - Le passage transplacentaire d'anticorps en cas de maladie de Basedow, pouvant créer une hyperthyroïdie fœtale et néonatale. Ces anticorps peuvent persister après traitement préalable par iode 131 et doivent être recherchés même si la maladie est apparemment guérie.
 - Le passage transplacentaire des antithyroïdiens de synthèse pouvant créer un goitre et/ou une hypothyroïdie chez le fœtus
- L'hyperthyroïdie de la femme enceinte n'est pas une cause d'interruption thérapeutique de grossesse, mais il faut éviter cette situation : lorsque l'hyperthyroïdie est connue avant la grossesse, ne pas oublier la *contraception...*

5.3.3 Chez la personne âgée

- la thyrotoxicose peut évoluer à bas bruit et se manifester uniquement par une altération massive de l'état général, avec fonte musculaire sévère, cachexie et insuffisance cardiaque (« forme apathique »)
- une thyrotoxicose, même minime et peu symptomatique, peut suffire à déclencher des troubles du rythme et/ou une insuffisance cardiaque

- il faut donc penser à cette affection dans ces situations. Il s'agit le plus souvent d'un goitre multinodulaire toxique ou un adénome toxique.

5.4 Traitement des thyrotoxicoses

Les thyrotoxicoses sont habituellement traitées en ambulatoire, mais il faut identifier les situations urgentes nécessitant une prise en charge immédiate voire une hospitalisation :

Situations urgentes

- Crise aiguë thyrotoxique
- Cardiothyroïse chez une personne âgée ou atteinte de maladie cardiaque
- orbitopathie maligne
- Forme cachectisante du vieillard
- Maladie de Basedow évolutive chez une femme enceinte

5.4.1 Les moyens thérapeutiques

5.4.1.1 Non spécifiques

- repos, éventuellement arrêt de travail
- sédatifs
- béta bloquants
 - avec respect des contre indications habituelles
 - agissent rapidement et permettent d'attendre l'effet des traitements spécifiques
 - Le propranolol (AVLOCARDYL*) est souvent choisi car il est non cardiosélectif (réduit la tachycardie mais aussi les tremblements, l'agitation) et inhibe la conversion de T4 en T3 par action sur la monodéiodase du type 1
 - posologie : 60 à 160 mg/24 heures
- Contraception efficace chez la femme jeune

5.4.1.2 Spécifiques

1. *Antithyroïdiens de synthèse (ATS)*
 - dérivés des thiourées
 - Carbimazole (NEOMERCAZOLE*, cp à 5 et 20 mg), Propylthiouracyle (PTU : PROPYLTHIOURACILE*, cp à 50 mg, pharmacies hospitalières seulement), Benzylthiou-

racile (BASDENE*, cp à 25 mg)

- Mode d'action :
 - inhibent la synthèse hormonale par blocage de la thyroperoxydase. N'empêchent pas la sécrétion des hormones thyroïdiennes déjà synthétisées : un délai de 10 à 15 jours est nécessaire à leur action
 - en outre le PTU inhibe la monodéiodase de type 1 et la conversion de T4 en T3
 - ont un effet purement suspensif
- Posologies habituelles :
 - doses d'attaque : 30 à 60 mg/j de Néomercazole* ou 300 à 600 mg/j de PTU (10 fois moins actif) pendant 4 à 6 semaines puis doses dégressives.
- Effets secondaires
 - allergies cutanées. Allergie croisée possible entre les différents ATS
 - élévation des enzymes hépatiques
 - neutropénie
 - surtout agranulocytose, brutale (immuno allergique), rare (0,1 % de tous les traitements, mais grave
- Surveillance (ANAES)
 - Dosage de la T4 Libre (ou de la T3 Libre en cas d'hyperthyroïdie à T3) à la 4ème semaine. Une fois l'euthyroïdie obtenue : dosage de la T4 libre et de la TSH tous les 3 à 4 mois.
 - surveillance de la NFS tous les 10 jours pendant les 2 premiers mois et *avertir le patient d'arrêter le traitement et de faire une NFS en cas de fièvre.*

2. Traitement chirurgical

- Thyroïdectomie subtotale bilatérale ou totale d'un côté et subtotale de l'autre en cas de maladie de Basedow, après préparation médicale ayant permis d'obtenir l'euthyroïdie : ATS pendant 2 ou 3 mois pour éviter une crise toxique post opératoire. Le risque de lésion des parathyroïdes et des nerfs récurrents est minime mais n'est pas nul. En avertir le patient.
- Thyroïdectomie subtotale bilatérale en cas de goitre multinodulaire toxique après préparation médicale courte si nécessaire (pas de risque de crise toxique). Même risque parathyroïdien et récurrentiel.
- Lobectomie du côté de la lésion ou énucléation du nodule en cas d'adénome toxique, après préparation médicale courte si nécessaire.

3. Traitement par radioiode (Iode 131)

- a pour but de détruire la thyroïde ou les zones hyperactives par irradiation interne.
- traitement simple (ne nécessite pas d'hospitalisation en dessous d'une certaine dosimétrie) et sans danger (pas de risque génétique ou de cancérisation secondaire démontré). Un délai de 1 à 2 mois, voire plus, est nécessaire à son action.
- contre indiqué chez la femme enceinte (faire dosage hCG avant l'administration), en cas de maturation insuffisante de la thyroïde, peu indiqué en cas de gros goitre, surtout s'il

est nodulaire.

- contraception efficace ensuite pendant 6 mois chez la femme en période d'activité génitale
- (La manipulation du radio iode doit se faire selon un protocole précis en Médecine Nucléaire, les précautions à prendre vis à vis de l'entourage sont codifiées et le patient en est averti)

5.4.2 Indications et résultats en fonction de l'étiologie

5.4.2.1 Maladie de Basedow

- Aucun traitement de la maladie de Basedow n'est parfait puisqu'aucun n'agit sur la cause de la maladie. Aussi l'attitude thérapeutique varie-t-elle selon les patients et les habitudes des équipes
- Après ATS, la rechute survient dans 40 à 60 % des cas, surtout dans la première année.
- la thyroïdectomie obtient environ 60 % de rémission, mais il y a un risque de récurrence sur le moignon ou d'hypothyroïdie définitive variable selon les équipes et la quantité de tissu laissé en place
- Le radioiode entraîne une hypothyroïdie dans plus de 50 % des cas en quelques années. Il existe un risque d'aggravation de l'orbitopathie (par lyse des cellules thyroïdiennes et libération d'antigène) qui peut être prévenu par corticothérapie
- En France, l'attitude habituelle est le plus souvent la suivante, dans les formes non compliquées :
 - traitement médical pendant 1 à 2 ans : dose d'attaque puis, soit doses dégressives en fonction des résultats, soit maintien de fortes doses en ajoutant de la thyroxine pour compenser l'hypothyroïdie iatrogène.
 - si une rechute survient : proposition de traitement radical : soit chirurgie en cas de gros goitre, soit radioiode avant tout indiqué chez les personnes âgées ou ayant récidivé après thyroïdectomie, mais de plus en plus utilisé à tout âge sauf contre indication.
 - la chirurgie peut être indiquée d'emblée (après préparation médicale) en cas de nodule associé car il y aurait un risque plus important de cancer que sur thyroïde saine.
- Aux USA, pour des raisons économiques, le radioiode est souvent utilisé en première intention, quel que soit l'âge du patient.
- Dans tous les cas, la surveillance des patients doit être prolongée : des récurrences ou une hypothyroïdie peuvent survenir des années après l'épisode initial.

5.4.2.2 Adénome toxique et goitre multinodulaire toxique

- Le traitement médical seul ne peut obtenir la guérison (pas de rémission spontanée)
- Les traitements possibles sont :
 - la chirurgie

- l'iode 131 surtout chez les personnes âgées. Le risque d'hypothyroïdie secondaire est moindre que dans la maladie de Basedow.

5.4.2.3 Hyperthyroïdies induites par l'iode

- Arrêt du produit responsable, après accord du cardiologue, en cas de traitement par amiodarone
- Béta bloquants et sédatifs sont toujours utiles
- Le choix du traitement selon le type (type I : ATS, type II : corticoïdes) doit être discuté en milieu spécialisé.

5.4.2.4 Thyroïdite subaiguë

- Le traitement de la maladie est le traitement anti-inflammatoire (non stéroïdien, ou corticoïde dans les formes importantes : 1/2 mg/kg puis doses dégressives sur 2 à 3 mois)
- Le bref épisode de thyrotoxicose est traité par bêta bloquant.

5.4.3 Traitement des formes particulières

5.4.3.1 Cardiothyroïdose

1. *Traitement symptomatique*
hospitalisation souhaitable chez les personnes âgées et/ou à l'état cardiaque précaire.
 - Trouble du rythme cardiaque sans insuffisance cardiaque
 - le propranolol est le traitement de choix
 - il existe un risque thromboembolique et les anticoagulants sont nécessaires
 - Pas de cardioversion tant que l'hyperthyroïdie persiste (risque de récurrence)
 - Aggravation d'une insuffisance coronaire
 - bonne indication des bêta bloquants
 - Insuffisance cardiaque :
 - Tonicardiaques, diurétiques, vasodilatateurs sont utiles mais souvent insuffisants à eux seuls
 - Propranolol : bonne indication car le débit est normal ou élevé, mais surveiller la tolérance myocardique
 - Anticoagulants en cas de trouble du rythme et/ou insuffisance cardiaque globale
2. *Traitement de la thyrotoxicose*
 - Indispensable
 - Antithyroïdiens de synthèse au début

- Puis de préférence traitement définitif par radioiode en raison de la gravité de la complication et du terrain, en attendant sa pleine action sous couvert d'ATS

5.4.3.2 Crise aiguë thyrotoxique

- Hospitalisation en unité de soins intensifs
- Mesures générales de réanimation
- ATS à forte doses par sonde gastrique
- Propranolol par voie veineuse
- Corticoïdes par voie veineuse
- Voire échanges plasmatiques

Ces traitements doivent être menés en milieu spécialisé

5.4.3.3 Orbitopathie

- Le traitement antithyroïdien n'a aucun effet sur l'orbitopathie qui n'est pas due à la thyrotoxicose
- Orbitopathie simple : petits moyens : collyres protecteurs, port de verres teintés, conseil de dormir la tête surélevée.
- Orbitopathie maligne : décision thérapeutique en milieu spécialisé. On dispose de :
 - corticothérapie à forte dose (1-2 mg/kg) puis dose dégressive. Le traitement peut être initié par des bolus de corticoïdes IV.
 - radiothérapie rétro orbitaire
 - chirurgie de décompression
 - chirurgie plastique et reconstructive en cas de séquelles importantes et après l'épisode inflammatoire.

5.4.3.4 Hyperthyroïdie chez la femme enceinte

Doit être traitée et surveillée en milieu spécialisé

1. *Thyrotoxicose gestationnelle transitoire*
 - repos au calme, éventuellement bêta bloquants en attendant la régression spontanée
2. *Maladie de Basedow*
 - Les ATS passent la barrière placentaire et la thyroïde fœtale est fonctionnelle à partir de la 20^{ème} semaine.
 - Formes mineures : moyens adjuvants (repos) en attendant une rémission spontanée qui se produit souvent en 2^{ème} partie de grossesse
 - Forme plus importante : on peut employer les ATS à faible dose de façon à maintenir la femme à la limite de l'hyperthyroïdie. Le PTU est classiquement préféré au Néomercazole : il passe autant la barrière placentaire mais il n'a jamais été décrit de mal-

formation avec ce produit (très rares aplasies du scalp et malformations œsophagiennes et des choanes avec le NMZ). L'emploi du propranolol est possible.

- Forme grave : la thyroïdectomie est possible à partir du 2^{ème} trimestre après préparation médicale. Elle est exceptionnellement indiquée

Dans tous les cas :

- surveillance rapprochée de la mère (3 semaines) : dosage des hormones, des anticorps
- surveillance rapprochée du fœtus par échographie pour dépister une hyperthyroïdie fœtale (tachycardie, goitre, avance de maturation osseuse) par passage transplacentaire d'anticorps ou un goitre fœtal par passage transplacentaire d'ATS
- Après l'accouchement :
 - surveillance de la mère : risque de rebond de l'hyperthyroïdie
 - surveillance du nouveau né : thyrotoxicose néonatale ou hypothyroïdie iatrogène
- Les ATS sont sécrétés dans le lait (le PTU moins que le NMZ), mais à faibles doses, l'allaitement est possible sans dommage. Son autorisation doit être soumise à un avis spécialisé.

Chapitre 6

Les hypothyroïdies (247)

Auteur : F. Duron 2001

Les hypothyroïdies sont des affections fréquentes dont la prévalence est de l'ordre de 1 à 2 % dans la population occidentale, avec un sexe ratio F/H = 10. Elles sont encore plus fréquentes dans les zones de grande carence iodée et d'endémie goitreuse où elles constituent un véritable problème de santé publique, entraînant notamment des dégâts irréversibles chez l'enfant.

De symptomatologie peu bruyante, les hypothyroïdies sont souvent reconnues tardivement bien que leur diagnostic biologique soit simple.

Selon le niveau de l'atteinte, on distingue :

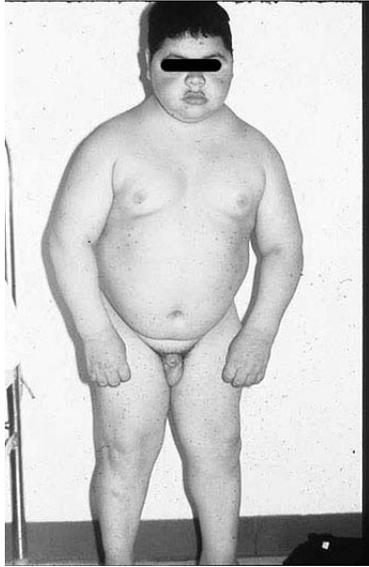
- Les hypothyroïdies dues à une anomalie de fonctionnement de la glande thyroïde : *insuffisance thyroïdienne* qui sera prise pour type de description.
- Les hypothyroïdies dues à un défaut de stimulation de la glande thyroïde par l'hypothalamus ou l'hypophyse : *insuffisance thyrotrope* qui s'intègre généralement dans un tableau plus global d'insuffisance hypophysaire.



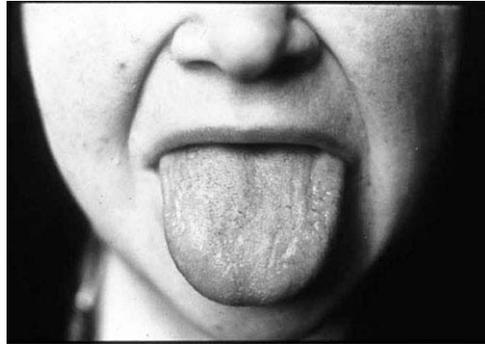
hypothyroïdie sévère chez une femme
de 30 ans



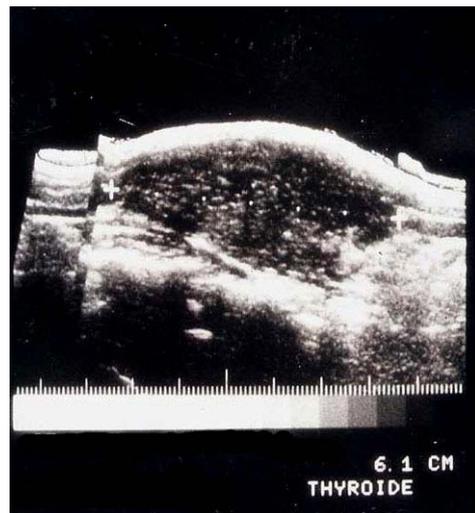
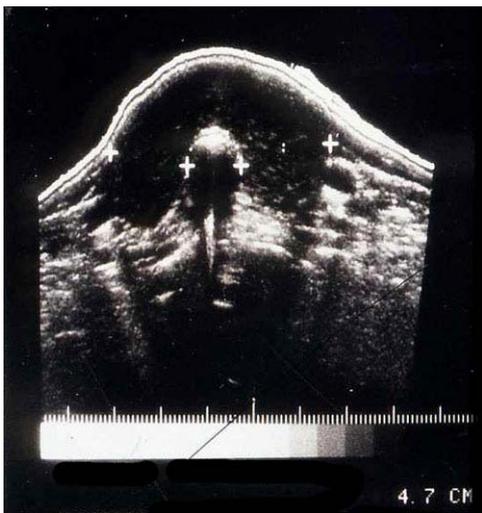
hypothyroïdie sévère chez une femme
âgée



Hypothyroïdie congénitale non traitée
chez un garçon de 17 ans.
Nanisme dysharmonieux et retard intel-
lectuel



Macroglossie



Thyroïdite de Hashimoto. Glande hypertrophiée et hypoéchogène



Même patiente. Scintigraphie 123 I. Aspect « en damier » pseudo nodulaire (examen inutile)

6.1 Etiologies, physiopathologie

6.1.1 Origine auto-immune

- La plus fréquente dans les pays occidentaux
- Les insuffisances thyroïdiennes auto-immunes ont un caractère familial et s'associent volontiers à d'autres maladies auto-immunes chez le patient ou d'autres membres de la famille, dans le cadres des *polyendocrinopathies auto-immunes* : maladie de BIERMER, vitiligo, diabète insulino-dépendant, ménopause précoce etc. L'association à une insuffisance surrénale auto-immune constitue le syndrome de SCHMIDT.
- L'hypothyroïdie est due à :
 - a. *Des anticorps anti peroxydase (TPO) :*
 1. *Thyroïdite de HASHIMOTO*, accompagnée de goitre avec infiltration lymphoplasmocytaire de la glande. Elle touche surtout la femme d'âge moyen, s'accompagne de titres très élevés d'anticorps anti-TPO, plus accessoirement d'anticorps anti-thyroglobuline. La thyroïdite de Hashimoto peut être associée ou succéder à une maladie de Basedow, ce qui explique l'évolution spontanée de certaines hyperthyroïdies basedowiennes vers l'insuffisance thyroïdienne.
 2. *La thyroïdite atrophique* (ou « *Myxoedème idiopathique* »). Elle s'accompagne d'une atrophie de la glande thyroïde, touche surtout la femme âgée. Les anticorps anti-TPO sont présents à un titre moins élevé que dans la thyroïdite de Hashimoto, mais il s'agit de deux affections très voisines.
 3. *Thyroïdite du post partum*, avec hypothyroïdie précédée ou non d'une phase transitoire d'hyperthyroïdie. Elle est souvent peu symptomatique mais serait fréquente (prévalence : 5 à 10 %). Elle est généralement spontanément régressive.
 4. *Origine iatrogène* : des cytokines (interféron α et γ) déclenchent parfois une réac-

tion auto-immune thyroïdienne avec le plus souvent hypothyroïdie (mais aussi parfois Basedow).

b. *Des anticorps bloquants le récepteur de la TSH :*

Certains des anticorps se fixant sur le récepteur de la TSH (TBII) peuvent le stimuler et créer une maladie de Basedow, mais beaucoup plus rarement le bloquer et entraîner alors une hypothyroïdie.

6.1.2 Carence iodée

- C'est la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie dans les zones de grande carence iodée et d'endémie goitreuse (Afrique centrale, Népal).
- Elle est responsable d'insuffisance thyroïdienne grave existant dès la vie intra utérine quand la mère est également carencée, avec goitre volumineux, crétinisme, troubles neurologiques irréversibles.

6.1.3 Causes iatrogènes

a. *Médicamenteuses*

- *Iode*. L'apport massif d'iode peut bloquer l'organification de l'iode et entraîner une hypothyroïdie si l'échappement normal à cet effet ne se produit pas (effet Wolf Chaikoff). De nombreux médicaments et produits de contraste iodés peuvent être en cause, surtout l'amiodarone (CORDARONE*). Ces hypothyroïdies induites par l'iode révèlent le plus souvent une thyropathie auto-immune sous-jacente.
- *Lithium*. Ce produit a une action antithyroïdienne qui peut se manifester après des années de traitement. Comme l'iode, peut révéler une thyropathie auto-immune.
- *Antithyroïdiens de synthèse* : cause évidente.

b. *Chirurgie*

- *Thyroïdectomie totale* pour cancer
- *Thyroïdectomie subtotale* pour maladie de Basedow : l'insuffisance thyroïdienne peut survenir des années après la chirurgie. Elle est en fait souvent due au développement d'une thyropathie auto-immune sur le moignon restant.

c. *Radiothérapie cervicale externe*

L'hypothyroïdie est fréquente après irradiation pour Maladie de Hodgkin, cancer ORL, due à une destruction de la glande ou à l'induction d'une thyropathie auto-immune par l'irradiation.

d. *Radiothérapie métabolique par ¹³¹I*

C'est l'effet secondaire attendu d'une IRa thérapie pour maladie de Basedow (environ 50 % à 10 ans). Elle est rare après irradiation pour adénome toxique.

6.1.4 Thyroïdite subaiguë de DE QUERVAIN

Après une phase transitoire d'hyperthyroïdie par lyse cellulaire, la thyroïdite entraîne une hypothyroïdie souvent peu symptomatique et également transitoire avant la restitution ad integrum.

6.1.5 Causes plus rares

- a. *Maladies infiltratives de la thyroïde :*
Lymphomes, sarcoïdose, tuberculose, thyroïdite de RIEDEL (thyroïdite fibreuse de cause inconnue).
- b. *Troubles congénitaux :*
 - Agénésie thyroïdienne
 - Anomalie de migration de la thyroïde qui reste en position linguale
 - Troubles de l'hormonosynthèse par mutation des gènes codant pour les protéines du thyrocyte : NIS, thyroglobuline, peroxydase. Le syndrome de PENDRED associe un goitre avec hypothyroïdie et une surdité. Il est dû à une mutation du gène de la « pendrine », intervenant dans le transport intracellulaire de l'iode.
- c. *Mutation du récepteur de la TSH*
Responsable non plus d'une activation constitutive du récepteur comme dans certaines hyperthyroïdies, mais de son blocage. Cette affection génétique est exceptionnelle.
- d. *Mutations du récepteur aux hormones thyroïdiennes : syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes.*
Il peut être responsable d'une hypothyroïdie (avec TSH et T4L élevées), mais est le plus souvent asymptomatique et découvertes lors d'une enquête familiale, voire responsables d'une hyperthyroïdie quand la résistance hypophysaire est plus importante que celle des tissus périphériques. Il s'agit d'une affection rare transmise sur le mode autosomique récessif.

6.1.6 Insuffisance thyroïdienne

- Elle s'intègre généralement dans le cadre d'une insuffisance antéhypophysaire globale.
- Les signes d'hypothyroïdie sont le plus souvent discrets.
- Les étiologies sont celles des insuffisances hypophysaires et hypothalamiques qui ne seront pas abordées ici.

6.2 Signes cliniques

Ils associent :

- des troubles cutané-phanériens avec infiltration cutané-muqueuse
- des signes d'hypométabolisme.

La forme prise pour type de description est celle de l'insuffisance thyroïdienne évoluée, mais en pratique, les signes cliniques sont souvent beaucoup plus frustes.

6.2.1 Troubles cutanéophanériens et infiltration cutanéomuqueuse

C'est le « Myxoedème », qui donne parfois son nom à la maladie.

1. *Infiltration cutanée et sous cutanée*

- Visage arrondi, en pleine lune, avec paupières gonflées, lèvres épaisses, faux œdème élastique comblant les creux sus claviculaires et axillaires.
- Mains, pieds, doigts boudinés
- Masses musculaires tendues, sensibles, lentes à se décontracter, parfois pseudo-hypertrophie musculaire mais il existe une diminution de la force prédominant aux racines. Il existe souvent des myalgies, des crampes.
- Paresthésies des doigts dues à l'infiltration du canal carpien
- Prise de poids modérée due à l'infiltration.

2. *Infiltration muqueuse*

- Hypoacousie,
- Macroglossie, infiltration laryngée et des cordes vocales, avec voix rauque, plus grave, dysarthrie, troubles qui, joints au ralentissement, donnent à la patiente une voix particulière.
- Ronflements

3. *Troubles cutanés et phanériens*

- Peau sèche, écailleuse, teint cireux avec érythrocyanose des lèvres et des pommettes.
- Cheveux secs, clairsemés, sourcils raréfiés (signe de la « queue du sourcil », très inconstant), aisselles sèches et dépilées, pilosité pubienne peu fournie.

6.2.2 Signes d'hypométabolisme

1. *Ralentissement global*

- Physique : lenteur, limitation des activités, asthénie
- Psychique : syndrome dépressif, entrecoupé parfois de crises d'agressivité.
- Intellectuelle : désintérêt.

2. *Diminution de la température centrale, frilosité, perte de la sudation*

3. *Troubles cardiovasculaires*

- Bradycardie, assourdissement des bruits du cœur
- Tendance à l'hypotension artérielle
- La diminution du débit cardiaque et de la consommation en O₂ du myocarde *peuvent masquer une insuffisance coronaire qui ne deviendra symptomatique que lors de la mise en route du traitement substitutif.*

4. *Constipation*

5. *Troubles neuromusculaires*

- Outre l'infiltration, la diminution de la force, la pseudo hypertrophie,
- Ralentissement des réflexes, bien visible lors de la percussion des achilléens (lenteur à la décontraction).
- Des neuropathies périphériques ont été décrites

6. *Aménorrhée* parfois chez la femme en période d'activité génitale.

6.2.3 La glande thyroïde

Elle est modifiée de façon variable selon l'étiologie :

- Goitre très ferme, ligneux, souvent pseudo nodulaire dans la thyroïdite de HASHIMOTO
- Atrophie thyroïdienne (non palpable) dans le « myxoedème idiopathique »

6.3 Examens complémentaires

6.3.1 Conséquences de l'infiltration et de l'hypométabolisme

- ECG : bradycardie, microvoltage, aplatissement ou inversion des ondes T dans toutes les dérivations. Des troubles de repolarisation localisés doivent faire suspecter une coronaropathie sous jacente.
- Radiographie de thorax et échographie cardiaque : cardiomégalie par infiltration du péricarde (péricardites myxoedémateuses, bien tolérées) et/ou du myocarde
- Anémie souvent macrocytaire (il faut rechercher une maladie de Biermer associée)
- Hypercholestérolémie, parfois hypertriglycéridémie et un dosage de TSH doit être systématique devant toute hypercholestérolémie.
- Hyponatrémie de *dilution*, qui peut être très profonde
- Augmentation des enzymes musculaires

6.3.2 Confirmation du diagnostic

- TSH augmentée : c'est le meilleur examen de dépistage
- T4L diminuée de manière plus ou moins importante selon le degré de l'hypothyroïdie
- Le dosage de la T3L n'a pas d'intérêt, ni pour le diagnostic, ni pour la surveillance.

6.3.3 Enquête étiologique

- Recherche d'anticorps anti TPO, antithyroglobuline, TBII. En cas de positivité, on, recherche une maladie auto immune associée : anticorps anti estomac, antisurrénaux.
- Echographie thyroïdienne :
 - petite thyroïde atrophique du myxoedème idiopathique
 - grosse thyroïde homogène et très hypoéchogène dans la thyroïdite de HASHIMOTO
- La scintigraphie thyroïdienne ne doit pas être systématiquement demandée : Elle montrerait :
 - un aspect caractéristique « en damier » en cas de thyroïdite de HASHIMOTO, l'infiltration lymphocytaire de la glande étant souvent irrégulière.
 - une hyperfixation dans la hypothyroïdies induites par l'iode ou par trouble congénitaux de l'hormonosynthèse (l'organification de l'iode est bloquée, mais non sa captation).

Cet examen est surtout utile pour rechercher une thyroïde ectopique dans les hypothyroïdies congénitales

- Dosage de l'iodurie des 24 h à la recherche d'une surcharge iodée.

6.4 Complications

6.4.1 Complications cardiovasculaires

- Troubles de conduction par infiltration des voies de conduction : blocs de branche, blocs auriculo-ventriculaires, rares et régressifs sous traitement substitutif.
- Insuffisance coronaire surtout :
 - Elle est plus fréquente chez l'hypothyroïdien que chez les témoins appariés (rôle de l'hypercholestérolémie, de l'anoxie tissulaire)
 - Elle est souvent asymptomatique en raison de la diminution du débit cardiaque et de la consommation en O₂ du myocarde,
 - *Elle risque donc de se démasquer sous traitement substitutif.*
- Péricardite et myocardite myxoedémateuses, généralement bien tolérées

6.4.2 Coma myxoedémateux

- Il s'agit d'une complication rare et grave, mortelle une fois sur deux.
- Il complique surtout le myxoedème non diagnostiqué de la femme âgée
- Il est déclenché par le froid, les infections broncho-pulmonaires, la prise de sédatifs et de tranquillisants.
- Il se manifeste par :
 - Un trouble de conscience plus ou moins profond
 - Une hypothermie centrale sévère
 - Une bradycardie, une hypotension artérielle
 - Des troubles de ventilation avec risque d'obstruction des voies aériennes supérieures
 - Une dilution sévère avec hyponatrémie majeure, parfois hypoglycémie

6.4.3 Apnées du sommeil

- Elles sont fréquentes chez l'hypothyroïdien et le dosage de la TSH doit être demandée chez un patient consultant pour ce trouble.
- Elles se manifestent par des ronflements, éveils en sursaut, somnolence et asthénie diurne, et comportent un risque de mort subite.
- Elles disparaissent souvent sous traitement substitutif.

6.5 Formes cliniques

6.5.1 Formes de l'enfant

6.5.1.1 Etiologies

- Anomalies de la morphogénèse thyroïdienne*
 - Athyréoses
 - Ectopies thyroïdiennes (linguale surtout)
- Troubles congénitaux de l'hormonosynthèse*
 - Défaut de captation (mutations du NIS) ou d'organification de l'iodure par anomalie enzymatique.
 - S'accompagnent de goitre (et d'une surdi-mutité neurogène dans le syndrome de PENDRED)
- Carence en iode dans les zones d'endémie*

- C'est la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie au niveau mondial
- Elle s'accompagne de goitre volumineux
- Il en existe deux formes :
 - neurologique (retard mental, surdimutité, hémipariés irréversibles) quand la carence hormonale in utero a été très précoce par carence iodée maternelle majeure.
 - crétinisme hypothyroïdien, avec atteinte cérébrale plus tardive dans la vie in utero et la petite enfance.

6.5.1.2 Diagnostic

- Dans les pays occidentaux, l'hypothyroïdie est dépistée systématiquement par dosage de TSH à la naissance.
- En 1988, L'incidence des hypothyroïdies dépistées systématiquement était de 1/3410.
- En l'absence de traitement urgent, le tableau clinique est catastrophique :
 - Outre les signes d'hypothyroïdie,
 - Retard statural avec nanisme dysharmonieux, aux membres très courts, dysgénésie épiphysaire, retard de l'âge osseux
 - Débilité sévère, irréversible même si le traitement est mis en route.

6.5.2 Insuffisance thyroïdienne

- Généralement modérée et peu bruyante, sans infiltration cutanéomuqueuse, elle s'intègre dans le tableau de l'insuffisance antehypophysaire. C'est elle qui est responsable de l'hyponatrémie.
- Le taux de T4L diminué contraste avec un taux bas de TSH, ou simplement non augmenté : la constatation d'une T4L basse et d'une TSH normale doit faire rechercher une origine hypothalamo-hypophysaire à l'hypothyroïdie.
- Toutes les causes d'insuffisance hypophysaire ou hypothalamique peuvent en être responsables.

6.6 Diagnostic différentiel

Il se pose parfois avec le **syndrome de basse T3**, fréquent : il ne s'agit pas d'une insuffisance thyroïdienne mais d'un mécanisme adaptatif d'épargne énergétique chez les personnes atteintes de maladie sévère aiguë ou chronique, ou les personnes âgées. La T3 est diminuée du fait d'une diminution de l'action de la monodéiodase (sous l'effet, en partie, de l'hypercortisolisme adaptatif dans les situations de stress), mais la T4L et la TSH sont normales.

Le **syndrome de basse T3 + basse T4** se rencontre dans les situations encore plus sévères, par inhibition réactionnelle de la sécrétion thyroïdienne. Le problème d'une insuffisance thyroïdienne or-

ganique peut alors se poser, mais le contexte permet de rétablir le diagnostic.

6.7 Traitement

6.7.1 Moyens

a. *L Thyroxine (LT4)*

- La LT4 doit être préférée à la LT3 dont la demi-vie est plus courte : nécessité de plusieurs prises quotidiennes, pics plasmatiques brutaux indésirables.
- La demi-vie de la T4 est de l'ordre de 8 jours et une seule prise quotidienne est suffisante.
- Les doses sont fonction du degré de l'hypothyroïdie, du but thérapeutique recherché et du poids du patient. (vont en général de 75 à 200 mcg/j)
- On utilise :
 - LEVOTHYROX* (cp à 25, 50, 75, 100, 150µg)
 - L THYROXINE* (cp à 100µg, gouttes : 1 goutte = 5µg, ampoules injectables à 200µg).

b. *L Triiodothyronine (LT3)*

- La LT3 (CYNOMEL*, cp à 25µg), n'a qu'une seule indication : remplacement temporaire de la T4 arrêtée 1 mois avant scintigraphie corps entier à l'iode 131 (cancers thyroïdiens thyroïdectomisés). Sa demi vie courte permet de ne l'arrêter que 15 jours avant l'examen
- Il existe aussi une préparation contenant LT3 + LT4 (EUTHYRAL*) : considérée comme sans intérêt puisque la T3 endogène provient de la conversion périphérique de la T4.

6.7.2 Indications et modalités du traitement

1. *Sujet jeune indemne d'insuffisance coronaire :*

La posologie peut être forte d'emblée : 50 à 100 µg de T4, puis augmentation par paliers de 25 µg tous les mois jusqu'à obtention d'une TSH normale.

2. *Sujet âgé et/ou atteint d'insuffisance coronaire*

- Posologie initiale *faible* +++ : 12,5 ou 25 µg de T4. Hospitalisation pour surveillance quotidienne, clinique et ECG, chez les sujets les plus fragiles.
- Association éventuelle à des beta bloquants cardiosélectifs à posologie faible (la clairance métabolique des médicaments est diminuée), sauf contre indication, en cas d'insuffisance coronaire. Les vasodilatateurs peuvent aussi être utilisés. (attention à l'accentuation de la bradycardie et de l'hypotension artérielle).

- Augmentation *lente* de la posologie, par paliers de 12,5 ou 25 µg/mois, après un examen clinique recherchant un angor, un ECG.
 - Le but du traitement n'est pas d'obtenir une TSH normale, mais une T4L la plus normale possible. Il ne faut pas insister en cas de mauvaise tolérance.
3. *Insuffisance surrénale associée* (syndrome de SCHMIDT)
- Il faut commencer par substituer l'insuffisance surrénale, le stress relatif apporté par la substitution thyroïdienne risquant d'entraîner une décompensation.
 - En cas d'insuffisance hypophysaire, les deux compensations peuvent être simultanées
4. *Hypothyroïdies induites par l'iode et le lithium*
- Si le médicament responsable peut être arrêté et l'hypothyroïdie modérée : on attend son élimination sous surveillance (ce qui peut durer des mois en cas de CORDARONE).
 - Si le médicament ne peut être arrêté : traitement substitutif avec les règles habituelles de prudence.
5. *Chez l'enfant*
- Le traitement est une urgence. On commence par 10 µg/kg (gouttes). Doses à adapter en fonction des résultats des dosages hormonaux
6. *Coma myxoedémateux*
- Mesures symptomatiques et de réanimation (*en unité de soins intensifs*) : réchauffement, liberté des voies aériennes, ventilation assistée si besoin, restriction hydrique en cas d'hyponatémie, antibiothérapie en cas de foyer infectieux.
 - L'hydrocortisone IV est traditionnellement associée
 - Les doses de T4 sont débattues, mais en général on utilise des posologies très fortes malgré le risque coronarien : 500 à 1000 µg de T4 en IV, relayés par 100 à 200 µg/j PO ou par sonde gastrique.

6.7.3 Surveillance

- Surveillance essentiellement clinique au début : poids, sthénie, tolérance coronarienne, ECG. systématique avant chaque augmentation des doses chez les sujets fragiles.
- Dosages de TSH et de T4L toutes les 4 à 6 semaines tant que la posologie définitive n'est pas établie. Des dosages plus fréquents sont inutiles, une hormonémie stable n'étant pas obtenue avant 1 mois.
- Une fois le traitement d'entretien établi : dosage annuel de TSH (ou de T4L s'il a été décidé de ne pas normaliser la TSH).

Chapitre 7

Hypercalcémies (318)

Auteur : F. Duron 1999

7.1 Définition

L'hypercalcémie est définie par une calcémie plasmatique supérieure à 2,60 mmol/l. Son taux doit être interprété en fonction de celui de l'albuminémie et en cas de perturbations importantes de celle-ci, il faut utiliser :

- soit la *calcémie corrigée* selon le calcul suivant :

$$\text{Ca corrigé (mmol/l)} = \text{Ca mesuré (mmol/l)} + 0,02 (40 - \text{albuminémie en g/l})$$

- soit le *dosage direct du Ca ionisé* (N = 1,14 - 1,35 mmol/l)

Les hypercalcémies ont de nombreuses causes dont les deux principales sont l'hyperparathyroïdie primitive et les cancers.

Elles se manifestent sous deux formes :

- Hypercalcémie chronique,
- Hypercalcémie aiguë, urgence médicale révélatrice ou compliquant une forme chronique

7.2 Hypercalcémie aiguë

L'hypercalcémie aiguë se définit par une calcémie supérieure à 3,5 mmol/L. Indépendamment de sa cause, elle met en jeu à court terme le pronostic vital et nécessite un traitement symptomatique d'urgence en *unité de soins intensifs*.

Les deux causes majeures d'hypercalcémie aiguë sont l'hyperparathyroïdie et les cancers.

7.2.1 Tableau clinique

Il associe :

1. Des signes neuropsychiques
 - Asthénie extrême avec prostration
 - Troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma
 - Troubles du comportement
2. Des signes digestifs
 - Intolérance alimentaire absolue
 - Vomissements
 - Douleurs abdominales
3. Une deshydratation
 - Conséquence de la polyurie et des vomissements
 - Pli cutané
 - Tachycardie et chute tensionnelle
 - Parfois collapsus circulatoire

7.2.2 Examens complémentaires réalisés en urgence

- Hypercalcémie majeure supérieure à 3,5 mmol/l
- Deshydratation avec élévation des protides et de l'hématocrite, insuffisance rénale fonctionnelle.
- Retentissement myocardique, avec à l'ECG, tachycardie, raccourcissement de l'espace QT, hyperexcitabilité avec risque de troubles du rythme ventriculaire.

7.2.3 Traitement symptomatique

Il doit être institué en **urgence** et en **unité de soins intensifs**.

7.2.3.1 Réhydratation

- **Obligatoire** : l'hypercalcémie aiguë s'accompagne toujours d'une deshydratation extracellulaire qui en elle-même aggrave l'hypercalcémie. Cette réhydratation utilise le serum salé isotonique dont le débit est adapté à la condition hémodynamique du patient. La simple réhydratation permet déjà d'obtenir une réduction de la calcémie.

7.2.3.2 Traitements hypocalcémiants

- a. *Par augmentation de l'excrétion urinaire du calcium* : diurétiques de l'anse : furosémide (Lasilix*) à fortes doses en compensant exactement les pertes urinaires en eau et électrolytes (**diurèse forcée**)
- b. *Par inhibition de la résorption osseuse* :
 - Calcitonine : effet rapide, mais insuffisant et trop fugace.
 - Mithramycine (dose unique de 25ug/kg à perfuser en 4 heures) : efficacité qui dure généralement plusieurs jours, mais il s'agit d'un produit dangereux (toxicité hépatique, rénale, hématologique).
 - **Diphosphonates +++ en perfusion IV** : inhibiteurs puissants de la résorption osseuse. Sont particulièrement indiqués dans les hypercalcémies d'origine maligne, mais aussi dans l'hyperparathyroïdie primitive : Clodronate (CLASTOBAN*), Pamidronate (ARE-DIA*). généralement efficaces en 24 heures et pour plusieurs semaines après une perfusion unique.
- c. Autres
 - Perfusion de phosphates, peu utilisée en raison du risque de précipitation calcique
 - Corticoïdes : inhibent l'action de la vitamine D, donc indiqués en cas d'intoxication à la vitamine D (éventuellement en cas de sarcoïdose).
 - **Épuration extra rénale** en cas d'insuffisance rénale aiguë ou lorsque le pronostic vital est immédiatement mis en jeu.

En pratique, les mesures les plus habituellement utilisées sont :

- la réhydratation, toujours,
- la diurèse forcée ou les diphosphonates,
- L'épuration extrarénale dans les cas extrêmes.

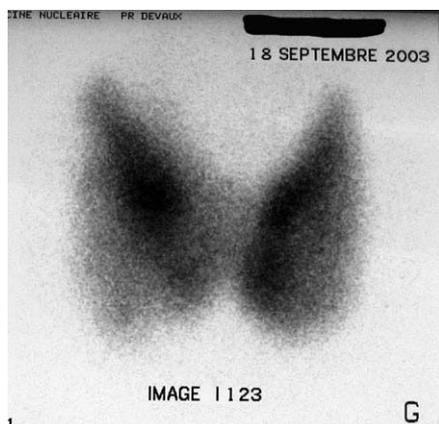
7.2.4 Traitement étiologique

Tandis que sont prises les mesures de réanimation, la recherche d'une étiologie doit être active. On peut ainsi être amené à pratiquer une **parathyroïdectomie en urgence**, éventuellement sous anesthésie locale lorsqu'un adénome parathyroïdien a pu être mis en évidence par la biologie.

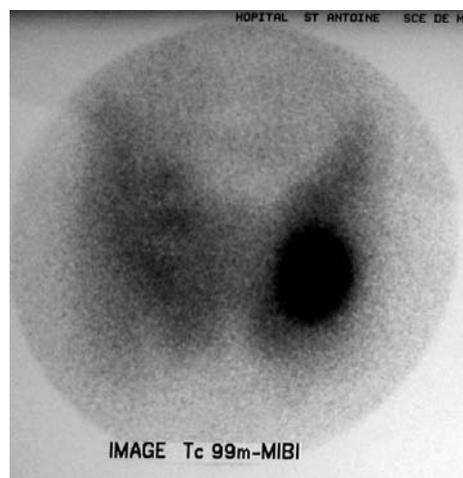
7.3 Hypercalcémie chronique

La découverte d'une hypercalcémie au cours d'un bilan biologique systématique est fréquente. Après confirmation de l'hypercalcémie, une enquête étiologique s'impose. L'hyperparathyroïdie primitive et la pathologie tumorale sont les deux étiologies principales des hypercalcémies chroniques.

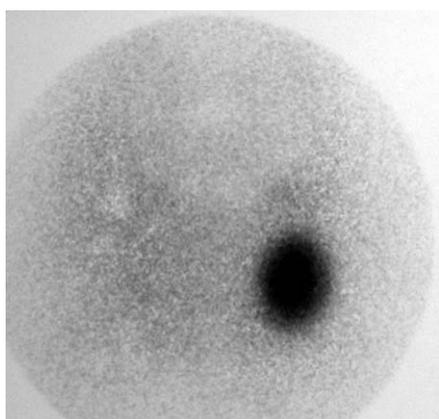
7.3.1 Hyperparathyroïdie



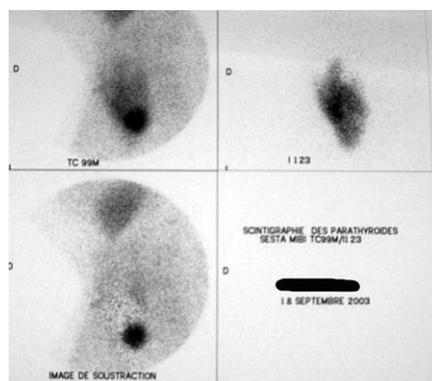
Iode 123 : visualisation de la thyroïde



Tc99-MIBI : visualisation de la thyroïde et de l'adénome parathyroïdien inf G



encore mieux visible en soustraction (effacement de la thyroïde)



Mêmes techniques de profil

7.3.1.1 Signes cliniques

Les manifestations, lorsqu'elles existent, sont liées à l'hypercalcémie chronique

1. Signes généraux

- Asthénie
- Fatigabilité musculaire

2. *Signes rénaux*

- La pathologie lithiasique est une circonstance de découverte fréquente : colique néphrétique, plus rarement hématuries ou infections urinaires à répétition.
- Syndrome polyuro-polydypsique, dont l'intensité est fonction de l'importance de l'hypercalcémie. Il reflète l'insensibilité rénale à l'ADH par tubulopathie fonctionnelle liée à l'hypercalcémie.
- Plus tardivement au cours de l'évolution de la maladie surviennent :
 - Néphrocalcinose par dépôts calciques diffus dans le parenchyme rénal
 - Insuffisance rénale chronique qui conditionne le pronostic de cette maladie, réalisant un tableau de néphrite interstitielle chronique irréversible.

3. *Signes ostéo articulaires*

- Douleurs osseuses peu spécifiques
- Crises fluxionnaires de chondrocalcinose
- Tuméfactions osseuses +/- fractures spontanées devenues rarissimes.

4. *Les manifestations digestives*

- Elles sont volontiers aspécifiques : anorexie, nausées, douleurs abdominales, constipation : leur persistance doit conduire à vérifier la calcémie.
- Elles sont plus évocatrices s'il s'agit :
 - D'ulcères gastro-duodénaux multiples, récidivants (recherche d'un gastrinome associé dans le cadre d'une NEM)
 - De douleurs de pancréatite chronique calcifiante.

5. *Hypertension artérielle associée à une tachycardie*6. *Manifestations psychiâtriques*

- Syndrome dépressif
- Parfois syndrome confusionnel ou état psychotique aigu

Dans la grande majorité des cas, l'hypercalcémie est totalement asymptomatique et découverte par un bilan biologique systématique.

7.3.1.2 Bilan biologique

Il permet d'affirmer le diagnostic d'hyperparathyroïdie.

Il est dominé par le dosage de la PTH 1-84.

1. *Bilan phosphocalcique*

- *Hypercalcémie* contrôlée à trois reprises, trois jours de suite, le matin à jeun
- Le dosage du calcium total doit être confronté à celui de l'albuminémie
- Le dosage du calcium ionisé dispense de cette précaution
- *Hypophosphorémie*, inconstante, mais de bonne valeur diagnostique si elle est présente.
- L'hypercalciurie et l'hyperphosphaturie sont inconstantes.

2. *Dosage radio-immunologique de la PTH 1-84*

Il a considérablement simplifié le diagnostic positif de l'hyperparathyroïdie primitive : la PTH 1-84 est élevée, ou « anormalement normale » en regard de l'hypercalcémie : l'origine parathyroïdienne est certaine.

3. *Autres anomalies biologiques*

Ont moins d'intérêt depuis que le dosage de la PTH est courant.

Reflètent l'activité excessive de la PTH sur ses organes cibles :

— Le rein

- élévation de l'AMP cyclique néphrogénique
- élévation de la clairance du phosphore
- diminution du taux de réabsorption du phosphore
- Parfois acidose hyperchlorémique.

— L'os

- Augmentation des phosphatases alcalines sanguines
- Augmentation de l'hydroxyprolinurie des 24 heures.

7.3.1.3 Evaluation du retentissement de l'hypercalcémie chronique1. *Sur l'appareil urinaire*

- Radiographies de l'abdomen, échographie : recherche des microcalcifications du parenchyme rénal (néphrocalcinose)
- UIV, en cas de lithiase urinaire
- ECBU, recherche d'hématurie et/ou de leucocyturie
- Evaluation de la fonction rénale : urée sanguine, créatinine plasmatique.

2. *Sur l'os*

- Le meilleur examen est l'étude du contenu minéral osseux par absorptiométrie, mettant en évidence la déminéralisation du squelette.
- Dans les formes évoluées, des lésions radiologiques sont possibles :
 - Non spécifiques : déminéralisation diffuse avec corticales amincies, signes de résorption osseuse sous périoste avec géodes.
 - Plus évocatrices :
 - Ostéoporose micro lacunaire de la voûte crânienne
 - Disparition de la lamina dura au panoramique dentaire
 - Résorption de la houppe des phalanges
 - Chondrocalcinose des cartilages articulaires

3. *Sur l'appareil cardiovasculaire*

- ECG : tachycardie avec raccourcissement de l'espace QT.

4. *Sur le pancréas*

- Des calcifications pancréatiques sont rarement retrouvées sur la radiographie ou l'échographie abdominale.

7.3.1.4 Localisation des lésions causales

Il s'agit de l'étape la plus difficile. Aucun examen n'a de valeur localisatrice absolue et le meilleur d'entre eux est la cervicotomie exploratrice.

- *Echographie cervicale*, réalisée par un échographiste entraîné
- *Scintigraphies* couplées Technetium-Thallium ou MIBI (Sestamibi-Tc99m) : les images obtenues par soustraction peuvent permettre de localiser l'adénome

Dans certains cas difficiles (échec de la cervicotomie) :

- *Scanner cervical et du médiastin* à la recherche d'une localisation ectopique
- *Dosages étagés de la PTH* par cathétérisme des veines parathyroïdiennes.

En pratique, lorsque le syndrome biologique est typique, l'examen les plus utilisés sont l'échographie et la scintigraphie, suivies de la *cervicotomie exploratrice* même si l'adénome n'a pas été localisé. Le chirurgien peut être aidé en per opératoire par les dosages étagés de PTH dans les veines efférentes si le laboratoire peut en donner immédiatement le résultat

Les autres examens sont surtout utiles quand l'adénome n'a pas été trouvé (localisation médiastinale).

7.3.1.5 Formes cliniques

1. *Hyperparathyroïdie et néoplasies endocriniennes multiples (NEM)*
Dans ces cas l'hyperparathyroïdie, par adénomes multiples ou hyperplasies, est toujours **récidivante** et ce fait, ainsi qu'une **notion familiale**, doit attirer l'attention
 - Le type I associe à l'hyperparathyroïdie :
 - Adénome sécrétant du pancréas endocrine (gastrinome surtout, plus rarement insulinome, glucagonome)
 - Adénome hypophysaire, sécrétant ou non
 - Le type II associe à l'hyperparathyroïdie :
 - Phéochromocytome souvent bilatéral : il est essentiel d'avoir diagnostiqué le phéochromocytome avant l'intervention sur les parathyroïdes (risque de mort subite)
 - Cancer médullaire de la thyroïde

Ces formes sont familiales : une enquête génétique s'impose donc.

Les 4 parathyroïdes doivent être enlevées par le chirurgien en raison du risque de récurrence, avec autogreffe d'un fragment de la parathyroïde la moins atteinte.

2. *En cas d'insuffisance rénale chronique*
L'hyperparathyroïdie est soupçonnée devant une calcémie normale (*hyperparathyroïdie secondaire*). Il existe d'exceptionnelles *hyperparathyroïdies tertiaires* qui résultent de l'évo-

lution adénomateuse d'une hyperparathyroïdie secondaire liée à l'hypercalcémie non compensée d'une insuffisance rénale chronique.

7.3.1.6 Diagnostic différentiel

Devant une hypercalcémie associée à une PTH normale ou élevée, le seul diagnostic différentiel possible est l'*hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne*, affection autosomique dominante due à une hyposensibilité de cellules parathyroïdiennes et rénales au Ca ionisé par mutation inhibitrice du récepteur sensible au Ca : la notion familiale et l'hypocalciurie permettent le diagnostic. Dans toutes les autres causes d'hypercalcémie, la PTH 1-84 est basse.

7.3.1.7 Traitement

Le traitement est chirurgical : ablation de l'adénome ou des parathyroïdes hyperplasiques. Le chirurgien doit repérer les 4 parathyroïdes : possibilité d'adénomes multiples, d'hyperplasie des 4 parathyroïdes (10 % des cas). La situation peut être difficile lorsque l'adénome est ectopique, médiastinal ou intra thyroïdien ou lorsqu'existent une ou deux parathyroïdes supplémentaires. La pièce est examinée systématiquement en anatomopathologie extemporanée, mais les cancers parathyroïdiens sont rarissimes (< 1 % des cas).

Lorsque l'adénome a été repéré et que l'état du patient est précaire, il peut être enlevé sous anesthésie locale, ou détruit par alcoolisation sous échographie.

L'ablation de l'adénome est suivie d'une phase d'hypoparathyroïdie due à l'inertie des parathyroïdes saines, mais l'hypercalcémie est habituellement transitoire. Dans quelques cas, elle peut se prolonger et témoigne d'une reminéralisation intense du squelette, réalisant un « hungry bone syndrome ».

Le traitement chirurgical peut se discuter lorsque l'hypercalcémie est découverte par un examen systématique chez une personne âgée et n'est pas menaçante. Il faut alors bien peser les risques de l'intervention et celui de l'hyperparathyroïdie. L'existence d'une atteinte rénale et/ou osseuse font peser la balance en faveur de la chirurgie. Chez la femme en période périménopausique, le traitement par estrogènes, qui protège l'os, est particulièrement indiqué si une décision opératoire n'est pas prise d'emblée.

7.3.2 Les autres causes d'hypercalcémie

Mise à part l'hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne (cf), *toutes les étiologies d'hypercalcémie autres que l'hyperparathyroïdie s'accompagnent d'une PTH 1-84 basse témoignant de l'origine extra parathyroïdienne de l'hypercalcémie.*

7.3.2.1 Les hypercalcémies malignes

La pathologie néoplasique sous-jacente domine généralement le tableau clinique et l'hypercalcémie est découverte lors du bilan biologique. Ces formes peuvent être responsables d'une hypercal-

cémie aiguë :

- Myélome
- Métastases osseuses
- Substance PTH-like sécrétée par certains cancers (PTHrp : PTH related peptide). Le diagnostic biologique est évoqué devant l'association d'une PTH 1-84 basse et d'un AMP cyclique urinaire élevé, signant l'action d'une substance PTH-like sur l'effecteur rénal. Le dosage direct de la PTHrp est possible.

7.3.2.2 Les hypercalcémies bénignes

A l'interrogatoire, il est possible d'identifier :

- *L'intoxication à la vitamine D* : le tableau biologique associe une élévation du calcium et du phosphore plasmatiques, une hypercalciurie. Le dosage sérique de la vitamine D confirme le diagnostic.
- *L'intoxication à la vitamine A*, rarissime, ne s'observant que pour des doses quotidiennes supérieures à 50000 unités (les apports recommandés sont de l'ordre de 5000 U/j).
- *Le syndrome des buveurs de lait*, devenu exceptionnel. Il se rencontrait auparavant chez les malades ulcéreux faisant une grande consommation de lait et d'alcalins.
- *La prise de diurétiques thiazidiques* entraînant une hémococoncentration et une diminution de l'excrétion urinaire du calcium.
- *Les endocrinopathies* : hyperthyroïdie, insuffisance surrénale aiguë, exceptionnellement acromégalie.
- *L'immobilisation prolongée*.

Une hypercalcémie peut également compliquer :

- *Une maladie de Paget* (très rarement)
- *Une granulomatose telle la sarcoïdose*. Dans cette étiologie, l'hypercalcémie est classique et reflète un excès de production de la 1,25 dihydro vitamine D par les cellules granulomateuses.

Chapitre 8

Exploration des glandes surrénales

Auteur : F. Girard 1991 ; mise à jour F. Duron 1998

8.1 Exploration biologique

Les corticosurrénales secrètent trois groupes d'hormones stéroïdiennes :

- Glucocorticoïdes
- Minéralocorticoïdes
- Androgènes

Une exploration devra interroger chacun de ces trois groupes. (Voir schéma)

8.1.1 Exploration de la fonction glucocorticoïde

L'hormone secrétée : CORTISOL (compose F).

8.1.1.1 Exploration statique

- Taux de sécrétion : $10 \text{ mg/m}^2/24 \text{ h}$: mesure délicate, ne peut pas être exécutée en routine.
- Urines : nécessité d'un recueil de 24 h, contrôlé par la mesure de la créatinine.
- Dosage du **cortisol (F) libre (L) urinaire (U) (FLU)** : $<100 \text{ } \mu\text{g}/24\text{h}$: reflet précis de la sécrétion du cortisol.
- Plasma : dosage du cortisol : $100 \text{ } \mu\text{g}/(270 \text{ nmol})$ le matin à 8h. Ce dosage peut être couplé à celui de l'ACTH $< 80 \text{ pg/ml}$. ACTH et cortisol varient parallèlement pendant les 24 h (cycle circadien) :
- D'où la nécessité de faire les prélèvements *toujours à la même heure (entre 8 et 9h le matin)*.
- D'où l'intérêt parfois (Maladie de Cushing) d'apprécier *l'évolution circadienne* de ces paramètres. Prélèvement au minimum 9h, 15h, 19h, 24h, 5h. A minuit, le cortisol s'abaisse

< 50 µg/l , ACTH < 10pg/ml.

- A partir de taux de base, il est parfois possible d'obtenir le renseignement recherché :
 - F bas, ACTH élevé = insuffisance surrénalienne périphérique.
 - F bas, ACTH bas = Insuffisance corticotrope (à noter qu'un tel tableau est réalisé chaque jour à minuit).
 - F élevé ACTH bas = tumeur sécrétante de la corticosurrénale.
 - F élevé, ACTH élevé : interprétation impossible : il peut s'agir du simple effet du *stress du prélèvement*

8.1.1.2 Epreuves dynamiques

Elles sont le plus souvent nécessaires pour pouvoir affirmer un dysfonctionnement de l'axe corticotrope :

1. Appréciation directe au niveau de la surrénale : stimulation par l'ACTH

- Indispensable pour pouvoir affirmer un déficit surrénalien
- Mesure du F plasmatique avant et une heure après l'injection IM ou IV de 0,25 mg d'ACTH Alpha-1-24 de synthèse (*test au SYNACTHENE immédiat*). Elévation F > 200 µg/l.
- (Parfois, nécessité d'une stimulation prolongée : *test au SYNACTHENE retard* : une injection IM/jour pendant 1 à 3 jours avec recueil des urines des 24 h pour dosage du FLU.)

2. Appréciation de l'appareil de commande hypothalamo-hypophysaire

Mise en jeu des mécanismes de régulation par *rétro-action*.

- *Stimulation par la métopirone* (voir le texte exploration de l'ante hypophyse)
- *Freinage par la dexaméthasone* (DXM), stéroïde de synthèse non reconnu par les dosages du cortisol plasmatique ou urinaire :
 - *Rapide* (ou « minute ») : l'administration de 1mg de DXM à minuit bloque toute la phase de sécrétion active de l'ACTH de la deuxième partie de la nuit. Par rapport au taux de F de contrôle (la veille à 8h), le lendemain le F doit s'être abaissé à moins de 20 µg/l, ce qui permet d'éliminer toute arrière pensée d'hypercorticisme.
 - *Faible* : DXM 0,5 mg à 12, 18, 24, 06 h pendant deux jours. Dosage de F à 8 h avant et deux heures après la dernière prise de DXM. Epreuve plus complète mais ayant la même signification que la précédente. Absence de freinage = Syndrome de Cushing.
 - *Fort* : 2 mg de DXM selon les mêmes horaires que pour le freinage faible.
 - Freinage partiel ou complet = maladie de Cushing
 - Freinage nul = tumeur surrénalienne ou syndrome paranéoplasique
- *Le test au CRH* seul ou avec adjonction de *lysine vasopressine* (LVP) et l'épreuve d'*hypoglycémie à l'insuline*, interrogent les divers niveaux de l'appareil hypothalamo-hypophysaire corticotrope (voir cours sur exploration de l'anté-hypophyse).

8.1.2 Exploration de la fonction minéralocorticoïde

Elle sera menée en fonction des actions de l'aldostérone sur le métabolisme hydrominéral = accroissement de la réabsorption tubulaire distale du sodium avec excrétion concomitante du potassium et en fonction des divers processus de régulation de la sécrétion de l'aldostérone :

- Système rénine angiotensine
- ACTH (voir schéma)
- Action directe des électrolytes sur la surrénale

En dehors des situations d'urgence, il est nécessaire que toute exploration de la fonction minéralocorticoïde soit effectuée dans des conditions de *balance sodée connue et stable depuis au moins cinq jours*.

8.1.2.1 Electrolytes

Mesure simultanée

- Dans le plasma : Na, K, Protides, Hématocrite
- Dans les urines : natriurèse des 24 heures.
 - Na bas < 130 mmol/l
 - K élevé > 5,5 mmol/l
 - Avec hémococoncentration et persistance d'une diurèse sodée > 20 mmol/24h, = *indiquent une insuffisance en aldostérone*
 - Na élevé > 147 mmol/l
 - K bas < 3 mmol/l (recherche de signes à l'ECG)
 - Avec éventuellement alcalose, = *hypersecrétion de minéralocorticoïdes*

8.1.2.2 Dosage hormonaux statiques en régime normosodé

- *Urinaires* :
 - Aldostérone : 20-40 nmol/24 h
 - Tétrahydroaldostérone : 80-120 nmol/24h
- *Plasmatisques* :
 - *Aldostérone* :
 - Mesure le matin à jeun (cycle circadien)
 - Décubitus dorsal strict depuis au moins une heure.
 - Debout : multiplication par trois des valeurs couché.
 - *Rénine plasmatique (RP)* :

La mesure simultanée de la RP est **indispensable**. En effet, la rénine est sécrétée en fonction de la pression du sang de l'artère afférente du glomérule et de sa teneur en sodium.

Elle permet la génération de l'angiotensine qui, elle-même, stimule la sécrétion de l'aldostérone par la couche glomérulée de la corticosurrénale.

- Rénine basse + aldostérone élevée : hyperaldostéronisme primaire
- Rénine élevée + aldostérone élevée : hyperaldostéronisme secondaire
- Rénine élevée + aldostérone basse : hypoaldostéronisme primaire (insuffisance surrénale)
- Rénine basse + aldostérone basse : hypoaldostéronisme secondaire (rare)

8.1.2.3 Epreuves dynamiques

— *Stimulation par l'ACTH*

Après injection intra-musculaire de 0,25 mg de SYNACTHENE le taux plasmatique de l'aldostérone s'élève de 3 à 5 fois au-dessus de son niveau de base, en 30 minutes. Cette épreuve permet d'éliminer rapidement l'hypothèse d'un déficit en minéralocorticoïdes.

— *Stimulation par régime sans sel*

Après cinq jours à un régime apportant 0,3 mmol/kg de Na/jour, multiplication par 3 ou 4 des taux de base de l'aldostérone plasmatique ou urinaire par rapport au régime de contrôle (3 mmol/kg de Na/j). Un même effet de stimulation peut être obtenu par l'administration d'un diurétique (80 mg de Furosémide) avec mesure de l'aldostérone plasmatique trois heures après : forte augmentation chez le sujet normal.

— *Stimulation par l'orthostatisme*

Le passage de la position couchée à la position debout permet de juger de l'adaptation de la surrénale à son système de commande. Sécrétion autonome de la glomérulée, adaptation de l'appareil vasculaire.

— *Epreuve de freinage*

- Freinage court : l'expansion volumique provoquée par la perfusion intraveineuse de 2 litres de Cl-Na à 9 p 1000 en quatre heures provoque un abaissement de l'aldostérone plasmatique.

- Freinage long : l'administration d'une forte dose de 9 Alpha-Fluorohydrocortisone (minéralo-corticoïde de synthèse puissant (400 µg/j/3j) provoque également, en l'absence de tumeur sécrétant de l'aldostérone, un abaissement profond de ce stéroïde

L'état cardiovasculaire du malade devra être pris en compte avant la réalisation de ces deux dernières épreuves.

En pratique, le test dynamique utilisé est le test à l'orthostatisme

8.1.3 Exploration de la lignée des androgènes

Elle doit être explorée spécifiquement en cas de virilisation liée habituellement à un trouble de la biosynthèse des glucocorticoïdes (bloc de la 21-Hydroxylase).

— *Urines*

La mesure des 17 Cétostéroïdes urinaires (17 CS) permet, avant la puberté et chez la femme, d'apprécier l'élimination des métabolites des différents androgènes surrénaux. Chez l'homme pubère, l'élimination des androgènes testiculaires s'y surajoute sans qu'on puisse faire la distinction

— *Plasma*

Dosages directs de :

- Déhydroépiandrostérone (DHA) et sulfate de DHA
- Δ_4 -Androstenedione
- 17 OH progestérone (précurseur)

La testostérone n'est pas sécrétée par la surrénale, mais DHA et Δ_4 se transforment partiellement en testostérone dans le foie : toute élévation de ces deux stéroïdes fera donc monter le taux de la testostérone. Cette élévation est difficilement appréciable chez l'homme.

8.2 Exploration morphologique

L'exploration morphologique des surrénales n'est indiquée qu'après la mise en évidence d'anomalies biologiques

Les surrénales peuvent être visualisées par :

1. **la radiographie de l'abdomen sans préparation**

- Les surrénales ne sont visibles que si elles sont pathologiques et *calcifiées*

2. **L'échographie**

3. **Le Scanner**

Les surrénales normales se situent en avant des pôles supérieurs des reins et ont une forme en accent circonflexe, avec 2 jambages fins

4. **L'IRM**

5. **La scintigraphie au ^{199}Tc MDP (Technetium-99m) marqué à l'iode**, puisque le cholestérol est le précurseur de la stéroïdogénèse

- Après traitement au Lugol (iode froid) pour empêcher la thyroïde de fixer l'isotope
- soit sans préparation (visualisation essentiellement de la zone fasciculée sécrétant les glucocorticoïdes)
- soit après freinage de la zone fasciculée par la dexaméthasone lorsque l'on veut visualiser la zone glomérulée sécrétant les minéralocorticoïdes

Normalement la fixation surrénalienne de l'isotope est bilatérale et symétrique

Chapitre 9

Insuffisance surrénale (254)

Auteur : F. Duron 1999

Il s'agit d'affections relativement rares, dues au déficit total ou partiel des sécrétions corticosurrénales. Selon le degré du déficit et la rapidité d'installation du trouble, on distingue les **insuffisances surrénales lentes**, responsables de manifestations chroniques, et les **insuffisances surrénales aiguës** qui peuvent être mortelles en l'absence de diagnostic et de traitement précoces. Toute insuffisance surrénale lente est susceptible de se compliquer d'insuffisance surrénale aiguë. Selon le niveau du trouble, surrénalien ou hypophysaire, on distingue :

- L'IS d'origine surrénale : **insuffisance surrénale**
- L'IS d'origine hypothalamo-hypophysaire : **insuffisance corticotrope**

9.1 Insuffisance surrénale

9.1.1 Insuffisance surrénale lente (maladie d'Addison)

9.1.1.1 Physiopathologie

Les troubles cliniques et biologiques sont la conséquence du défaut des sécrétions corticosurrénales :

- *L'insuffisance en aldostérone* entraîne une perte sodée urinaire avec tendance à la déshydratation extracellulaire et à l'hyperhydratation intracellulaire par transfert de l'eau vers le secteur intracellulaire, une hyperkaliémie (échange Na/K au niveau du rein)
- *L'insuffisance en cortisol* est responsable de l'asthénie et de la tendance hypoglycémique (diminution des réserves glycogéniques du foie et du muscle)
- *L'insuffisance en androgènes* surrénales n'a aucune conséquence connue.
- *L'élévation de l'ACTH* est responsable de la mélanodermie.

9.1.1.2 Etiologies

- *Tuberculose bilatérale des surrénales (maladie d'ADDISON classique)* : étiologie devenue rare.
- *Insuffisance surrénale auto-immune*, plus fréquente, due à des anticorps antisurrénaux, qui peuvent disparaître du sérum après une longue évolution. Cette forme peut paraître isolée, ou s'associer à d'autres maladies auto immunes, notamment maladies thyroïdiennes auto immunes (IS + myxoedème = syndrome de SCHMITT), diabète insulino dépendant, maladie de BIERMER, vitiligo, hypoparathyroïdie. Il en existe des formes familiales, associées à une moniliase.
- *Métastases surrénaliennes bilatérales* (poumons surtout)
- *Blocs enzymatiques* (voir le cours sur hirsutisme)
 - en 21 hydroxylase : déficit en aldostérone, en cortisol, hyperandrogénie
 - en 11 hydroxylase : déficit en cortisol et en aldostérone mais accumulation de précurseurs (DOC) ayant une activité minéralo corticoïde, hyperandrogénie
 - en 17 α hydroxylase : déficit en cortisol, stéroïdes sexuels, accumulation des minéralo-corticoïdes sécrétés par la zone fasciculée (DOC) qui freinent la rénine et donc la sécrétion d'aldostérone.
- *Infiltration des surrénales* par amylose, lésions mycosiques (histoplasmosse, coccidiomycose)
- *Adrénoleucodystrophie* : maladie plus fréquente qu'on ne le pensait, se manifestant chez l'enfant ou l'adulte jeune de sexe mâle. Il s'agit d'une maladie génétique récessive liée à l'X entraînant une accumulation des acides gras à très longue chaîne et associant une atteinte de la substance blanche avec encéphalopathie, démyélinisation et une insuffisance surrénale. Dans quelques cas, l'insuffisance surrénale peut être le premier symptôme et ce diagnostic doit être systématiquement évoqué chez un sujet jeune de sexe masculin. La mutation responsable de l'affection est connue.

9.1.1.3 Signes cliniques

Peu bruyants : le diagnostic est souvent tardif.

1. La mélanodermie

Signe d'appel majeur, mais elle peut être modérée et ne pas attirer l'attention.

Elle est de plus sans valeur chez les sujets normalement très pigmentés.

Typiquement :

- Pigmentation brune voisine du hâle solaire, mais plus hétérogène, un peu « sale ».
- Prédomine aux régions normalement pigmentées : aréoles des seins, organes génitaux ; aux zones de frottement : coudes, ceinture ; aux zones exposées au soleil ; aux plis de flexion : face palmaire des mains, articulations interphalangiennes ; souligne les cicatrices.
- Atteint également les muqueuses : « taches ardoisées » de la face interne des joues, de la langue, des gencives, et les phanères : cheveux, ongles

2. L'asthénie

- Physique, souvent très profonde : type même de l'asthénie organique, à prédominance vespérale
 - Psychique,
 - Sexuelle
3. **L'hypotension artérielle**
Avec hypotension orthostatique et pouls peu frappé (« microsphygmie »), bas voltage ECG, petit cœur « en goutte ».
 4. **L'amaigrissement**
Constant, mais très progressif, il attire peu l'attention
 5. **Les troubles digestifs**
Absents dans les formes compensées, ou se résumant à une anorexie. La survenue de nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales annonce la décompensation aiguë.

9.1.1.4 Examens complémentaires

1. Conséquences du déficit hormonal

- Modifications de la *formule sanguine* : anémie normocytaire modérée, leuconéutropénie et surtout éosinophilie caractéristique.
- *Augmentation de la natriurèse*. Les modifications électrolytiques caractéristiques, hyponatrémie, hyperkaliémie sont mineures ou absentes dans les formes compensées, de même que l'hypercalcémie. Leur apparition annonce la décompensation aiguë.
- Tendance à l'*hypoglycémie* à jeun et courbe d'hyperglycémie provoquée plate.
- *Opsiurie* : retard à l'élimination de l'eau lors de l'épreuve de Robinson : en 4 heures l'eau ingérée doit normalement être entièrement éliminée (test devenu désuet).

2. Exploration hormonale

1. Dosages statiques

- Effondrement du cortisol plasmatique dosé à 8 heures
- Effondrement de l'aldostéronémie alors que la rénine est élevée
- Augmentation de l'ACTH plasmatique. Cette augmentation de l'ACTH alors que le cortisol est bas signe l'origine surrénale de l'insuffisance surrénale.

2. Tests dynamiques

- Test au Synacthène* immédiat : absence d'élévation du cortisol sous stimulation par 0,25 mg de synacthène IV ou IM (dosages à T0, T1/2h, T1h)
- Test au Synacthène retard* : pas d'élévation des composés urinaires (peu utilisé)

3. Enquête étiologique

- *Echographie, scanner des glandes surrénales* à la recherche de calcifications en faveur de l'origine tuberculeuse ou mycosique, de masses pouvant témoigner de métastases (accessibles à la ponction) ; radiographie de thorax (séquelles de tuberculose).
- *Recherche d'anticorps antisurrénaux*. Leur absence n'élimine pas cependant l'origine auto-immune de l'affection.

- *Dosage des acides gras à très longues chaîne* lorsqu'on suspecte une adrénoleucodystrophie.
- Les insuffisance surrénales des bloc enzymatiques incomplets à révélation tardive sont généralement purement biologiques et se manifestent dans un contexte particulier d'hyperandrogénie.

9.1.1.5 Traitement

1. Traitement symptomatique

Il est simple : remplacement des stéroïdes manquants

- Glucocorticoïde : HYDROCORTISONE, 20 à 40 mg par jour en deux ou trois prises, matin et midi ou matin, midi et soir.
- Minéralocorticoïde : FLUDROCORTISONE* (9 alpha fluoro hydrocortisone, disponible seulement dans les pharmacies centrales des hôpitaux) : 50 à 100 µg/j. L'acétate de DOCA (SYNCORTYL*) utilisable seulement par voie intra musculaire (5 à 10 mg 2 fois par semaine) est peu employé.

Le patient doit être averti : + + +

- Du danger d'interrompre le traitement : il s'agit d'un traitement à vie
- De la nécessité de *doubler les doses* en cas de fatigue anormale, d'agression : infections virales notamment. Lors d'interventions chirurgicales, d'accouchement, de maladie sévère, l'hydrocortisone parentérale sera employée.
- *Du danger du régime sans sel* ou de la prises de médicaments responsables de pertes hydro sodées : diurétiques, laxatifs

Il doit être muni d'*hydrocortisone injectable* à utiliser en cas de troubles digestifs et de suspension de l'alimentation orale,

Il doit être muni d'une *carte d'addisonnien*, comportant le diagnostic, le traitement suivi, les coordonnées de son médecin.

Surveillance du traitement

- Essentiellement clinique : poids, pression artérielle, sthénie, permettant de dépister un sur ou sous dosage
- *Ionogrammes* sanguins et urinaire
- Eventuellement dosage de la *rénine* : sa normalité traduit la qualité de la compensation en minéralo corticoïdes. Il est rare que l'ACTH se normalise complètement, même lorsque la compensation en hydrocortisone est correcte.

Etant donné la cinétique de l'hydrocortisone, les dosages du cortisol plasmatique sous traitement et du cortisol *urinaire ne sont pas interprétables*.

2. Traitement étiologique

Lorsque l'IS est d'origine tuberculeuse, il est de mise d'instituer un traitement spécifique, bien que l'infection tuberculeuse précède en général de plusieurs années l'apparition de l'IS. Il ne faut cependant pas compter sur une guérison de la maladie surrénalienne.

9.1.2 Insuffisance surrénale aiguë

Parfois révélatrice, c'est un accident grave et une *urgence thérapeutique*. L'essentiel est d'en faire le diagnostic, ce qui est parfois malaisé lorsque l'insuffisance surrénale n'est pas connue.

9.1.2.1 Circonstances étiologiques

1. *Accident évolutif d'une insuffisance surrénale chronique*
 - cas le plus fréquent
 - peut révéler la maladie : déclenchée par un stress : accident intercurrent, intervention chirurgicale etc
 - souvent conséquence d'une erreur thérapeutique :
 - régime sans sel abusif, prise de diurétiques,
 - non adaptation des doses au cours d'un stress, ou interruption du traitement
2. *Hémorragie des surrénales*
 - sous traitement anticoagulant
 - lors d'infection sévères, notamment septicémie à méningocoques (syndrome de Waterhouse-Frederichsen)
 - dues à un traumatisme, une investigation radiologique vasculaire.
3. *Au cours d'infections graves, par nécrose sans hémorragie*
 - des cas d'IS ont été rapportés au cours du SIDA
 - septicémies à levures
4. *Bloc enzymatique complet*
Le bloc enzymatique complet en 21 hydroxylase se révèle à la naissance par une insuffisance surrénale aiguë avec perte de sel (syndrome de Debré-Fibiger) et un pseudo hermaphrodisme chez la fille.

9.1.2.2 Tableau clinique

- Déshydratation extracellulaire majeure, avec collapsus cardio vasculaire, pli cutané
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales pouvant réaliser un tableau pseudo chirurgical, trompeur.
- Fièvre, d'origine centrale ou due à une infection surajoutée (qui peut être le facteur déclenchant)
- Douleurs musculaires diffuses
- Troubles neuropsychiques : confusion, délire, obnubilation, coma.

9.1.2.3 Examens complémentaires

- Ionogramme sanguin, et urinaire si possible (sur échantillon) : hyponatrémie, hyperkaliémie,

fuite sodée urinaire.

- Glycémie basse, élévation de l'urée sanguine par insuffisance rénale fonctionnelle
- ECG pour juger du retentissement d'une hyperkaliémie
- Un prélèvement sanguin sera effectué pour dosage du cortisol, dont l'effondrement dans cette situation de stress viendra ultérieurement confirmer le diagnostic. Un test au Synacthène pourra être réalisé une fois la période aiguë passée.

Il ne faut pas attendre le résultat des examens complémentaires pour traiter. Même en cas de doute, il ne faut pas hésiter à instituer la réanimation hydroélectrolytique et l'hormonothérapie : des erreurs par excès sont préférables à des erreurs par défaut.

9.1.2.4 Traitement

Il doit être débuté dès le diagnostic suspecté, au domicile du malade si possible (injection IV ou IM de 100 mg d'hydrocortisone) puis poursuivi à l'hôpital, en USI. Il comporte :

1. *Apport d'eau, de sucre, de sel*
 - 2 à 3 litres de serum glucosé isotonique additionné de 9 g/l de NaCl pendant les deux premières heures (préférable au sérum salé isotonique car il faut apporter du glucose), *sans adjonction de KCl*. La quantité de liquide à apporter dans les 24 premières heures est de l'ordre de 6 à 8 litres.
 - En cas de collapsus sévère : remplissage vasculaire par succédanés sanguins et amines pressives.
2. *Traitement hormonal par voie parentérale*
 - Soit uniquement fortes doses d'hydrocortisone IV : 400 mg en perfusion continue par seringue électrique pour les 24 h, après un bolus IV de 100 mg : à ces doses, l'hydrocortisone a un pouvoir minéralocorticoïde, qu'il est inutile d'associer.
 - Soit doses moins importantes d'hydrocortisone : 100 mg IM toutes les 6 heures (moins bonne résorption qu'en perfusion), après un bolus IV de 50 ou 100 mg, associées à du Syncortyl* (DOCA), 5 mg IM toutes les 12 heures
3. *Recherche et traitement du facteur déclenchant, notamment infectieux*
4. *Surveillance*
 - Clinique : pouls, pression artérielle, diurèse, température, bases pulmonaires, ECG (recherche de signes d'hyperkaliémie).
 - Biologique : ionogramme sanguin toutes les 4 heures permettant d'adapter les apports de liquides et d'électrolytes.
5. *Après la phase aiguë*
Diminution progressives des apports hydrosodés et hormonaux ; passage à la voie orale après 3 à 4 jours.

9.2 Insuffisance corticotrope

D'origine hypophysaire ou hypothalamique, elle est due à la carence en ACTH et ne comporte pas de déficit minéralocorticoïde, l'adostérone restant stimulée par la rénine. *Il n'y a donc pas de risque d'insuffisance surrénale aigue.*

9.2.1 Etiologies

- Toutes les causes d'insuffisance ante hypophysaire peuvent être retrouvées. Le déficit corticotrope s'associe généralement à des déficits plus ou moins marqués des autres lignées.
- Des insuffisances corticotropes isolées sont possibles dans les hypophysites auto-immunes, dues à des anticorps dirigés contre les cellules sécrétant de l'ACTH. Il s'agit d'une pathologie rare, à l'inverse de :
- *L'insuffisance corticotrope due à une corticothérapie au long cours* est constante sous traitement, la prise de corticoïdes freinant l'axe corticotrope (il est inutile de doser le cortisol sous traitement corticoïde). Dans ces cas, l'insuffisance surrénale est masquée par des signes d'imprégnation cortisolique.

Elle ne se manifeste que lors d'une agression, ou lorsque les doses de corticoïdes deviennent inférieures à 5 mg de prednisone/j (dose équivalente à 20 mg d'hydrocortisone). Elle se manifeste par une asthénie intense, une hyponatrémie de *dilution* (due à l'opsiurie créée par le déficit glucocorticoïde) qui peut être très importante, mais il n'y a pas d'hyperkaliémie ni de fuite sodée (pas de déficit minéralocorticoïde).

Des précautions doivent donc être prises lors de l'arrêt d'une corticothérapie au long cours : remplacement par 20 mg d'hydrocortisone, vérification de la réactivité surrénalienne par le test au Synacthène* (la récupération des possibilités sécrétoires de la surrénale est parallèle à celle de l'hypothalamo-hypophyse).

9.2.2 Signes cliniques

L'insuffisance corticotrope se manifeste essentiellement par une asthénie et se différencie de l'IS par l'absence de mélanodermie : au contraire le patient est pâle, dépigmenté. Selon les lignées atteintes, il existe également des signes témoignant d'un déficit gonadotrope, thyroïdrotrope, somatotrope (voir le texte sur l'insuffisance hypophysaire).

9.2.3 Signes biologiques

Il existe conjointement une *diminution du cortisol à 8 h et un ACTH plasmatique normal ou diminué*. Les surrénales ne répondent généralement pas au test au Synacthène ordinaire, car elles ont été longtemps mises au repos. Surtout, *l'axe corticotrope ne répond pas au test à la Métopirone ou à l'hypoglycémie insulinique*. Ces derniers tests peuvent être mal tolérés et doivent être prati-

qués en milieu hospitalier.

Chapitre 10

HTA d'origine endocrinienne : démarche diagnostique, causes (129)

Auteur : F. Duron 2003

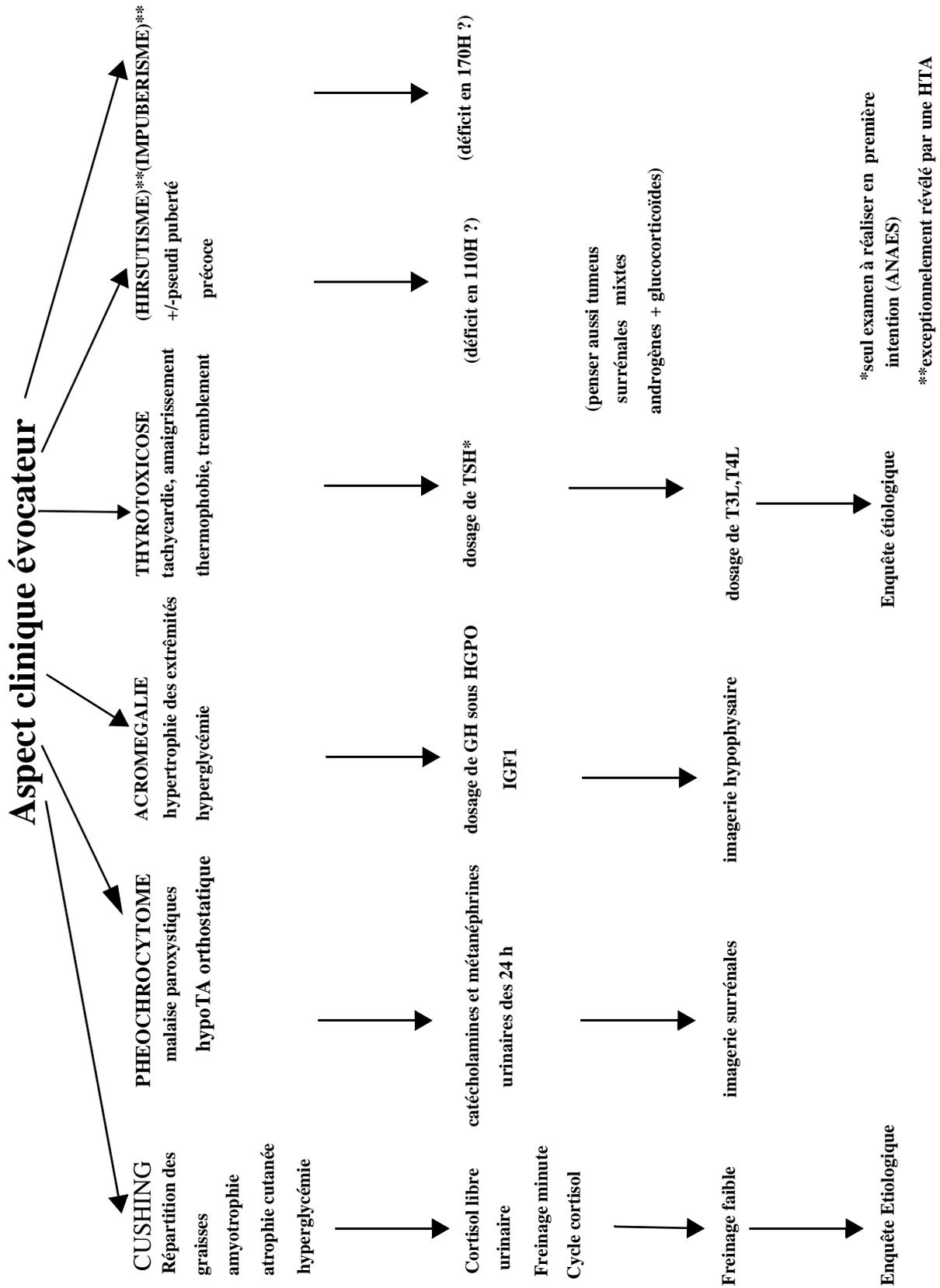
*(texte utilisé pour le polycopié national des enseignants d'endocrinologie ;
thème transversal avec la cardiologie)*

Les hypertensions artérielles d'origine endocrinienne sont rares mais doivent être diagnostiquées car :

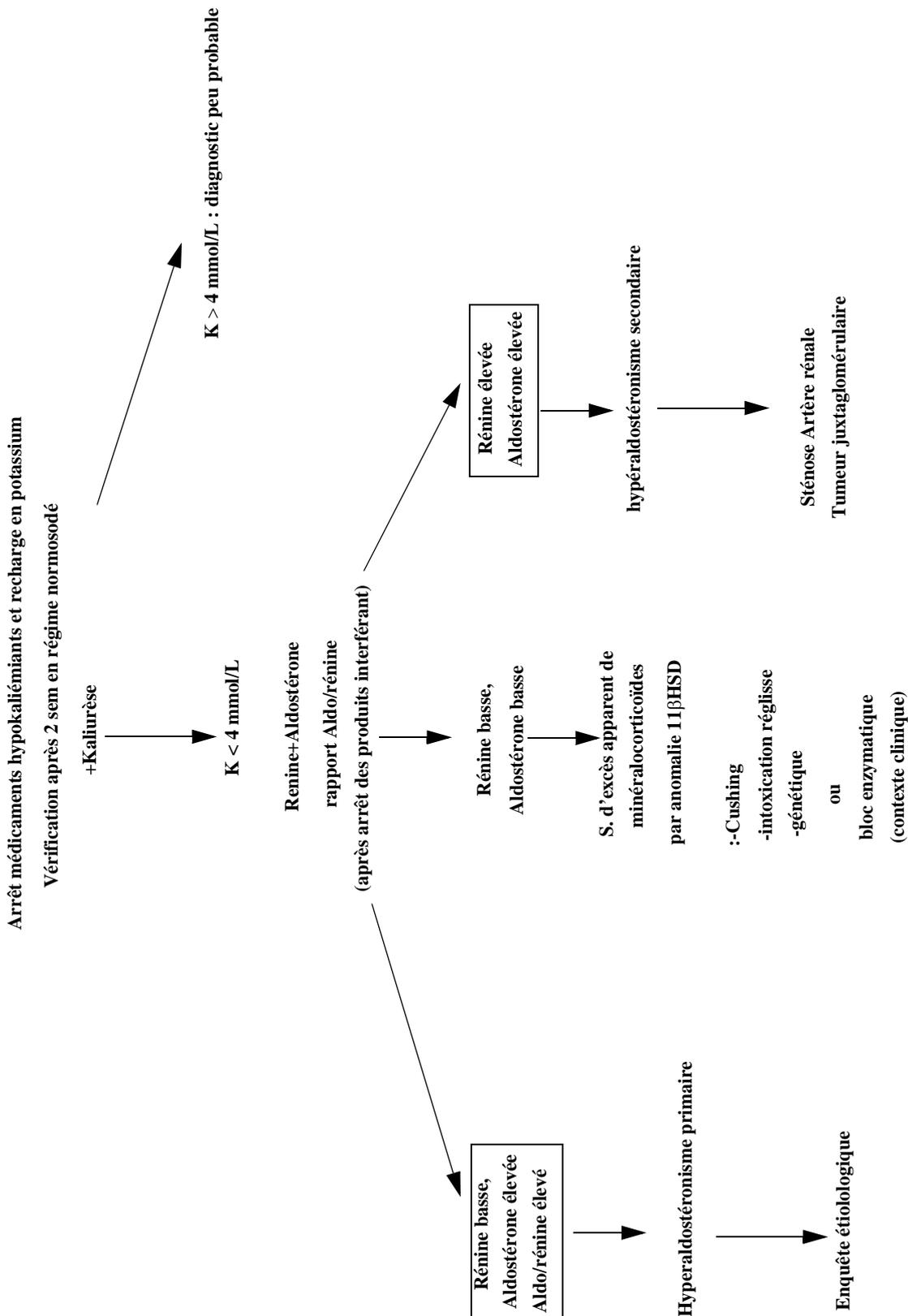
- l'HTA peut révéler une maladie potentiellement grave,
- Il s'agit de causes curables d'HTA surtout lorsqu'elle est récente et qu'il s'agit de sujets jeunes.

Trois principes essentiels :

1. **La démarche diagnostique repose sur :**
 - l'examen clinique et l'interrogatoire du patient
 - des dosages biologiques simples
2. **Les tests hormonaux nécessaires au diagnostic sont coûteux. Ils ne doivent pas être demandés à titre systématique mais selon l'orientation clinique et/ou biologique. Les tests dynamiques doivent être confiés au spécialiste.**
3. **Il ne faut jamais demander un examen d'imagerie sans avoir obtenu la preuve diagnostique par les examens hormonaux.**



Pas de particularité clinique mais kaliémie < 4 mmol/L



10.1 Les causes surrénaliennes d'HTA

Elles font intervenir deux hormones pressives :

- soit les catécholamines (phéochromocytomes ou paragangliomes)
- soit l'aldostérone ou ses précurseurs (blocs enzymatiques),
 - directement
 - ou par stimulation anormale du récepteur de l'aldostérone par les glucocorticoïdes (Cushing).

10.1.1 Phéochromocytomes

Les phéochromocytomes sont des tumeurs issues des cellules chromaffines (phéochromocytes) de la médullosurrénale (= phéochromocytomes) ou extra-surrénales (= paragangliomes), sécrétant des catécholamines. Bien que rares, ils doivent être dépistés précocément :

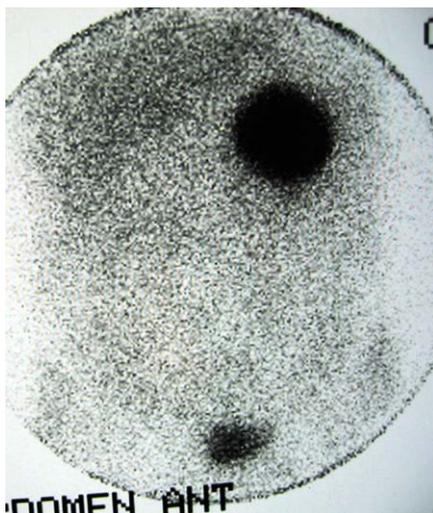
- Ils représentent une cause curable d'hypertension artérielle,
- Ils peuvent être mortels à l'occasion d'une poussée hypertensive,
- Ils sont parfois malins,
- Ils peuvent appartenir au cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple.



TDM coupe horizontale. Phéochromocytome gauche



IRM coupe horizontale T2 : aspect hyperintense de la tumeur

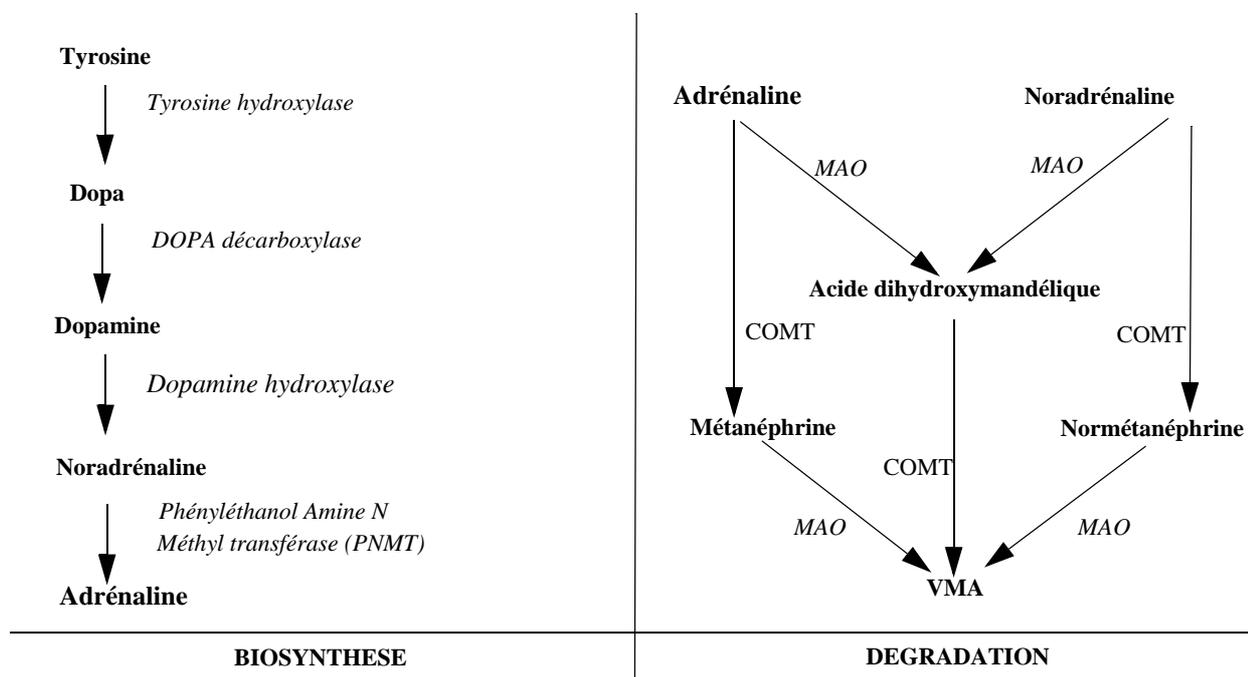


Scintigraphie MIBG : Fixation de la tumeur surrénale gauche

10.1.1.1 Rappel de la physiologie des catécholamines

Elles sont produites par le système sympathicochromaffine, médullosurrénale et axones terminaux du système nerveux sympathique, à partir de la tyrosine alimentaire ou dérivée de la phénylalanine (tableau 1). Seule la médullosurrénale possède l'équipement enzymatique permettant la transformation de la Noradrénaline (NOR) en Adrénaline (AD).

Après avoir exercé leur action, les catécholamines sont soit réutilisées par les terminaisons nerveuses sympathiques (« re-uptake »), soit dégradées en métanéphrines et normétanéphrines, puis acide vanilmandélique (VMA), éliminés dans les urines (tableau 1).

Tableau 1 Biosynthèse et dégradation des catécholamines**Tableau 2 Principaux effets biologiques des catécholamines**

TISSU	EFFET	RECEPTEUR
Cœur	Chonotrope +, Inotrope +	béta 1
Vaisseaux	Vasoconstriction Vasodilatation	alpha béta2
Bronchioles	Dilatation	béta 2
Œil	Mydriase	alpha
Intestin	Diminution motilité	béta 1
Utérus	Contraction Relaxation	béta 2 alpha
Adipocytes	lipolytique	béta 3
Peau	sueurs	alpha
Pancréas	Diminution insuline Augmentation glucagon	béta 2 béta
Foie	Glycogénolyse	béta
Hypophyse	Augmentation GH, TRH	alpha
Rein	Augmentation rénine	béta 1
En général	Augmentation calorigénèse	béta

L'action des catécholamines s'effectue après liaison avec des récepteurs spécifiques situés sur les membranes plasmiques des tissus cibles. Ils sont de deux types, alpha et beta, subdivisés en $\alpha 1$ et

2, β_1 et 2. Un récepteur β_3 a été découvert récemment (localisé surtout dans la graisse brune, il intervient dans la thermogénèse et la lipolyse).

Les principaux effets des catécholamines sont résumés dans le tableau 2 et rendent compte des troubles observés au cours des phéochromocytomes. L'AD, ayant une plus grande affinité pour les récepteurs que la NOR est plus puissante que cette dernière, particulièrement au niveau des récepteurs β_2 (d'où tendance à la vasodilatation et à l'hypotension artérielle).

10.1.1.2 Physiopathologie, épidémiologie

La prévalence du phéochromocytome est faible, présent chez seulement 0,05 à 2 % des patients atteints d'HTA, 1 % des patients atteints de maladie de RECKLING HAUSEN.

Les cellules chromaffines sont d'origine neuro ectodermique ce qui explique que les phéochromocytomes soient parfois associés à d'autres tumeurs de même origine (Néoplasie Endocrinienne Multiple 2A, neurofibromatose de Reckling Hausen, maladie de Von Hippel Lindau, paragangliomes familiaux) Ces syndromes sont rares, mais il semble que dans 1/4 des cas de phéochromocytomes apparemment isolés et sans caractère familial existent des mutations germinales identiques à celles retrouvées dans ces maladies génétiquement déterminées.

10.1.1.3 Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques sont très variables d'un sujet à l'autre, d'un moment à l'autre. Elles dépendent aussi du type de sécrétion. La majorité des phéochromocytomes surrenaux sécrète de l'AD et surtout de la NOR, la sécrétion d'AD étant rarement dominante ou exclusive. Les phéochromocytomes extra-surrenaux sécrètent de la NOR

1. Symptômes paroxystiques

- Les plus caractéristiques
- Peuvent être déclenchés par la compression de la tumeur
- Variables dans leur fréquence, leur durée, leur intensité

Ils se traduisent par :

- *céphalées, palpitations, pâleur, sueurs profuses*, refroidissement des extrémités
- anxiété, tremblements, parfois vomissements, troubles visuels, douleurs abdominales ou thoraciques
- au cours de ces accès, la TA peut être considérablement élevée.

2. Symptômes chroniques

- En cas de sécrétion permanente de la tumeur
- Sont émaillés de symptômes paroxystiques
- HTA de niveau variable, résistante aux traitements habituels, accompagnée parfois d'une *hypotension orthostatique* caractéristique.
- Signes d'hypermétabolisme :
 - amaigrissement, train fébrile, thermophobie (pseudothyrotoxicose)

- intolérance au glucose, voire diabète
- Diminution de la masse sanguine par vasoconstriction chronique.

La tumeur est parfois palpable au niveau de l'abdomen ou du cou. Sa recherche clinique doit être particulièrement prudente (risque de déclenchement de poussée hypertensive).

En l'absence de diagnostic et de traitement, les patients sont exposés à des accidents hypertensifs sévères, accidents vasculaires cérébraux, œdème pulmonaire, accidents coronariens, cardiomyopathies, morts subites parfois à l'occasion d'une anesthésie, d'un accouchement.

3. **Formes asymptomatiques**

Certains phéochromocytomes ne sont diagnostiqués qu'à l'occasion du bilan d'une tumeur surrenalienne découverte fortuitement (« incidentalomes surrenaliens »). Cette situation devient relativement fréquente avec la pratique d'échographie ou de TDM prescrits pour une symptomatologie digestive ou lombaire, qui n'a le plus souvent rien à voir avec la tumeur surrenale. Le dosage des catécholamines et métanéphrines doit faire partie du bilan hormonal demandé systématiquement devant ces incidentalomes, au même titre que le dosage des stéroïdes surrenaux.

10.1.1.4 Formes cliniques

1. **Formes associées**

Les phéochromocytomes font parfois partie des *néoplasies endocriniennes multiples (NEM)* : NEM 2a = phéochromocytome habituellement bilatéral + cancer médullaire de la thyroïde (CMT) + hyperparathyroïdie ; NEM 2b qui comporte CMT, névromes sous muqueux et aspect marfanoïde, mais pas d'hyperparathyroïdie. Ces syndromes sont familiaux (transmission autosomique dominante) et sont dus à des mutations du proto oncogène *ret* situé dans la région centromérique du chromosome 10.

Avant d'intervenir pour un cancer médullaire de la thyroïde, il est capital d'être assuré de l'absence de phéochromocytome associé. De même, chez un patient atteint de phéochromocytome, les dosages de la calcémie et de la calcitonine doivent être systématiques.

Des phéochromocytomes familiaux ont été également décrits au cours des *phacomatoses*, maladie de RECKLING-HAUSEN, et surtout de VON HIPPEL LINDAU (hémangioblastomes rétiniens et cérébelleux). Cette dernière association rend prudente la prescription d'une IRM cérébrale avant l'intervention, afin de ne pas méconnaître un hémangioblastome cérébelleux pouvant saigner lors de l'intervention.

2. **Formes malignes**

Environ 10 % des cas.

Le diagnostic histologique très difficile. Seules la découverte d'une extension locorégionale, de métastases à distance (foie, os) peuvent affirmer la malignité. Le pronostic en est sévère.

3. **Formes topographiques**

90 % des phéochromocytomes sont d'origine *médullosurrenalienne*. Des phéochromocytomes *extra-surrenaux* (appelés aussi paragangliomes) ont été trouvés dans des régions allant de la base du crâne jusqu'au plancher pelvien, mais la majorité d'entre eux se situe au niveau des ganglions sympathiques paravertébraux lombaires ou médiastinaux supérieurs ou de l'organe de Zückerkandl.

Les formes multiples, possibles au cours des formes sporadiques, se rencontrent surtout au

cours des formes familiales.

4. **Formes sécrétoires**

La majorité des phéochromocytomes sécrète préférentiellement de la NOR. Quand la sécrétion d'AD est prédominante, la symptomatologie est légèrement différente : HTA systolique, tachycardie, mais aussi accès hypotensifs majeurs, œdèmes pulmonaires non cardiogéniques. En cas de sécrétion préférentielle ou exclusive de dopamine (rare et non synonyme de malignité), il n'y a pas d'HTA et le diagnostic est difficile. La symptomatologie se résume à une altération de l'état général, des sueurs, ou à la découverte fortuite d'une masse surrénalienne.

10.1.1.5 Diagnostic

1. **Dépistage**

Il peut être fait à l'occasion d'une HTA paroxystique, d'une HTA rebelle ou d'une enquête familiale, mais les phéochromocytomes sont rares et les dosages, difficiles et coûteux, doivent être orientés par la clinique : la triade symptomatique, accès de sueurs, céphalées et palpitations a une excellente sensibilité et l'absence de ces trois symptômes chez un patient hypertendu rend peu probable le diagnostic.

Lorsque le diagnostic est suspecté, *les dosages biologiques précèdent la recherche topographique des lésions.*

2. **Dosages statiques**

— Dans les urines surtout, recueillies sur milieu acide : dosage des *catécholamines et surtout métanéphrines des 24 heures*. La mesure des VMA est moins fiable et n'est plus pratiquée.

Ces dosages doivent être rapportés à la créatinine urinaire. Il faut exclure dans les 8 jours précédant l'examen tous les médicaments pouvant interférer avec le métabolisme des catécholamines (béta bloquants, méthyl dopa et lévodopa, clonidine, antidépresseurs tricycliques).

— Dans le sang : le dosage des catécholamines plasmatique, hormones de stress et de demi-vie courte, est d'interprétation difficile. En revanche le dosage des *metanéphrines plasmatiques* paraît très intéressant et pourrait supplanter les dosages urinaires plus difficiles à réaliser.

Les tests dynamiques sont abandonnés.

3. **Imagerie**

Elle n'intervient *qu'après que le phéochromocytome ait été prouvé biologiquement*, pour localiser la tumeur et dépister les localisations multiples.

— *La tomодensitométrie et l'IRM* sont les examens de choix, permettant la localisation des tumeurs intrabdominales ou thoraciques dans la quasi totalité des cas et leur analyse morphologique. A l'IRM, les phéochromocytomes ont un aspect particulier, hyperintense en T2.

— *La scintigraphie* à la MIBG (méta iodo benzyl guanidine) doit compléter les techniques précédentes : elle permet l'exploration du corps entier à la recherche de localisations multiples, ectopiques, de métastases. Elle révèle de très petites lésions pouvant échapper au scanner ou à l'IRM. Les phéochromocytomes sont également susceptibles de fixer la somatostatine marquée (OCTREOSCAN)

10.1.1.6 Traitement

Le traitement est chirurgical.

L'ablation d'un phéochromocytome est une *chirurgie à haut risque* nécessitant une collaboration étroite entre le chirurgien et l'équipe anesthésique. Les fluctuations hémodynamiques per et post opératoires représentent le principal danger. La *chirurgie laparoscopique* ne supprime pas les précautions anesthésiques mais il s'agit d'un geste beaucoup moins lourd que la chirurgie classique et elle est de plus en plus utilisée.

La discussion d'une préparation à l'intervention, les précautions per opératoires, les modalités de surveillance post opératoire sont affaire de spécialiste et ne seront pas abordées.

10.1.2 Hyperaldostéronismes et apparentés

10.1.2.1 Rappel physiologique

1. Biosynthèse

L'aldostérone est l'hormone finale de la chaîne de synthèse des minéralocorticoïdes. Elle est exclusivement sécrétée par la zone glomérulée de la corticosurrénale qui seule possède la 18 hydroxylase (ou aldostérone-synthase), permettant la transformation de la corticostérone en aldostérone. Certains de ses précurseurs, qui possèdent également une activité minéralocorticoïde (Déoxycorticostérone = DOC) sont aussi sécrétés par la zone fasciculée. Voir le schéma de la stéroïdogénèse, chapitre [8].

2. Action

- L'aldostérone exerce principalement son action au niveau du *tube rénal distal et du tube collecteur* après liaison avec un récepteur nucléocytoplasmique *non spécifique* car il est aussi activé par le cortisol, la DOC et la corticostérone. Néanmoins, dans les conditions physiologiques, le cortisol est transformé en cortisone, peu active sur le récepteur rénal, par la 11 β hydroxystéroïde deshydrogénase (11 β HSD) : il n'exerce pas de compétition avec l'aldostérone au niveau du récepteur.
- L'aldostérone entraîne une réabsorption du sodium et une excrétion du potassium et des ions H⁺ et joue un rôle vital dans *l'homéostasie sodée et volumique*. Cette réabsorption distale du sodium est un mécanisme d'adaptation fin qui ne porte que sur une faible fraction du sodium filtré qui, pour sa plus grande part, est réabsorbé au niveau du tube proximal par un mécanisme non hormonal. En cas d'hyperaldostéronisme et d'excès de réabsorption distale, l'expansion volémique créée entraîne une diminution de la réabsorption proximale du Na : ce *phénomène d'échappement* explique qu'il n'y ait pas de rétention hydrosodée majeure (pas d'œdème) dans les hyperaldostéronismes primaires.
- L'excrétion du potassium dépend de l'aldostérone, mais aussi de la quantité de Na parvenant au tubule distal. En cas de *régime hyposodé*, qui entraîne une forte réabsorption tubulaire proximale, la faible quantité de Na parvenant au tube distal *limite l'excrétion potassique*. Inversement, cette dernière s'accroît avec la charge en sel.

3. Régulation

Système rénine-angiotensine

- La rénine, sécrétée par l'appareil juxta glomérulaire, est l'enzyme permettant la conversion de l'angiotensinogène hépatique en angiotensine I, elle-même transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion. L'angiotensine II et surtout l'angiotensine III (produit grâce à une peptidase) sont les stimulants spécifiques de la sécrétion d'aldostérone.
- *Les facteurs stimulant la sécrétion de rénine sont :*
 - La chute du débit de perfusion rénale,
 - La diminution du flux sodé dans le tube distal,
 - Les prostaglandines,
 - Les β mimétiques.
- *Les facteurs inhibant la sécrétion de rénine sont*
 - L'angiotensine, la vasopressine, le facteur natriurétique auriculaire,
 - L'augmentation du flux potassique,
 - Les β bloquants

L'ACTH

- Puissant stimulant, mais n'intervient que dans les situations aiguës
- Son action stimulante ne se maintient pas au-delà de 24h
- Pas de rétrocontrôle

Le Potassium

Le potassium est un puissant stimulant de la sécrétion d'aldostérone, indépendamment du système rénine-angiotensine, comme l'ont montré des études effectuées sur des sujets anéphriques. Une augmentation locale de 0,5 mmol de K double la sécrétion d'aldostérone.

Les hyperaldostéronismes peuvent être :

- *Primaires* : hypersecrétion d'aldostérone par la zone glomérulée de la corticosurrénale, **indépendante de la rénine**
- *Secondaires* à une hypersecrétion de la rénine. Dans ce cas, il n'y a pas d'HTA (sauf dans quelques étiologies) car l'hypersecrétion de rénine est le plus souvent due à une diminution du volume circulant efficace.

On en rapproche :

- La sécrétion anormale de précurseurs de l'aldostérone ayant un pouvoir minéralocorticoïde
- Les syndromes d'excès apparent de minéralocorticoïdes

10.1.2.2 Hyperaldostéronisme primaire

Les hyperaldostéronismes primaires sont responsables d'au moins 1 à 2 % des hypertensions artérielles, en fait probablement plus, et **doivent être évoqués devant toute hypertension artérielle**

accompagnée d'une hypokaliémie voire d'une kaliémie dans les valeurs basses de la normale surtout en cas d'HTA difficilement contrôlable : la valeur seuil de 4 (ou 3,9) mmol/L a été proposée.

1. Etiologies

Adénome surrénal de Conn

- Adénome **unilatéral** sécrétant de l'aldostérone, exceptionnellement carcinome
- Entraîne un tableau typique d'hyperaldostéronisme primaire
- Echappe totalement à l'angiotensine, qui est effondrée ainsi que la rénine.
- Mais conserve une sensibilité à l'ACTH

Hyperaldostéronisme idiopathique (ou par hyperplasie bilatérale)

- Sécrétion anormale d'aldostérone par **les 2 surrénales**, qui sont soit normales, soit atteintes d'hyperplasie micro ou macronodulaire
- Garde une sensibilité à l'angiotensine et la corrélation positive entre l'angiotensine et l'aldostérone suggère qu'il s'agit en fait d'un hyperaldostéronisme secondaire
- Pour certains, cette entité ne serait qu'une variété particulière d'HTA à rénine basse.

Hyperaldostéronisme freinable par les glucocorticoïdes

- Très rare
- Autosomique dominant
- Dû à un crossing-over entre le gène de la 11 β hydroxylase et le gène de l'aldostérone synthase (situés tous deux sur le chromosome 8). Ce gène chimérique de l'aldostérone synthase s'exprime dans la zone fasciculée stimulée par l'ACTH (alors que l'aldostérone synthase ne s'exprime normalement que dans la zone glomérulée. cf physiologie) : l'hyperaldostéronisme est *dépendant de l'ACTH* et donc freinable par les glucocorticoïdes.

2. Signes cliniques

Ils associent :

- **Hypertension artérielle** de degré divers,
- **Kaliémie inférieure à 4 mmol/L** :
 - avec alcalose et *kaliurèse conservée*.
 - le plus souvent asymptomatique, parfois responsables de signes cliniques : syndrome polyurodypsique, fatigabilité musculaire, paresthésies, voire accès paralytiques, allongement de QT à l'ECG.
 - pouvant être *masquée par un régime sans sel++* (cf physiologie)
 - devant être vérifiée après arrêt d'un éventuel médicament hypokaliémiant et recharge en potassium.
- Hyponatrémie modérée, ou natrémie normale (en tous cas, pas d'hyponatrémie)

3. Diagnostic positif

Il repose sur l'association d'une élévation de l'aldostérone plasmatique, d'un effondrement de la rénine (et de l'angiotensine) et une augmentation du rapport aldostérone/rénine.

Pour être interprétables, ces dosages doivent être effectués :

- en **régime normosodé**, dont on s'assure par une **mesure conjointe de la natriurèse**.
- après arrêt des médicaments interférant avec le système rénine angiotensine : spironolactone (6 semaines), diurétiques, IEC, IA2 (2 semaines), β bloquants (1 semaine) encore que la constatation d'une rénine basse sous IEC par exemple (alors qu'elle devrait être élevée) soit un fort élément prédictif.

Dans les cas douteux, l'interprétation des dosages peut être sensibilisée par la *charge en sel* : 6g/J per os pendant 3 jours ou perfusion de serum salé isotonique : 2 litres en 2h (risque d'être mal supportés par un patient hypertendu) : l'hyperaldostéronisme n'est pas freinable par la charge sodée.

4. Diagnostic étiologique

Il est parfois difficile, mais il est utile car il détermine l'attitude thérapeutique, (ablation chirurgicale d'un adénome unilatéral, traitement médical des hyperplasies bilatérales) encore que ces deux variétés d'hyperaldostéronisme primaire puissent être traitées médicalement par les anti-aldostérone (ALDACTONE*). Ce diagnostic étiologique est posé en milieu spécialisé et ne sera pas détaillé. En bref, il repose sur l'imagerie des surrénales et parfois sur certains tests de stimulation ou de freinage de la sécrétion d'aldostérone, réalisés en milieu hospitalier.

10.1.2.3 Hypersécrétion de précurseurs

Il existe un excès de minéralocorticoïdes, mais il s'agit des précurseurs de l'aldostérone, et la **rénine et l'aldostérone sont basses**.

Il s'agit de certains déficits enzymatiques surrénaux (hyperplasie congénitale des surrénales par mutation génomique d'une enzyme). Cette pathologie est rare et ne sera que mentionnée (*voir schéma de la stéroïdogénèse chapitre [8]*) :

1. Déficit en 17 α hydroxylase

- très rare
- entraînant un défaut de synthèse de cortisol, d'aldostérone, de stéroïdes sexuels,
- mais une accumulation de DOC, corticostérone, ayant une forte activité minéralocorticoïde et freinant la rénine.
- tableau : le plus souvent reconnu à la puberté devant un impubérisme avec HTA et hypokaliémie, taux élevé de progestérone.

2. Déficit en 11 hydroxylase

- moins rare
- hyperandrogénie avec pseudohermaphrodisme féminin chez les enfants XX, ou hirsutisme à la puberté dans les formes incomplètes + HTA
- élévation du composé S (11 désoxycortisol) de base et sous stimulation, élévation de la DOC

10.1.2.4 Syndrome d'excès apparent de minéralocorticoïdes

Le tableau ressemble à celui d'un hyperaldostéronisme, avec HTA et hypokaliémie, mais
la rénine et l'aldostérone sont basses.

Ce syndrome est dû à un défaut d'action de la 11 β HSD, permettant au niveau du rein, la transformation du cortisol en cortisone : le cortisol accumulé stimule de manière anormale le récepteur de l'aldostérone (cf physiologie). Il en existe plusieurs causes, congénitale ou acquises :

1. **Anomalie congénitale de l'enzyme**

affection rare, autosomique récessive

2. **Intoxication à la glycyrrhizine**

La glycyrrhizine, contenue dans la réglisse (zan, boissons au coco, pastis sans alcool) et ses dérivés (carbenoxolone contenue dans certains pansements gastriques) est un puissant inhibiteur de l'action de la 11 β HSD rénale.

Les troubles cessent à l'arrêt de l'intoxication.

3. **Syndrôme de Cushing**

En cas de production massive de cortisol, les possibilités de l'enzyme sont débordées et il existe un bloc fonctionnel en 11 β HSD, d'où HTA et hypokaliémie. Les signes du syndrome de Cushing ne seront pas détaillés ici (voir le chapitre « HTA d'origine endocrinienne : syndrome de Cushing (129) » page 131). Rappelons qu'il en existe deux formes :

— *ACTH dépendante* :

— Adénome corticotrope (maladie de Cushing)

— Sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur neuro endocrine

— *ACTH indépendante* :

— Adénome surrénalien bénin sécrétant des glucocorticoïdes

— Corticosurréalome malin pouvant sécréter non seulement des glucocorticoïdes mais aussi des androgènes, des précurseurs, voire de l'aldostérone

10.1.2.5 Hyperaldostéronisme secondaire

De loin la cause la plus fréquente d'hyperaldostéronisme. Dans ce cas,

l'aldostérone et la rénine sont élevées.

Les causes en sont nombreuses :

1. Hypovolémie efficace : **pas d'HTA**

— Insuffisance cardiaque

— Syndrome néphrotique

— Ascites cirrhotiques

2. Pertes de sel : **pas d'HTA**

— Intoxication par les laxatifs, diurétiques

— Acidose tubulaire rénale

3. Hyperproduction primitive de rénine : **HTA** +++
 - Sténose de l'artère rénale (dysplasique chez le jeune, athéromateuse chez le sujet âgé) reconnue par échographie Doppler et angio IRM
 - Tumeur juxta-glomérulaire sécrétant de la rénine
 - HTA maligne
 - Insuffisance rénale chronique

10.2 L'acromégalie

L'HTA y est deux à trois fois plus fréquente que dans la population générale. Elle est due essentiellement à l'hypervolémie créée par l'action de la GH sur la pompe Na/K des cellules tubulaires rénales. Elle peut être sévère et régresse inconstamment avec le traitement de la maladie. (voir le chapitre adénomes hypophysaires)

10.3 Autres causes

1. **L'hyperthyroïdie**
peut être responsable d'une HTA uniquement systolique par augmentation du débit cardiaque. Les résistances vasculaires sont diminuées et il ne s'agit pas d'une véritable hypertension artérielle pouvant avoir des conséquences graves.
2. Enfin il ne faut pas oublier que l'HTA est fréquemment associée au **diabète sucré**. Elle n'est pas secondaire à l'hyperglycémie (rôle de l'insulinorésistance, de la microangiopathie rénale, de la macroangiopathie), mais aggrave considérablement les conséquences de la maladie.

Chapitre 11

HTA d'origine endocrinienne : syndrome de Cushing (129)

Auteur : F. Duron 1999
(*thème transversal avec la cardiologie*)

Le terme de syndrome de CUSHING regroupe l'ensemble des manifestations secondaires à un excès de glucocorticoïdes. Il s'agit d'une affection rare mais grave, pouvant être létale par elle-même, indépendamment de sa cause. Le syndrome de Cushing relève de multiples étiologies dont le diagnostic n'est pas toujours aisé.



érythrose des pommettes, hypertrophie des boules de Bichat, bosse de bison, comblement des creux sus claviculaires



Obésité facio tronculaire, amyotrophie des bras et des membres inférieurs, atrophie cutanée avec ecchymoses



Vergetures larges (et rouges)



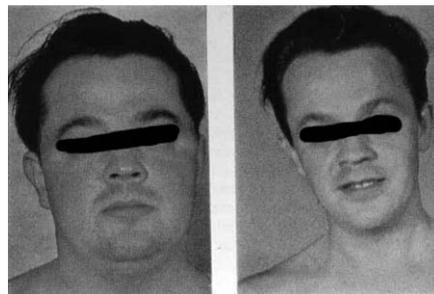
Femme, 50 ans. Signes de virilisme (corticosurréalome malin)



garçon, 8 ans, corticosurréalome



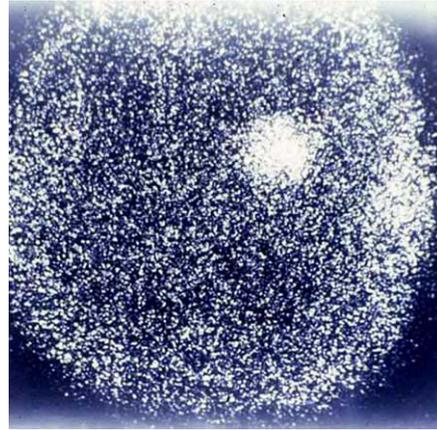
ostéoporose chez un homme de 30 ans
avec tassement de L3 et L4



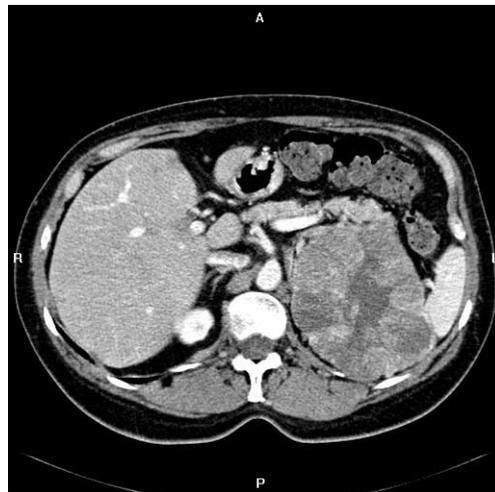
avant et après traitement



tumeur surrénale gauche (adénome)



fixant exclusivement le noriodocholestérol marqué à l'iode 123



corticosturréalome

11.1 Etiologies, physiopathologie

11.1.1 Syndromes de Cushing ACTH-dépendants

La production excessive de glucocorticoïdes est due à une stimulation exagérée de la corticosurrénale par l'ACTH, entraînant une **hyperplasie bilatérale des surrénales**.

11.1.1.1 Origine hypophysaire

- On réserve à cette forme, la plus fréquente (environ 70 %), le nom de **maladie de Cushing**
- Il existe presque toujours (90 % des cas) un **microadénome corticotrope hypophysaire**, plus rarement un macroadénome, à l'origine de la sécrétion inappropriée d'ACTH.
- Le mécanisme de survenue de ce microadénome n'est pas complètement élucidé, mais il s'agit plus vraisemblablement d'un adénome hypophysaire primitif (tumeur d'origine monoclonale) que d'une stimulation anormale par le CRH hypothalamique.
- Les cellules corticotropes adénomateuses ont une résistance au rétrocontrôle par le cortisol dont la quantité nécessaire pour freiner la sécrétion d'ACTH est supérieure à la normale : un hypercortisolisme permanent s'installe donc. Néanmoins, l'administration de fortes doses de corticoïdes (test fort à la dexaméthasone, cf) est capable de freiner cette sécrétion excessive d'ACTH et donc de cortisol endogène

11.1.1.2 Sécrétion ectopique d'ACTH (Cushing para néoplasique)

- Représente au moins 10 % des syndromes de Cushing spontanés.
- Une multitude de tissus normaux (ovaires, testicules, poumons thymus, pancréas etc) expriment le gène de la ProOpioMélanoCortine (POMC) d'où dérive l'ACTH, mais l'activité de ce gène est normalement réprimée. Dans certaines tumeurs, il existe une dérégulation de ce gène et elles peuvent alors sécréter de l'ACTH, généralement en très grande quantité : Tumeurs à petites cellules du poumon, tumeurs pancréatiques endocrines, thymiques, tumeurs carcinoïdes surtout, bronchiques ou digestives.
- Classiquement, cette production d'ACTH n'est pas freinée par de fortes doses de dexaméthasone, mais certaines tumeurs (*carcinoïdes* surtout) possèdent des récepteurs aux glucocorticoïdes et peuvent être freinées, d'où les difficultés diagnostiques.

11.1.1.3 Sécrétion ectopique de CRH

- Très rares. La production tumorale de CRH stimule la production hypophysaire d'ACTH.

11.1.2 Syndromes de Cushing ACTH-indépendants

- Les surrénales secrètent du cortisol de façon autonome, et donc freinent l'ACTH endogène.
- Il s'agit habituellement d'une lésion unilatérale dont l'hyperactivité freine l'axe corticotrope et met au repos la surrénale controlatérale.

11.1.2.1 Adénome surrénalien

- Environ 10 % des causes de Cushing.
- Tumeur généralement de petite taille, bien encapsulée et bénigne, encore que la bénignité ne puisse être totalement assurée et que leur potentiel évolutif vers la malignité soit possible,

d'où la nécessité d'un suivi régulier après traitement.

11.1.2.2 Cancer surrénalien (corticosurréalome malin)

- Environ 10 % des causes de Cushing de l'adulte, mais plus fréquentes chez l'enfant et le vieillard.
- Tumeur maligne de très mauvais pronostic, de grande taille, très rapidement invasive localement et à distance (métastases pulmonaires et hépatiques).
- Peut se manifester par un hypercortisolisme dominant mais *souvent associé* à une sécrétion anormale d'*androgènes*, voire d'estrogènes, une sécrétion anormale des *précurseurs* de la stéroïdogénèse.

11.1.2.3 Lésions bilatérales

Les deux surrénales sont hyperactives, mais les taux d'ACTH sont effondrés. Il s'agit d'affections *exceptionnelles* :

- Dysplasie micronodulaire pigmentée et hyperplasie macronodulaire bilatérale, de physiopathologie non connue.
- Syndrome de Cushing avec hypercortisolisme post prandial et hypertrophie macronodulaire bilatérale des surrénales : on a récemment montré que le peptide stimulant la sécrétion de cortisol était le GIP (« Gastrin inhibitory Polypeptide » ou « Glucose-dependent Insulinotropic Peptide ») sécrété par les cellules intestinales. Ces formes seraient dues à une expression anormale du récepteur du GIP dans la corticosurrénale. D'autres peptides sont peut-être impliqués.
- Syndrome de McCUNE ALBRIGHT avec mutation de la protéine $Gs\alpha$ entraînant une activation permanente des glandes endocrines.

11.2 Signes cliniques et paracliniques

Ils sont directement liés à l'action du cortisol. Certains sont particuliers à certaines étiologies.

11.2.1 Modification de la répartition des graisses

Les glucocorticoïdes altèrent l'accumulation et la répartition des graisses, préférentiellement vers le secteur viscéral. Ils entraînent une prise de poids, généralement modérée chez l'adulte, et plus qu'une obésité existe une modification de la répartition des graisses avec obésité *facio-tronculaire* de type androïde :

- visage arrondi avec hypertrophie des boules de Bichat
- comblement des creux sus claviculaires et axillaires, « bosse de bison »

- abdomen proéminent

11.2.2 Signes d'hypercatabolisme protidique

Joint à la modification des graisses, ils donnent au malade un aspect particulier

- *Atrophie musculaire* +++ , prédominant aux racines et aux cuisses. Elle provoque une faiblesse musculaire parfois très invalidante
- *Atrophie cutanée* : la peau est mince, fragile, facilement excoriée, maculée de taches purpuriques ou d'ecchymoses spontanées ou survenant pour des traumatismes minimes. La rupture des fibres élastiques de la peau est responsable de *vergetures* typiquement larges, rouges, verticales, siégeant sur l'abdomen, la racine des cuisses et des bras, les seins.
- *Fragilité capillaire*, responsable des ecchymoses et des taches purpuriques
- *Ostéoporose*, responsable de douleurs osseuses, de fractures spontanées (tassements vertébraux surtout)

11.2.3 Autres signes cliniques dûs à l'excès de cortisol

- *Hypertension artérielle*, liée à l'action minéralocorticoïde de cortisol. Des complications oculaires, rénales, cardiovasculaires peuvent déjà exister lorsque la maladie a été reconnue à un stade avancé.
- *Erythrose des pommettes*, donnant un aspect de « trogne » au visage bouffi.
- *Hirsutisme* habituellement discret.
- *Aménorrhée*, l'excès de cortisol freinant l'axe gonadotrope
- *Troubles psychiques* très fréquents : habituellement sur le mode dépressif, parfois irritabilité, agressivité.
- *Susceptibilité exagérée aux infections* par diminution de l'activité du système immunitaire.

11.2.4 Signes biologiques dûs à l'excès de cortisol

- *Polyglobulie* (le cortisol stimule l'érythropoïèse), *polynucléose neutrophile* (par démargination des leucocytes)
- *Hyperglycémie* (le cortisol stimule la néoglucogénèse et induit une insulino-résistance post récepteur), ou seulement intolérance au glucose.
- *Hyperlipidémie* par augmentation de la synthèse hépatique des VLDL, LDL, HDL, triglycérides
- *Hypokaliémie*, généralement modérée : l'action minéralocorticoïde du cortisol se manifeste surtout quand sa production est énorme, c'est à dire dans les cancers surrenaux et les syndromes paranéoplasiques.
- *Insuffisances gonadotrope et thyroïdienne par freinage hypothalamique*

11.2.5 Signes particuliers à certaines étiologies

- Une *mélanodermie* évoque une forte sécrétion d'ACTH : elle est surtout marquée dans les syndromes paranéoplasiques
- Un *hirsutisme* discret est possible dans toutes les étiologies, mais lorsqu'il est important et s'accompagne d'autres signes de *virilisme* il oriente vers une sécrétion anormale d'androgènes associée et donc vers une *tumeur maligne surrénale*.

11.3 Diagnostic positif du syndrome de Cushing

Il repose sur la biologie. Étant donné la gravité de la maladie, la lourdeur des examens à visée étiologique, *il doit être certain avant de passer à l'étape suivante*.

- *Le cortisol plasmatique dosé à 8h est sans valeur* : il peut être normal au cours des syndromes de Cushing ou au contraire élevé chez un sujet normal du simple fait du stress du prélèvement.

D'autres examens sont nécessaires :

- **Cycle du cortisol** (prélèvements toutes les 4 heures), montrant une perte de la variation circadienne normale, avec un cortisol vespéral et nocturne de chiffre égal, voire supérieur à celui de 8h
- **Cortisol libre urinaire des 24h (FLU)** : élevé (traduit la production quotidienne)
- **Absence de freinage du cortisol plasmatique au freinage « minute »** (1mg de dexaméthasone à minuit : test de débrouillage).
- **Absence de freinage du cortisol plasmatique au freinage « faible »** (2mg de dexaméthasone par jour pendant deux jours). Ce test est indispensable pour être certain du diagnostic.

11.4 Diagnostic étiologique

Il repose sur la biologie et l'imagerie

Le taux d'ACTH plasmatique permet de séparer les causes surrénales des autres étiologies.

11.4.1 Le taux d'ACTH est effondré : cause surrénale

Dans ces étiologies, l'hypersecretion de cortisol :

- n'est pas freinable par de fortes doses de dexaméthasone (**Freinage « fort »** : 8 mg/j pendant 2 jours)
- n'est pas stimuable par le synacthène ou le CRH

Il peut s'agir d'un adénome ou d'un cancer

1. *En faveur de l'adénome*

- Hypersecrétion exclusive de glucocorticoïdes
- Tumeur bien limitée et non invasive au scanner ou à l'IRM
- La scintigraphie à l'iodocholestérol, si elle est pratiquée, montre une fixation exclusive et homogène du côté de l'adénome avec extinction de la surrénale controlatérale

2. *En faveur du cancer*

- Association fréquente à une *hypersecrétion d'androgènes* : DHA et DHAS, Delta 4 androsténédione, testostérone plasmatiques élevés.
- Augmentation du taux des *précurseurs* de la stéroïdogénèse : 17 OH progestérone, Composé S (11 désoxycortisol)
- Présence d'une masse surrénale invasive au scanner ou à l'IRM avec déjà souvent des métastases pulmonaires ou hépatiques.
- Scintigraphie à l'iodocholestérol : fixation exclusive et hétérogène du côté de la lésion (peu d'intérêt)

3. *Les difficultés diagnostiques*

Un cancer peut en fait ressembler à un adénome et même les critères histologiques (absence d'embols vasculaires et de franchissement de la capsule en faveur de la bénignité) ne donnent pas de certitude absolue. Des métastases peuvent apparaître des années après l'ablation d'une tumeur surrénale considérée comme bénigne : ces malades doivent être suivis

11.4.2 Le taux d'ACTH est normal ou élevé : origine hypophysaire ou paranéoplasique

1. *En faveur d'une origine hypophysaire (Maladie de Cushing)*

- *Taux d'ACTH modérément élevé, voire normal* (ce qui est inapproprié en face d'un cortisol élevé)
- *Absence de dissociation entre le taux de LPH et d'ACTH* (proviennent tous deux de la POMC et secrétés normalement de façon équimolaire)
- *Freinage positif du cortisol par de fortes doses de dexaméthasone* (« freinage fort » : 8 mg/j pendant 2 jours) : les cellules adénomateuses conservent une faible sensibilité au rétrocontrôle.
- *Tests de stimulation de l'ACTH positifs* : Test à la métopirone, test à la CRH, *hypoglycémie insulémique* : réponse explosive de l'ACTH et du cortisol lors de la stimulation.
- Mise en évidence du microadénome hypophysaire (ou du macroadénome) par *l'imagerie* : scanner ou mieux IRM

2. *En faveur d'une origine paranéoplasique*

- *Taux d'ACTH souvent très élevé* (mélanodermie)
- *Augmentation du rapport LPH/ACTH* (supérieur à 6) par altération du processing de la POMC
- *Absence de freinage au test de freinage fort par la dexaméthasone*
- *Absence de réponse à la stimulation* par la métopirone, la CRH ou l'hypoglycémie
- *Imagerie* : mise en évidence de la tumeur responsable (pulmonaire, pancréatique)

3. *Les difficultés diagnostiques*

Surtout lorsqu'il n'a pas été vu de microadénome hypophysaire à l'IRM. En effet certaines tumeurs sécrétant de l'ACTH (carcinoïdes surtout) peuvent se comporter comme une maladie de Cushing :

- Les taux d'ACTH ne sont parfois que modérément élevés
- La tumeur peut répondre au freinage fort ou à la stimulation
- La tumeur est souvent très petite, non visible à l'imagerie et ne se révèle parfois que des années après le syndrome de Cushing.

Dans ces situations très difficiles, deux examens peuvent permettre de faire le diagnostic :

- *Scintigraphie à l'octréotide* (somatostatine de synthèse) marqué : les tumeurs carcinoïdes possèdent des récepteurs à la somatostatine et la scintigraphie peut mettre en évidence la lésion non visible par les techniques radiologiques.
- *Dosage de l'ACTH dans les sinus pétreux*, par cathétérisme. Des taux plus élevés d'ACTH dans les sinus pétreux (près de la source) que dans le sang périphérique sont en faveur de l'origine hypophysaire. Le dosage d'ACTH sous stimulation par le CRH sensibilise ce test.

11.5 Formes cliniques

11.5.1 Forme de l'enfant

- Avant la puberté, un des meilleurs signes du syndrome de Cushing, associé aux autres signes d'hypercortisolisme, est la *cassure brutale de la courbe de croissance*
- Dans 50 % des cas, il s'agit d'un corticosurréalome malin.

11.5.2 Formes associées

- Tumeur hypophysaire sécrétant de l'ACTH dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type I (avec hyperparathyroïdie et tumeur pancréatique).

11.6 Diagnostic différentiel

11.6.1 Obésité

Les obèses ont souvent une répartition androïde des graisses, et s'ils sont érythrocytiques et de plus hypertendus et diabétiques, le diagnostic peut se poser bien qu'il n'y ait pas d'amyotrophie. Le cortisol libre urinaire et test de freinage minute, normaux, redressent le diagnostic.

(L'hypercortisolisme dit d'« entraînement » des obèses n'existe pas. Les obèses ont souvent des taux de 17 OH urinaires augmentés par accélération du métabolisme du cortisol, mais il n'y a pas d'autre anomalie.)

11.6.2 Dépressions endogènes

Au cours des dépressions endogènes graves, il existe souvent un tableau biologique ressemblant à celui d'une maladie de Cushing, avec ACTH modérément augmenté et absence de freinage au freinage faible, mais il n'y a pas de signe clinique. Les anomalies régressent avec la guérison de la dépression. Leur cause est inconnue

11.6.3 Alcoolisme chronique

Les alcooliques ont parfois la « trogne » et l'amyotrophie du syndrome de Cushing. Dans quelques cas, exceptionnels, existe même un hypersecrétion d'ACTH de mécanisme mal compris (effet direct de l'alcool sur l'hypophyse ou l'hypothalamus) entraînant un hypercortisolisme non freinable au freinage faible par la dexaméthasone et donc ressemblant et tous points à une maladie de Cushing. Le seul moyen de faire le diagnostic est le sevrage : les anomalies hormonales disparaissent rapidement.

11.6.4 Prise de corticoïdes de synthèse

La corticothérapie au long cours, quelle que soit la voie d'administration, crée un syndrome de Cushing avec une susceptibilité variable selon les individus. L'anamnèse permet aisément d'en faire le diagnostic sans qu'il soit nécessaire de faire des dosages.

Si des dosages hormonaux sont réalisés, ils montrent un *effondrement des taux de cortisol plasmatique dû au freinage de l'axe corticotrope* par le médicament. Cette insuffisance corticotrope est compensée par le traitement corticoïde (au plan hormonal, 5 mg de Prednisone équivalent à 20 mg d'hydrocortisone) mais peut se démasquer lors de son arrêt.

11.7 Traitement

11.7.1 Moyens

11.7.1.1 Réduction de l'hypercortisolisme

1. *Anticortisoliques de synthèse*

- OP'DDD (MITOTANE*, disponible uniquement à la pharmacie centrale des hôpitaux). Diminue la synthèse du cortisol par inhibition enzymatique et a de plus un effet toxique sur les cellules surrénaliennes, jusqu'à entraîner une insuffisance surrénale qu'il faudra compenser. Des posologies élevées, 10 à 12 g/j au début sont nécessaires. Tolérance très médiocre : troubles digestifs, hépatiques, neuropathies périphériques, troubles de l'équilibre, hypercholestérolémies.
- *Kétoconazole* (NIZORAL*) : médicament antifongique qui, à forte dose, inhibe aussi la stéroïdogénèse, sans effet toxique. Alternative possible en cas d'inefficacité ou intolérance de l'OP'DDD. Effets secondaires hépatiques.
- *Aminogluthétimide* (ORIMETHENE*) : efficacité rapide, mais effets secondaires difficilement supportables (ataxie, rashes, léthargie)

2. *Surrénalectomie, après préparation par anticortisoliques*

- unilatérale (adénome, cancer surrénal)
- bilatérale (traitement de dernière intention dans les formes ACTH dépendantes, exceptionnellement utilisé)

11.7.1.2 Traitement étiologique

- Adénomectomie hypophysaire sélective par voie transsphénoïdale
- Radiothérapie hypophysaire externe
- Ablation d'un adénome ou d'un cancer surrénal, de la tumeur responsable d'un syndrome paranéoplasique

11.7.2 Indications

11.7.2.1 Maladie de Cushing

- *Microadénomectomie hypophysaire par voie transsphénoïdale*+++ :
 - traitement de choix. Elle obtient de bons résultats dans 80 % des cas.
 - suivie d'une insuffisance corticotrope (par freinage des cellules corticotropes non adé-

- nomateuses) prolongée plusieurs mois qui est le meilleur signe de guérison.
- néanmoins des récurrences à long terme sont possibles.
- *Traitement médical par OP'DDD* :
 - en cas d'échec de la microadénomectomie hypophysaire ou de récurrence.
 - prolongé au moins 1 an, en substituant l'insuffisance surrénale créée.
 - peut obtenir la guérison au prix d'une insuffisance surrénale.
- *Radiothérapie hypophysaire* :
 - en cas d'adénome hypophysaire inextirpable ou récidivant
 - ou systématiquement associée au traitement par OP'DDD
 - son action est lente
- *Surrénalectomie bilatérale*
 - rarement indiquée.
 - réservée aux formes graves, en cas d'échec de la chirurgie hypophysaire et de l'OP'DDD et lorsque l'on ne peut attendre l'action de la radiothérapie.
 - dangereuse lorsqu'elle est effectuée en hypercortisolisme (fragilité tissulaire et vasculaire).
 - systématiquement associée à une radiothérapie hypophysaire afin d'éviter la survenue d'un **syndrome de NELSON** : adénome corticotrope invasif après surrénalectomie bilatérale.

11.7.2.2 Adénome surrénal

- *Surrénalectomie unilatérale*
 - Après préparation par OP'DDD
 - Suivie d'une insuffisance corticotrope habituellement régressive en quelques mois, qui doit être compensée.
- Les patients doivent être surveillés car le diagnostic de bénignité n'est jamais absolument certain

11.7.2.3 Corticosurrénalectomie

- *Tumorectomie* la plus complète possible (souvent difficile)
- *OP'DDD* en préparation à l'intervention et en relai : possède une *action antimitotique*
- Les autres chimiothérapies sont inefficaces

11.7.2.4 Cushing paranéoplasique

- *OP'DDD* pour traiter l'hypercortisolisme
- *Eradication, si possible de la tumeur responsable*, qui seule permet la guérison

- En cas de carcinoïde inopérable, les *analogues de la somatostatine* (octréotide) peuvent freiner la production d'ACTH, mais sont sans action sur le volume tumoral

Chapitre 12

Néoplasies endocriniennes multiples (240, 318, 129, 205)

Auteur : J.M. Guliana 1998

(thème lié à cancers thyroïdiens [240], hypercalcémies [318], phéochromocytome [129], hypoglycémies [205])

Les Néoplasies Endocriniennes Multiples (NEM) sont de 2 types : **NEM de type I** (ex syndrome de Wermer), **NEM de type II** subdivisé en IIa et IIb (respectivement ex-syndrome de Sipple, ex-syndrome de Gorlin).

(cette terminologie doit définitivement remplacer les termes : système APUD, Apudome, Apudomatose, Neurocristopathie, etc... qui n'ont guère de raison physiopathologique de conserver une place dans ce chapitre).

Les formes dites frontières, NEM I + NEM II d'une part, NEM II et Neurofibromatose de type I ou II, existent : elles sont extrêmement rares et ne seront pas envisagées dans ce chapitre.

NEM I et NEM II partagent un certain nombre d'aspects communs, impliquant des modalités très voisines de prise en charge :

- ce sont des affections rares : quelques centaines de cas en France
- ce sont des affections héréditaires, de transmission autosomique dominante, de sorte que la forme sporadique est rare et ce diagnostic ne peut s'établir qu'après enquête familiale exhaustive et renouvelée,
- l'expression de la maladie est extrêmement variable : d'un cas à l'autre, et au sein d'une même famille d'un sujet atteint à l'autre,
- cette variabilité se traduit notamment par une dissociation dans le temps (parfois plus de 10 ans) entre le développement de 2 atteintes en rapport avec le syndrome,
- cette variabilité d'expression se traduit également par une évolutivité variable des lésions cancéreuses, certaines étant compatibles avec des survies prolongées, de bonne qualité,
- l'expression fonctionnelle des cellules endocrines est également variable, avec une potentialité plurisécrétoire, une dissociation possible entre la sécrétion hormonale et les effets cliniques et biologiques de l'hyperhormonémie, de sorte que les formes cliniquement latentes de certaines atteintes sont fréquentes et doivent faire l'objet d'investigation ciblée en dehors de tout contexte clinique évocateur,
- dans certains cas, le diagnostic précoce de la présence d'anomalies fonctionnelles de ces cellules endocrines est possible, et nécessite l'utilisation de moyens diagnostiques adaptés généralement fondés sur les tests dynamiques de la sécrétion hormonale.

— la découverte d'une NEM implique une enquête et un suivi familial.

12.1 La néoplasie endocrinienne multiple de type I

12.1.1 Les tumeurs endocrines et lésions associées

La notion de base concerne l'extrême variabilité dont il découle une question :

quand évoquer une NEM I et engager les investigations nécessaires ?

Les atteintes prédominantes concernent : les parathyroïdes, le pancréas, l'hypophyse ; les autres sont plus rares et sont résumées dans le tableau ci-après.

Atteinte	Fréquence	Type de Pathologie
Parathyroïdes	90 %	Hyperplasie des parathyroïdes , pratiquement constante, très souvent révélatrice du syndrome, asymptomatique
Pancréas	75-90 %	Gastrinomes multiples de localisation pancréatique et extra-pancréatique. Lésion maligne très fréquente, avec métastases ganglionnaires et hépatique Insulinomes multifocaux : micro-adénomes, hyperplasie, tumeurs multiples. Plus rares : vipome, glucagonome, somatostatine, tumeur à polypeptide pancréatique, à GRF
Hypophyse	50-60 %	Adénome à PRL, à GH , et plus rarement non sécrétants à ACTHA à TSH
Autres lésions endocriniennes		
Corticosurrénale	36 %	Bilatérale sous la forme de multi-adénomes ou hyperplasie, souvent asymptomatique
Thyroïde	25 %	Goitre dystrophique, adénome etc...
Autres atteintes plus rares		
Carcinoïdes et tumeurs anaplasiques	5 %	Bronchique, Thymique, Gastrique d'abord, plus rarement grêle et appendice dans ce contexte de NEM I
Lipomes multiples	6 %	
Tumeurs de l'ovaire, testiculaires très rares		

12.1.2 Particularités cliniques des localisations principales

12.1.2.1 Atteinte parathyroïdienne et hyperparathyroïdie

1. l'HPP est une affection fréquente et seulement moins de 5 % des cas seront en rapport avec une NEM I, 10 à 20 % en cas de lésions parathyroïdiennes multiples ou récidivantes.
2. l'hyperplasie des parathyroïdes est pratiquement constante dans les NEM I. L'hyperparathyroïdie peut être latente, asymptomatique.

Ces 2 notions ont pour conséquences pratiques :

- en présence d'une lésion endocrinienne pancréatique, hypophysaire ou surrénale : le bilan phospho-calcique, complétée d'une mesure de la PTH 1-84, doit être systématique ; l'atteinte associée des parathyroïdes, même asymptomatique, étant pratiquement constante. Son absence documentée permet pratiquement d'exclure l'intégration d'un adénome hypophysaire ou d'une tumeur pancréatique isolée dans le cadre d'une NEM I ;
- en présence d'une hyperparathyroïdie isolée sans autre contexte clinique évocateur de NEM I ou d'affection familiale : il n'apparaît pas légitime d'entreprendre une recherche systématique extensive d'une autre atteinte endocrinienne. C'est également le cas en présence de l'association d'un goitre (uni ou multi-nodulaire) et d'une hyperparathyroïdie, qui relève plus des fréquences respectives de ces pathologies que de l'illustration d'une atteinte plus générale du système endocrine.

12.1.2.2 Tumeurs pancréatiques

- **Les gastrinomes** sont les plus fréquents :
 1. environ 25 à 50 % des gastrinomes s'intègrent dans le cadre des NEM I ;
 2. en présence d'un patient porteur d'une telle affection, la recherche des autres atteintes est nécessairement systématique.

Ces gastrinomes sont souvent multiples, récidivants, fréquemment de type malin (> 50 %) avec métastases ganglionnaires ou hépatique. Leur évolutivité est variable, et les formes peu évolutives compatibles avec des survies prolongées ne sont pas rares.

Symptomatiques, l'hypergastrinémie est responsable d'un syndrome de Zollinger Ellison avec ulcères multiples et récidivants, diarrhée et stéatorrhée.

Asymptomatiques, ils seront documentés par le dosage de la gastrine à jeûn et par l'échographie abdominale.

Le diagnostic est fondé sur le test à la sécrétine pour mesure de la réponse sécrétoire en gastrine et évaluation de la réponse acide de la sécrétion gastrique.

- **Les insulinomes**
 1. ne s'intègrent dans le cadre des NEM I que dans moins de 10 % des cas ;
 2. la présence de lésions multifocales doit faire évoquer une telle association ;
 3. en présence d'un insulinome isolé, hors contexte personnel ou familial de NEM I, seul sera systématique le bilan phosphocalcique, éventuellement complété d'une mesure de

la PHT 1-84.

Ils peuvent être latents, asymptomatiques ou responsables d'hypoglycémie organique (cf. cours sur insulinome et hypoglycémies).

- **Les autres tumeurs pancréatiques** sont exceptionnelles : Glucagonome (diabète, lésions cutanées nécrotiques récidivantes), VIPomes (diarrhée hydrique), Somatostatine etc... (voir tableau).

La visualisation de ces tumeurs peut utiliser : l'échographie, l'échographie endoscopique, le scanner, la scintigraphie aux analogues marqués de la somatostatine (octréoscan par ex.), et selon le contexte clinique s'étendre à l'artériographie, les prélèvements veineux étagés avec dosages hormonaux de base (mais des techniques de mesure avec stimulation se développent).

En revanche, dans le cadre des NEM I, les lésions peuvent être diffuses par hyperplasie cellulaire sans visualisation tumorale précise ou au contraire marquées par des atteintes multifocales, parfois faites de tumeurs de type différent

12.1.2.3 Tumeurs hypophysaires

Elles sont rarement révélatrices (10 %) d'une NEM I, de sorte que l'exploration complémentaire à celle d'un prolactinome ou d'une acromégalie doit se limiter à la recherche biologique d'une hyperparathyroïdie.

12.1.3 Principes généraux de la conduite à tenir

Ils découlent des informations précédentes. Selon les recommandations du Groupe d'Etude des Neoplasies Endocriniennes Multiples de type I (GENEM I¹), plusieurs schémas d'exploration sont proposés.

12.1.3.1 Situation clinique d'une atteinte endocrinienne de caractère sporadique en apparence

Hyperparathyroïdie	
Adénome « banal »	Adénomes Multiples/Hyperplasie récidivants, précoces (< 50 ans)
anamnèse examen clinique	anamnèse examen clinique contexte familial
PAS de bilan complémentaire	Bilan systématique et exhaustif de NEM I

1. GENEM I : association nationale constituée de spécialistes organisée en réseau de coordination pour aider à la prise en charge clinique des patients et de leur famille.

Tumeur Endocrine duo-déno-pancréatique non carcinoïde	Tumeur Hypophysaire	Tumeur Surrénalienne
Gastrinome : bilan systématique et exhaustif de NEM I Insulinome : bilan phosphocalcique si isolé, exhaustif si lésions diffuses Autres types : bilan systématique et exhaustif de NEM I	bilan clinique et anamnèse bilan phospho-calcique ± PTH 1-84	bilan clinique et anamnèse bilan phospho-calcique ± PTH 1-84

Tumeur carcinoïde	
Digestive surveillance	Thymique/bronchique Bilan systématique exhaustif

12.1.3.2 Conduite des explorations en présence d'une NEM 1 suspectée

Exploration du Secteur Parathyroïdien	* Bilan phosphocalcique * Ionogramme urinaire * PTH 1-84 sérique * Test de freinage par 1 gr. de calcium IV si bilan Ph/Ca normal
Exploration Pancréatico-Digestive	
Gastrinome	Asymptomatique - Gastrinémie à jeun et échographie Symptomatique - Test à la sécrétine
Insulinome	Glycémie à jeun répétée Insulinémie et Peptide C à jeun
Autres tumeurs	Glucagonémie à jeun VIP, somatostatine à jeun PP basal (Meal-test si le PP basal est dans les valeurs hautes de la normale)

Exploration du Secteur Hypophysaire	<p>NB : ces examens se distinguent de ceux qui explorent les fonctions hypophysaires en cas de tumeurs (voir le chapitre correspondant). Ceux-ci viendront compléter cette exploration minimale en cas de détection d'une lésion suspecte.</p> <ul style="list-style-type: none"> * IRM * Prolactinémie - GH sérique et IGF 1 * T3-T4-TSH * Cortisol 8h., Cortisol libre urinaire * fonction gonadotrope : femme réglée : aucun examen femme non réglée ou ménopausée : E2, FSH LH homme : Testostérone, FSH, LH
Exploration du Secteur Surrénalien	Scanner abdominal de première intention si positif : bilan usuel et test de freinage à la dexaméthasone (2 mg sur 2 jours)

12.1.4 Génétique des NEM 1

Le gène associé à la transmission héréditaire des NEM I a récemment été identifié sur le chromosome 11q13. Il code pour une protéine, dénommée Ménine. C'est un gène suppresseur de tumeur, et les mutations décrites, très variables d'une famille à une autre, peuvent comporter des mutations ponctuelles ou des délétions. Le développement tumoral se caractérise par la présence d'une altération dans le génome des cellules tumorales sur le 2^o allèle du gène : c'est la perte de l'hétérozygotie par mutation au niveau somatique. Dans certaines tumeurs, adénomes parathyroïdiens, tumeurs hypophysaires, on retrouve des mutations somatiques des 2 allèles du gène de la Ménine, conformément au modèle de Knudson décrit en 1971 sur l'existence d'une double événement (germinal + somatique) dans la genèse de ces tumeurs. Cela va impliquer les attitudes suivantes :

- en présence d'une tumeur susceptible d'évoquer la présence d'une NEM I, la recherche d'anomalies intra-tumorales du gène de la Ménine va devenir importante. Leur existence impliquera de faire une prise de sang pour déterminer la présence ou non d'une telle mutation/délétion au niveau germinal ;
- en présence d'un individu porteur d'une NEM I authentifiée par mutation/délétion du gène de la ménine, l'enquête familiale, visant à déterminer les sujets à risque, sera fondée sur la mise en évidence au niveau germinal d'une anomalie de structure du gène de la Ménine.

Actuellement, les travaux sont en cours nécessaires pour relier les anomalies de ce gène aux différents modes d'expression de la maladie dans une famille de NEM I.

12.2 Les néoplasies endocriniennes multiples de type II

12.2.1 Les tumeurs endocrines et lésions associées

Dans le cadre des NEM II, la présence d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est une constante, et sur cette base, on décrit 3 types de forme familiale de CMT :

- CMT isolé de forme familiale
- CMT intégré dans la NEM IIa
- CMT intégré dans la NEM IIb

Parmi les CMT, la forme familiale représente 25 % des cas. Un registre national tenu depuis 1970 permet de situer les différentes formes de ces CMT et son cadre héréditaire (cf tableau ci-dessous).

	Sporadique	Familiale	Nbre de familles
CMT Isolé	71 %	15 %	68
CMT NEM IIa	1,5 %	11 %	90
CMT NEM IIb	1,5 %	<1 %	6
Totaux	76 %	26 %	164

Tableau : extrait du registre national des CMT (automne 1995) sur 2300 patients atteints de CMT en France¹

Commentaires : les formes familiales de CMT avec ou sans NEM sont associées à la présence de mutations germinales sur le gène RET (cf. plus loin). Depuis la caractérisation de ces mutations, on constate :

- que certaines formes de NEM IIa présumées sporadiques en raison de l'absence de contexte familial authentifié sont en réalité porteuses d'une mutation germinale et s'inscrivent dans le cadre des NEM IIa familiales ;
- que les NEM IIb ont rarement une histoire familiale de sorte que l'on pensait que ces formes pouvaient être majoritairement sporadiques. En fait, presque 100 % des NEM IIb décrites dans le monde sont porteuses d'une mutation spécifique germinale. Il s'agit là d'un exemple de néo-mutation et l'absence de transmission héréditaire habituellement observée résulte essentiellement du très sombre pronostic de cette forme qui atteint des sujets jeunes, dont l'espérance de vie n'excède pas généralement 20 ou 30 ans ;
- que les formes familiales CMT isolé constitue une entité, identifiée par le suivi de l'expression clinique des membres atteints de ces familles et authentifiée secondairement par les

1. GETC Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine : association nationale composée de spécialistes destinée à coordonner et à aider dans la prise en charge des patients et de leur famille.

études mutationnelles ;

- que l'expression de la maladie, notamment dans les NEM est extrêmement variable d'un sujet à l'autre et entre les membres d'une même famille.

Il existe ainsi 3 entités de forme familiale de CMT, dont 2 entrent dans le cadre des NEM II.

Forme familiale de CMT isolé

l'expression de la maladie se limite au développement d'un cancer médullaire de la thyroïde. Celui-ci est bilatéral dans 100 % des cas, même si les lésions observées peuvent être dissociées dans leur degré de développement (hyperplasie des cellules C, cancer in situ, micro-cancer avec métastases ganglionnaires). Le diagnostic doit être nécessairement pré-opératoire, fondé sur la caractérisation d'une hypersécrétion de calcitonine, de base ou après stimulation par des sécrétagogues. Ce diagnostic pré-opératoire tient son importance à la réalisation d'un geste chirurgical spécifique comportant une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire systématique du compartiment central. Il en découle des recommandations très précises dans le cadre de la prise en charge des nodules thyroïdiens avec un dosage de calcitonine :

- systématique avant toute chirurgie thyroïdienne indiquée pour nodule thyroïdien ;
- systématique dans l'exploration des nodules thyroïdiens si :
 - ils sont bilatéraux et/ou siégeant dans les parties moyennes et supérieures des lobes
 - un contexte familial de pathologie nodulaire thyroïdienne ou de goitre dystrophique est retrouvé à l'interrogatoire
 - a fortiori en présence de signes pouvant évoquer une NEM
 - bien évidemment dans un contexte familial connu de CMT

NEM IIa

- le CMT est présent dans 100 % des cas (idem ci-dessus), mais ne constitue pas toujours la première manifestation de la maladie
- les phéochromocytomes : ils se développent dans 60 % des cas, sont généralement bilatéraux avec parfois une dissociation dans le temps. Surtout, ils peuvent être totalement asymptomatique (60 % des cas) et constitués par leur présence une réelle menace de mort subite. Leur recherche est absolument indispensable en présence d'un CMT car leur traitement doit précéder celui du cancer médullaire de la thyroïde. Il en résulte que le bon sens implique d'attendre le retour et d'interpréter le résultat d'un dosage de la calcitonine avant d'intervenir sur la thyroïde.
- l'atteinte parathyroïdienne : contrairement aux NEM I, elle est une association plus rare (30 % des cas), pratiquement toujours asymptomatique, découverte avec le CMT dans 40 % des cas, très rarement avant.

Le tableau ci-dessous mentionne les particularités de ces atteintes

	Phéochromocytomes	Hyperparathyroïdie
Prévalence	50 %	30 %

Chronologie /CMT (avant < CMT > après) Délai	25 % < CMT > 42 % de 1 à > 10 ans	7,1 % < CMT > 16 % de 1 à > 10 ans
Expression Clinique	bilatéral : 66 % des cas asymptomatique : > 60 %	adénome : 50 % asymptomatique : > 50 %
Expression Familiale	variable	variable

NEM IIb

- Il n'y a pas d'atteinte des parathyroïdes dans ce contexte.
- le CMT se distingue des autres formes par son caractère plus évolutif avec un haut degré de dédifférenciation cellulaire. Il constitue la principale cause de mortalité de ces patients.

L'expression de la maladie est très précoce et intéresse des sujets souvent jeunes.

- les phéochromocytomes sont là encore bilatéraux. Leur développement peut précéder, se superposer ou suivre celui du CMT.
- les autres manifestations traduisent une pathologie plus étendue des cellules dérivées de la crête neurale et associent :
 - un dysmorphisme marqué par une morphologie de type syndrome de Marfan, un prognatisme du maxillaire inférieure avec grosses lèvres et éversion de la lèvre inférieure ;
 - la présence de neuromes sous-cutanés et sous-muqueux, cliniquement visible et identifiables au niveau de la langue, des lèvres et de la cornée (hypertrophie des nerfs cornéens visibles à l'examen OPH par lampe à fente) ;
 - la présence d'une neurogangliomatose diffuse avec déficit fonctionnel des plexus nerveux dont il résulte :
 - une colectasie plus ou moins importante réalisant un pseudo-syndrome de Hirschprung (pseudo en raison du caractère histologiquement présent des plexus), pouvant générer des accidents occlusifs graves chez le jeune enfant, des troubles du transit ensuite ;
 - une atteinte vésicale de même origine avec vésico-parésie, risque de rétention d'urine avec ses conséquences.

Le tableau ci dessous illustre la gravité respective entre NEM IIa et NEM IIb

Causes de Décès	NEM IIa	NEM IIb
CMT	13 %	62,5 %
Phéochromocytomes	74 %	25 %
Autres causes	13 %	12,5 %

Ce tableau montre bien :

- le risque que constitue le phéochromocytome méconnu, principalement dans le contexte des NEM IIa
- la gravité pronostique particulière du CMT dans le cadre des NEM IIb.

12.2.2 Aspects génétiques des NEM II et des formes familiales de CMT isolé

Les NEM II ainsi que les formes familiales de CMT isolé sont associés à la présence de mutations ponctuelles sur le proto-oncogène RET, affectant la structure de la protéine RET, récepteur membranaire, dont la fonction et le ligand ne sont pas encore parfaitement connus.

La mise en évidence de la responsabilité d'un seul gène dans la transmission héréditaire de 3 entités cliniques aussi différentes a constitué une grande surprise dans ce contexte de la génétique des NEM.

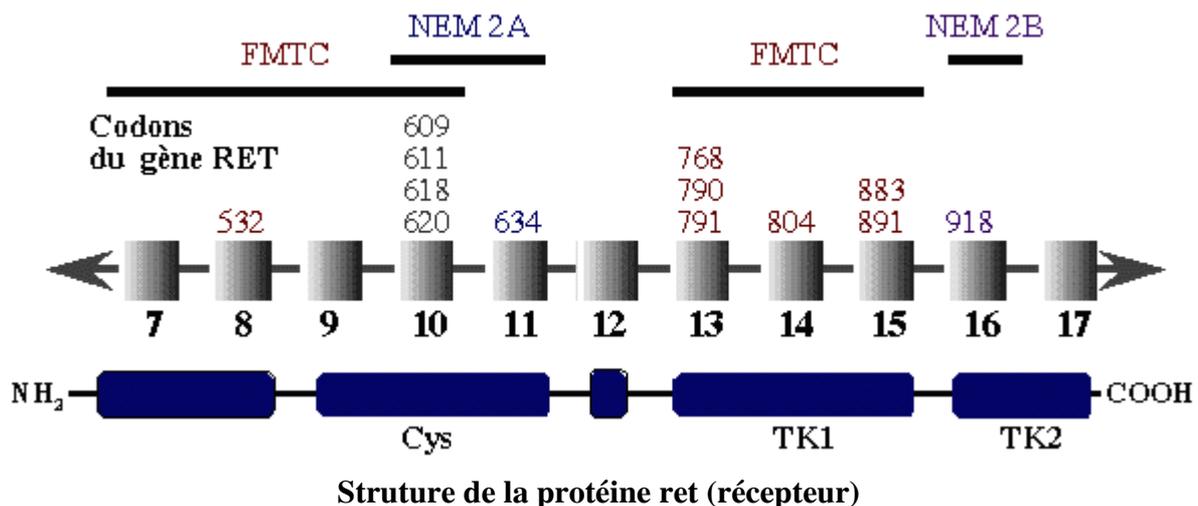


Figure : structure du gène RET et du récepteur ret
principales mutations individualisées dans les NEM II et F-MTC

NEM IIa : plus de 95 % des mutations présentes dans les familles se situent sur le codon 634 de l'exon 11. La conséquence est qu'un patient porteur de cette mutation est à haut risque d'avoir une NEM IIa. Cela conditionne son suivi ultérieur, principalement par la recherche systématique des phéochromocytomes. Quelques autres cas ont des mutations en 618 ou 620 sur l'exon 10. Ces mutations concernent la région extra-membranaire du récepteur RET, celle qui, riche en cystéine, est impliquée dans la liaison avec son ligand.

NEM IIb : pratiquement 100 % des NEM IIb, qu'elles aient ou non une histoire familiale connue sont porteurs d'une mutation unique, localisée dans l'exon 16, codon 918.

Formes familiales de CMT isolé : plus de 60 % des familles ont une mutation caractérisable siégeant dans des localisations diverses : exons 10-11-13 ou 14. D'autres seront probablement encore à identifier.

Certains types de mutations pourraient avoir une valeur prédictive :

- du développement d'un phéochromocytome
- du développement d'une hyperparathyroïdie
- du caractère plus ou moins agressif du cancer médullaire (la même mutation 918 connue pour les NEM IIb est aussi mise en évidence dans certaines formes sporadiques de CMT, mais seulement dans la tumeur (mutation dite somatique).

L'identification d'une mutation dans une famille permet de cibler les membres de cette famille qui seront à risque de voir se développer cette maladie.

En revanche, l'absence d'identification de telles mutations dans un contexte familial implique d'utiliser la méthode dite de RFLP pour caractériser les sujets à risque. Le gène RET a une localisation différente de celle présumée pour les NEM I ; il se situe dans la région centromérique du chromosome 10.

12.2.3 Exploration clinique

Le CMT

Sa détection repose sur la réalisation d'un dosage de calcitonine, marqueur tumoral princeps de ce cancer. Toutefois, dans le contexte de lésion débûtante, souvent infra-clinique et peu ou non visualisable par l'imagerie de la thyroïde, cette détection repose essentiellement sur les épreuves de stimulation par :

- le calcium
- la pentagastrine
- un test couplant calcium et pentagastrine

En France seul le test à la pentagastrine est utilisé selon la modalité suivante :

- à jeun, en décubitus,
- injection intraveineuse lente (3 minutes) de 0,5 µg/kg de pentagastrine (Peptavlon^o)
- prélèvements pour dosage aux temps : -10, 0, 3, 5 minutes.

Les lésions parathyroïdiennes

bilan phosphocalcique, dosage de la PTH 1-84

Les phéochromocytomes

- biologiquement :
 - mesure des métabolites urinaires des catécholamines, principalement métanéphrines et normétanéphrines, accessoirement adrénaline et noradrénaline libre urinaire
 - mesure des catécholamines plasmatiques, éventuellement, de manière spécialisée mesure des dérivés méthoxylés plasmatiques.
- radiologiquement : scanner ou IRM et surtout scintigraphie à la MIBG.

12.2.4 Stratégie d'enquête et de suivi des formes familiales

Le cadre des NEM confronte le clinicien à l'existence de maladies familiales cancéreuses, multifocales, impliquant la détection d'autres membres atteints dans la famille.

Les objectifs sont multiples :

- cibler les individus porteurs de l'anomalie génomique associée avec la présence de la maladie dans une famille ;
- caractériser l'expression clinique initiale de la maladie pour chaque individu atteint ;
- établir les modalités d'expression de la maladie dont on sait qu'elle est variable mais qui vont conditionner le suivi ultérieur ;

Les enjeux sont importants car cette démarche permet le diagnostic et le traitement précoces de certaines affections, permettant à ces patients de bénéficier d'un bien meilleur pronostic à long terme.

Les difficultés sont nombreuses et liées :

- au type de structure familiale, plus ou moins importante, éventuellement éclatée et dispersée sur le territoire national ou même dans des pays étrangers
- à l'existence de relations familiales parfois problématiques
- au fait que la majorité des individus dans une famille sont et resteront des sujets sains exempts de cette affection et qu'il convient d'éviter une médicalisation de ces individus
- surtout, ces enquêtes s'adressent autant aux enfants qu'aux adultes

Ces raisons font que sont impliqués : les patients, leur entourage proche, les médecins traitants, et surtout une coordination nationale organisée en réseau :

- le GENEM 1 pour les NEM de type I
- le GETC (Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine) pour les formes familiales de CMT et de NEM II.

1. Comment cibler les Individus Porteurs de l'anomalie Génomique

- quand la mutation du gène incriminé est connue : c'est le cas actuellement des NEM II avec le gène RET et de certains cas des NEM I avec le gène de la Ménine : l'étude génomique se limite à caractériser la mutation chez les membres de la famille. Tout patient porteur de cette mutation est porteur d'un risque de 100 % de développer la maladie. La question est ensuite : quand et comment.
- quand la mutation sur le gène n'est pas identifiée dans un contexte familial évident : c'est le cas actuellement des NEM I et de quelques rares cas de NEM II ou de F-CMT isolés. Il est nécessaire d'assurer une parfaite concordance entre l'expression de la maladie chez des patients atteints et connus d'une famille et le polymorphisme génomique observé sur le chromosome 11 pour les NEM I et le 10 pour les NEM II et F-MTC. Le séquençage complet du gène permet la découverte de nouvelles mutations.

2. Qui explorer dans ce sens ?

En théorie tous les membres d'une famille.

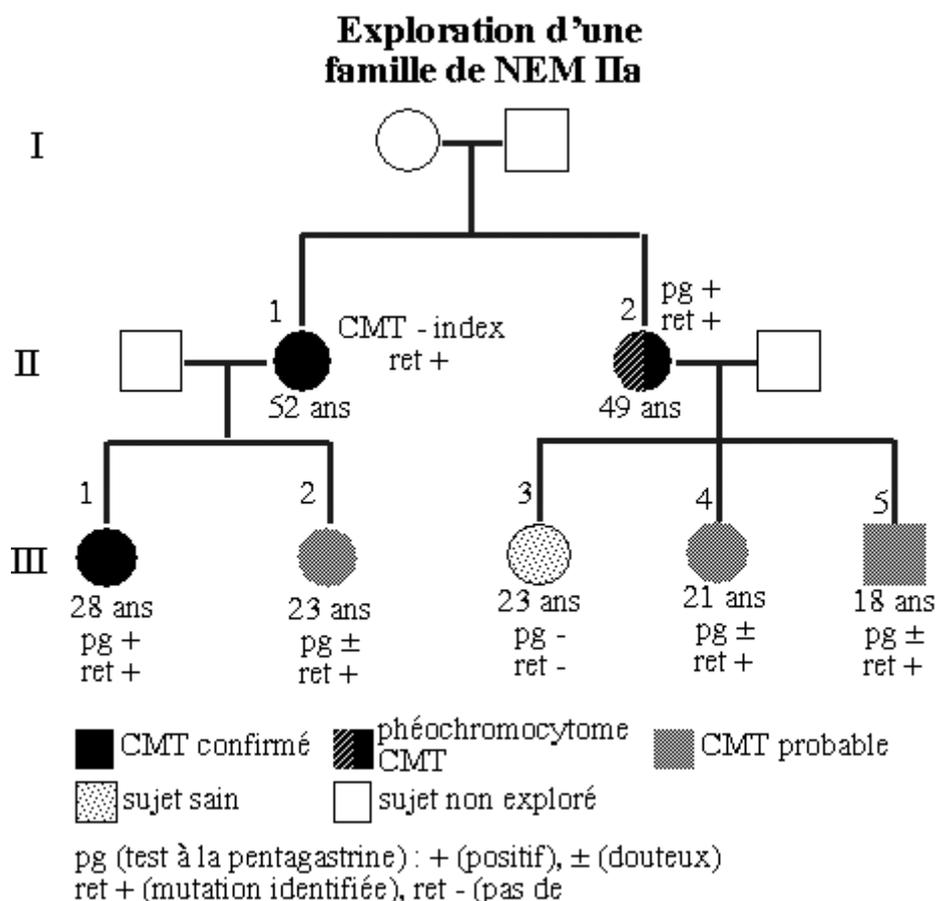
En pratique les études génétiques portent prioritairement sur la cellule familiale au 1^{er} degré :

parents-enfants-grands parents- frères et sœurs de la personne atteinte.

L'extension ultérieure de l'enquête à d'autres branches de la famille sera conditionnée par la certitude du caractère familial et la résolution des problèmes d'organisation pratique que cela engendre.

3. **La Réglementation en vigueur : Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain** implique¹ :

- d'informer les patients de l'enquête génétique
- d'obtenir leur consentement pour l'analyse de leur génome



Exemple d'enquête familiale avec indication de la présence d'une mutation du gène Ret et d'un CMT détectable selon le test à la pentagastrine.

1. En annexe (sections 12.2.5 et 12.2.6) : exemple de lettre d'information et de formulaire de consentement des patients utilisés dans le service d'Endocrinologie de l'Hôpital Saint-Antoine.

12.2.5 Exemple de lettre d'information en vue d'une étude génétique

Prélèvement en vue d'une étude génétique note d'information

(Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain)

Le service hospitalier dans lequel vous êtes suivi est spécialisé dans les maladies endocriniennes. Dans certains cas, plusieurs membres d'une même famille peuvent avoir des maladies identiques ou semblables à des degrés divers. On parle dans ce cas de maladie de caractère familial, ou de maladie héréditaire.

Vous même ou un membre de votre entourage proche a une maladie susceptible de comporter un aspect familial. Actuellement, nous pouvons détecter par l'étude génétique l'existence d'une telle prédisposition. Cette détection peut avoir une importance médicale pour vous même ou pour d'autres membres de votre entourage. Elle facilite notamment la détection précoce de maladie débilitante, ou peut simplement souligner un risque potentiel pour le futur. Cette détection améliore ainsi les conseils que votre médecin peut avoir à vous fournir en matière de précaution, de surveillance ou de prévention, ou encore permet de mieux cibler votre suivi médical et la qualité des soins nécessaires.

Qu'est que l'Etude Génétique ?

Chacun d'entre nous possédons nos propres gènes. Les gènes sont les structures de base qui permettent la constitution de l'organisme, le fonctionnement des cellules. Ils se situent sur les chromosomes et sont transmis par l'hérédité.

Dans certains cas, les gènes peuvent avoir une structure particulière, une anomalie appelée mutation, qui peut en modifier le fonctionnement.

Actuellement, les moyens modernes de la biologie permettent d'étudier la composition d'un gène ou d'un groupe de gènes et d'identifier les particularités de chaque individu.

Pourquoi cette note d'information ?

En étudiant la structure des gènes, nous étudions une partie de ce que l'on appelle votre patrimoine génétique. Celui-ci vous est personnel et constitue une part de votre identité. Ces données personnelles et l'analyse des résultats ont donc un caractère strictement confidentiel.

Conformément à la Déontologie Médicale et aux dispositions de la Loi, nous ne pouvons réaliser cette détection sans avoir votre consentement écrit.

Comment se réalise l'étude génétique ?

Le plus souvent, une simple prise de sang est seulement nécessaire. L'étude génétique et la caractérisation d'un gène va se réaliser sur les globules blancs ainsi prélevés.

Quand un patient est opéré d'une glande endocrine, il peut être utile que soit réservée une partie de la glande que le chirurgien a dû enlever pour étudier ces mêmes gènes dans la glande elle-même.

L'étude elle-même est pratiquée dans un laboratoire agréé, reconnu comme spécialisé pour la réalisation de cet examen.

Le résultat en sera communiqué à votre médecin traitant. C'est auprès de lui que vous pourrez obtenir toutes les informations nécessaires concernant cette étude pour vous-même. Votre médecin se tient à votre disposition pour vous fournir toute information que vous jugerez nécessaire.

12.2.6 Exemple de formulaire de consentement pour une étude génétique

Je soussigné(e) : Nom : Prénom

agissant en qualité de parent / représentant légal de l'enfant mineur :

Nom Prénom

certifie avoir été pleinement informé(e)

par le Dr./Pr. : Nom Prénom

Service d'Endocrinologie du Pr. Philippe Bouchard
Hôpital Saint-Antoine
184 rue du fbg Saint -Antoine
F-75571 Paris Cédex 12

1°- des raisons et des conditions de l'étude génétique me concernant / concernant mon enfant mineur

2°- du caractère strictement confidentiel des résultats qui seront obtenus

3°- que ces études se limiteront à la recherche d'une anomalie génétique dans le cadre de la maladie suivante :

4°- que ces études seront réalisées par un laboratoire spécialisé et agréé

5°- que je pourrais avoir connaissance par mon médecin traitant les résultats ainsi que toute information confidentielle³ me concernant / concernant mon enfant mineur

donne mon accord pour l'enregistrement des données médicales nécessaires à ces études
accepte que les prélèvements réalisés puissent être utilisés pour ces examens

Fait à :

Le :

Signature

Signature des parents
ou du tuteur légal

Nom et Signature du Médecin

Cachet du Service

² Article 16-10 de la Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain

³ conformément à la Déontologie Médicale et aux dispositions de la Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés

Chapitre 13

Aménorrhées : aspects endocriniens (295)

Auteur : S. Christin-Maitre

(thème transversal avec la gynécologie obstétrique)

Les aménorrhées sont définies par l'absence de cycle menstruel chez la fille après l'âge de 16 ans avec ou sans développement pubertaire - aménorrhée primaire (AP) - ou par son interruption chez une femme préalablement réglée - aménorrhée secondaire (AS) -. La distinction classique entre AP et AS est artificielle puisque leurs étiologies se recouvrent. Elle souligne simplement que les premières relèvent surtout de causes chromosomiques et génétiques.

L'absence de règles est physiologique pendant la grossesse, la lactation et la ménopause. En revanche, toute interruption du cycle menstruel, au-delà d'un mois, après arrêt d'une contraception orale est anormale et justifie une enquête étiologique. En pathologie, l'existence d'une aménorrhée témoigne d'une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien ou d'une anomalie anatomique du tractus de reproduction.

13.1 Rappel physiologique

L'existence de cycles menstruels réguliers témoigne du bon fonctionnement de la mécanique ovulatoire et de l'intégrité de l'organe cible utérin. Un cycle ovulatoire nécessite la parfaite intégrité anatomique, fonctionnelle et moléculaire de l'axe gonadotrope.

13.1.1 Au niveau hypothalamique

La physiologie de l'axe gonadotrope nécessite la présence de neurones à GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) fonctionnels ayant migré pendant la vie embryonnaire de la placode olfactive vers le noyau arqué. Ils ont une activité pulsatile qui ne peut cependant, survenir que chez un sujet ayant des apports nutritionnels suffisants. La GnRH, formée de 10 acides aminés est libérée dans le sang porte hypothalamo-hypophysaire.

13.1.2 Au niveau hypophysaire

La GnRH se lie sur les récepteurs membranaires des cellules gonadotropes. La présence de GnRH est nécessaire non seulement à la sécrétion mais aussi à la biosynthèse de la sous-unité α et des sous-unités β des gonadotrophines, qui forment la LH (Luteinizing hormone) et la FSH (Follicle Stimulating Hormone).

13.1.3 Au niveau ovarien

Le stock de follicules ovariens est présent dès la vie embryonnaire. La structure du follicule ovarien est formé de plusieurs couches. Il existe une couche externe appelée la thèque et une couche interne formée par les cellules de la granulosa. Les cellules de la granulosa entourent l'ovocyte. Lors du cycle, la LH se lie à son récepteur situé sur la membrane des cellules de la thèque et la FSH se lie à son récepteur situé sur les cellules de la granulosa. L'ovulation est la conséquence du pic de LH. La stéroïdogénèse ovarienne nécessite une mécanique hautement coordonnée. Le cycle ovarien débute par le premier jour des règles. La première partie du cycle est appelée phase folliculaire, la deuxième partie survenant après l'ovulation s'appelle la phase lutéale. Il dure en moyenne de 28 à 32 jours. En phase folliculaire la biosynthèse de 17β -estradiol (E_2) est prédominante. Elle est responsable de la prolifération endométriale. Dans les cellules de la thèque interne, sous l'effet de LH se forme l'androstènedione. Dans les cellules de la granulosa sous l'effet de FSH, les androgènes sont transformés en estradiol, c'est l'aromatation des androgènes. Après l'ovulation, la stéroïdogénèse ovarienne est déviée vers la production de progestérone.

13.1.4 Au niveau utérin

La desquamation cyclique de l'endomètre nécessite l'intégrité anatomique de l'utérus, formé à partir des dérivés des canaux de Muller. Elle n'est possible que si une prolifération suffisante de cette muqueuse est obtenue en phase folliculaire sous l'effet de l' E_2 . De même la transformation en endomètre sécrétoire apte à la nidation ne se produit qu'en présence de progestérone. Finalement, c'est la chute conjointe des concentrations d' E_2 et de progestérone, en l'absence de grossesse qui provoque les modifications vasculaires qui seront à l'origine de la nécrose endométriale et donc des règles.

13.2 Conduite diagnostique

13.2.1 Aménorrhée primaire

L'interrogatoire

Devant une aménorrhée primaire, la probabilité d'une cause génétique est importante, il convient donc de rechercher l'existence, dans la famille, d'autres individus atteints d'hypogonadisme. L'interrogatoire permet aussi de rechercher une carence nutritionnelle liée ou non à une maladie chronique.

L'examen clinique

Il précise le développement pubertaire. La présence d'un développement mammaire permet de préjuger d'une sécrétion d'estradiol. Il est nécessaire à ce stade de la démarche diagnostique de rechercher une anosmie dont la présence confirme le syndrome de Kallmann. Une petite taille et un syndrome malformatif font évoquer un syndrome de Turner (Fig 9).

L'examen a pour but de visualiser la pilosité pubienne, d'évaluer la perméabilité et la trophicité du vagin et du col. Il doit être complété par une échographie pelvienne de bonne qualité qui précisera la taille et la position des gonades et l'existence de dérivés müllériens. L'absence d'utérus doit faire rechercher une anomalie anatomique telle le syndrome de Rokitanski, mais surtout du tissu testiculaire dans les canaux inguinaux dont la présence évoque des troubles de l'hormonosynthèse ou de la réceptivité aux androgènes.

L'existence d'une ambiguïté des organes génitaux externes avec une masculinisation fait rechercher une dysgénésie gonadique, une hyperplasie congénitale des surrénales.

Devant une aménorrhée primaire chez une adolescente ayant par ailleurs un développement pubertaire, la démarche diagnostique, après avoir vérifié l'absence de grossesse et d'une agénésie utérine, sera celle d'une aménorrhée secondaire.

13.2.2 Aménorrhée secondaire

Une grossesse doit toujours être éliminée, même si l'aménorrhée date de plusieurs mois. En effet, la patiente a pu présenter un cycle ovulatoire après quelques mois d'anovulation. Les aménorrhées secondaires sont le plus souvent le résultat d'une pathologie acquise. Cependant, une anomalie génétique est toujours possible.

L'interrogatoire

L'interrogatoire recherche des causes évidentes comme un rapport sexuel potentiellement fécondant, certaines prises médicamenteuses (traitements augmentant la prolactine, ou des antécédents de radiothérapie, chimiothérapie), une maladie endocrinienne ou chronique pouvant retentir sur l'axe gonadotrope, le fonctionnement ovarien. Il est nécessaire d'apprécier l'état nutritionnel. L'histoire gynécologique et obstétricale est utile pour dater l'ancienneté des troubles. L'existence de bouffées de chaleur fera suspecter une insuffisance ovarienne. En cas de douleurs pelviennes cycliques, on s'oriente vers une cause utérine d'autant plus qu'il existe une notion de traumatisme endo-utérin (curetage, IVG)

L'examen clinique

Devant toute aménorrhée, la mesure du poids et de la taille avec l'établissement de l'indice de masse corporelle (Poids/Taille^2) (Indice de masse corporelle, IMC ou *body mass index*, BMI) est nécessaire pour dépister une carence nutritionnelle relative. Les signes d'hyperandrogénie (séborrhée, acné, hirsutisme) peuvent accompagner une aménorrhée. Ils orientent vers certaines causes en particulier le syndrome des ovaires polykystiques ou une hyperplasie congénitale des surrénales, le plus souvent par déficit en 21 hydroxylase. Une galactorrhée doit être recherchée mais, en pratique, ce signe clinique est d'une sensibilité et d'une spécificité médiocres pour reconnaître une pathologie de la prolactine.

Le test aux progestatifs

Il a pour but d'apprécier la sécrétion ovarienne d'estradiol d'une femme en aménorrhée. Il consiste en l'administration d'un progestatif pendant 10 jours : le test est dit positif si surviennent des règles dans les 5 jours suivant l'arrêt du progestatif. Ce test qui rend compte de l'imprégnation par les estrogènes de l'endomètre, est, au contraire, négatif, lorsque la carence estrogénique est sévère et ceci, indépendamment de sa cause. Les signes de carence estrogénique sont présents lorsque l'atteinte gonadotrope ou ovarienne est profonde.

L'examen gynécologique est important pour apprécier l'état des muqueuses et visualiser la glaire

Dosages hormonaux de première intention

Les premiers examens complémentaires : hCG, prolactine, LH, FSH. Ils ont pour but d'écarter une grossesse méconnue (hCG) puis de rechercher une pathologie de la prolactine, un déficit gonadotrope (E_2 bas, concentrations de LH et de FSH non élevées) ou une insuffisance ovarienne (E_2 bas, concentrations élevées de LH et surtout de FSH). Les androgènes (testostérone, Δ_4 androsténone, 17 OH progestérone) sont dosés en cas de signes cliniques d'hyperandrogénie. Ils recherchent le syndrome des ovaires polykystiques et doivent éliminer le bloc en 21 hydroxylase. Le test à la GnRH n'est pas nécessaire dans l'exploration des aménorrhées.

13.3 Causes des aménorrhées

13.3.1 Les aménorrhées avec carence estrogénique secondaire à un déficit gonadotrope (estradiol bas, gonadotrophines « normales » ou basses)

13.3.1.1 Les aménorrhées d'origine hypothalamique avec prolactine normale (AH)

Elles peuvent être définies comme l'incapacité de l'hypothalamus à libérer la GnRH. Le test aux progestatifs est souvent négatif dans les AH, ce qui témoigne de la profondeur de la carence œstro-

génique. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) ou, à défaut, un scanner de la région hypothalamo-hypophysaire est indispensable à la recherche d'une éventuelle tumeur ou infiltration.

— *Les atteintes organiques de l'hypothalamus*

Même si elles sont rares, elles dominent les préoccupations. Il est nécessaire d'éliminer *un processus tumoral ou infiltratif de la région hypothalamo-hypophysaire*. La radiothérapie encéphalique ou de la base du crâne entraîne également une atteinte hypothalamique. Les tumeurs en cause sont essentiellement les macroadénomes hypophysaires et les crâniopharyngiomes (tumeur embryonnaire) ou des processus infiltratifs hypothalamo-hypophysaires, tels la sarcoïdose, les infundibulo-hypophysites et l'histiocytose.

— *Les hypogonadismes congénitaux* se révèlent par un impubérisme dans leur forme complète. Il s'agit du syndrome de Kallmann de Morsier qui associe à l'hypogonadisme une anosmie ou une hyposmie (absence ou diminution de l'odorat). Cette pathologie résulte d'une anomalie de la migration des neurones à GnRH, de la placode olfactive vers le noyau arqué pendant la vie embryonnaire. Dans certains cas, des mutations du récepteur du l'EGF de type 1 ont été mises en évidence. Dans les formes d'hypogonadisme hypogonadotrophique sans anosmie, des cas de mutations du récepteur de la GnRH ont été identifiés depuis 1997 et depuis 2003 des mutations du récepteur GPR 54.

— *Les atteintes fonctionnelles hypothalamiques*

Elles représentent de loin, la cause la plus fréquente d'AH. Elles sont souvent classées comme psychogènes mais elles résultent presque toujours d'un apport calorique insuffisant. Il peut exister des pertes de poids importantes (< 66 % du poids idéal), ou conduisant à un BMI < 16, dans un tableau d'anorexie mentale. Cependant, un tableau d'aménorrhée peut être observé chez des femmes jeunes apparemment normales (BMI proche de 20) mais dont les apports nutritionnels, en particulier en lipides, sont insuffisants par rapport à leur dépense énergétique. Ces patientes ont une diminution significative de la masse grasse.

13.3.1.2 Les hyperprolactinémies

Le taux normal de prolactine chez la femme est inférieur à 20 ng/ml. Les hyperprolactinémies résultent le plus souvent, en l'absence de prise de médicaments hyperprolactinémisants, de tumeurs de la région hypothalamohypophysaire, en particulier des adénomes à prolactine appelés prolactinome. Au plan symptomatique, l'hyperprolactinémie peut débiter par des irrégularités menstruelles puis conduire à une aménorrhée qui traduit alors simplement une atteinte gonadotrope plus profonde. L'effet antigonadotrope de la prolactine s'exerce de façon prédominante au niveau hypothalamique par diminution de la fréquence des pulses de GnRH par atteinte hypothalamique.

Les adénomes à prolactine représentent 80 % des adénomes hypophysaires et constituent une cause très fréquente d'hyperprolactinémie. Un taux de prolactine supérieur à 200 ng/ml signe un adénome à prolactine. Il est nécessaire de distinguer les microadénomes (taille inférieure à 10 mm) des macroadénomes (taille supérieure à 10 mm). Dans le bilan des adénomes à prolactine, il est nécessaire d'évaluer le taux d'hormone de croissance car les adénomes peuvent être mixtes (Prolactine-GH). En cas d'extension suprasellaire, le retentissement de l'adénome doit être évalué par un champ visuel et une mesure de l'acuité visuelle. L'extension de l'adénome peut être latérale dans les sinus caverneux avec atteinte des paires crâniennes IV, V, VI.

Les hyperprolactinémies par atteinte hypothalamique ou déconnection hypothalamo-hypophy-

saire relèvent essentiellement de processus tumoraux sellaires ou suprasellaires volumineux (macroadénomes hypophysaires autre qu'un prolactinome, crâniopharyngiomes, gliome du chiasma, dysgerminome, méningiome), de maladies infiltratives (sarcoïdose, histiocytose, hypophysite) ou d'atteintes hypothalamiques consécutives à une radiothérapie. Le taux de prolactine est classiquement inférieur à 100 ng/ml.

13.3.1.3 Les aménorrhées liées à d'autres endocrinopathies

Les troubles des règles sont rares au cours des *hypothyroïdies*. L'*hypercorticisme* indépendamment de son étiologie, est une cause beaucoup plus importante d'aménorrhée. Elle résulte essentiellement du déficit gonadotrope.

13.3.1.4 Les déficits gonadotropes d'origine hypophysaire

Ils sont beaucoup plus rares que les atteintes hypothalamiques.

Au plan étiologique, *le syndrome de Sheehan* résulte classiquement d'une nécrose hypophysaire du post-partum à la suite d'un accouchement hémorragique avec collapsus vasculaire. Le tableau clinique bien connu, associe une aménorrhée du post-partum et une absence de montée laiteuse. En fait, une grande majorité des aménorrhées du post-partum est plutôt due à une atteinte autoimmune de l'hypophyse (23). Ces *hypophysites lymphocytaires* peuvent, comme la nécrose hypophysaire, se révéler par une absence de montée laiteuse et une aménorrhée du post-partum, mais il manque la notion étiologique d'accouchement hémorragique. L'IRM hypophysaire permet de suspecter le diagnostic en montrant une grosse hypophyse en hypersignal spontané, parfois d'allure pseudotumorale, ou inversement une selle turcique vide.

Tout à fait exceptionnels sont les *déficits gonadotropes par atteinte génétique des gonadotrophines*. En 1993, un cas d'aménorrhée primaire lié à un déficit en FSH mais avec sécrétion normale de LH a été rapporté. Un autre a été décrit depuis. Aucun cas de mutation de LH avec une LH inactive n'a été décrit à ce jour.

13.3.2 Les aménorrhées par anovulation chronique (AC)

Les anovulations se caractérisent par l'absence de pic cyclique de LH et de sécrétion de progestérone. Les troubles des règles sont représentés par une aménorrhée, parfois des irrégularités menstruelles ou des méno-métrorragies. Ces troubles peuvent alterner chez une même patiente.

13.3.2.1 Les anovulations chroniques sans carence estrogénique avec signes d'hyperandrogénie

— *Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)*. Il est très fréquent.

Au plan clinique, l'histoire est caractéristique si elle associe, depuis la puberté, des irrégularités menstruelles suivies d'aménorrhée avec acné et hirsutisme, surpoids dans moins de 50 % des cas et parfois acanthosis nigricans (traces noires dans le cou ou les aisselles qui signe l'in-

sulinorésistance). L'échographie montre 2 gros ovaires avec de nombreux petits kystes et surtout une hypertrophie du « stroma ». Biologiquement, la concentration de LH peut être élevée, la FSH est normale. L'hyperandrogénie est présente chez la moitié des patientes. Biologiquement il existe une élévation de la Δ_4 androstènedione plasmatique et une élévation parallèle de la testostérone. La concentration plasmatique d'E₂ est normale pour une phase folliculaire précoce, mais ne varie pas au cours du cycle. Le test aux progestatifs est positif.

— *Les aménorrhées par hyperandrogénie organique ovarienne ou surrénalienne.*

Toute hyperandrogénie sévère peut être responsable d'une aménorrhée. Lorsque l'origine est tumorale, les signes de virilisation sont importants (hypertrophie clitoridienne et des masses musculaires), souvent d'apparition récente. Si la concentration plasmatique de testostérone dépasse 1,5 ng/ml, il faut rechercher une tumeur de l'ovaire ou de la surrénale. En l'absence d'imagerie montrant clairement une tumeur ovarienne, il peut être nécessaire de réaliser un cathétérisme simultané des 2 veines ovariennes et d'une veine périphérique pour localiser l'ovaire responsable de l'hyperandrogénie.

L'hyperandrogénie surrénalienne peut être consécutive à une sécrétion directe de testostérone par la tumeur. Cette tumeur est le plus souvent un corticosurrénalome. Une fois évoqué, le diagnostic sera souvent facilement confirmé par un scanner des surrénales.

Enfin, un déficit enzymatique surrénalien en particulier en 21-hydroxylase, doit être éliminé. Cet enzyme surrénalien joue un rôle clef dans la stéroïdogénèse. Dans sa forme à révélation tardive, le diagnostic est porté devant une hyperandrogénie, des troubles des règles, une infertilité ou une aménorrhée. Ce diagnostic est envisagé si la concentration basale, prélevée le matin, de 17 OH-, molécule en amont du bloc en 21 hydroxylase, est supérieure à 2 ng/ml. Si nécessaire, le diagnostic sera confirmé par une élévation supérieure à 12 ng/ml après stimulation par l'ACTH, lors d'un test au synacthène. Il existe de rares cas de déficit en 11-hydroxylase.

13.3.3 Les insuffisances ovariennes primitives (FSH et LH élevées avec estradiol bas)

Si l'épuisement du capital folliculaire survient avant la puberté, la présentation clinique est celle d'un impubérisme avec une aménorrhée primaire. Lorsque la disparition des follicules ovariens a lieu après la puberté, on observe une aménorrhée primaire ou secondaire avec bouffées de chaleur, dyspareunie et le test aux progestatifs est négatif. Dans tous les cas, les dosages hormonaux mettent en évidence une élévation des concentrations des gonadotrophines, surtout de FSH, avec une concentration d'estradiol basse. Les étiologies sont le syndrome de Turner (monosomie X dans sa forme 45X exceptionnelle ou dans les formes mosaïques) qui associe une petite taille, un cubitus valgus, une coarctation de l'aorte, un rein en fer à cheval, une implantation basse des cheveux, des naevis. Un caryotype est nécessaire pour faire le diagnostic et éliminer du matériel Y. Des traitements de chimiothérapie ou de radiothérapie dans l'enfance, l'adolescence ou chez la femme jeune peuvent induire des insuffisances ovariennes. Cependant, dans plus de 90 % des cas, l'arrêt de fonctionnement de l'ovaire avant l'âge de 40 ans s'accompagne d'un caryotype normal et reste inexplicé. De rares cas de mutation du récepteur de la FSH ont été identifiés.

13.3.4 Aménorrhées par anomalie utérine

Les anomalies congénitales du tractus génital pouvant être responsables d'une aménorrhée primaire ne sont pas exceptionnelles. Une imperforation hyménéale ou une malformation vaginale seront suspectées chez une jeune fille ayant un développement pubertaire normal et des douleurs pelviennes cycliques. Elle sera confirmée par l'examen gynécologique. Une agénésie utérine (syndrome de Rokitanski) sera évoquée devant un tableau similaire sans douleurs. L'échographie permet de confirmer le diagnostic.

Le principal problème diagnostique en l'absence d'ambiguïté sexuelle est de faire la différence entre une agénésie mullérienne isolée et des anomalies sévères de la biosynthèse ou de la réceptivité aux androgènes. Le taux de testostérone plasmatique est élevé en cas d'anomalie de la réceptivité des androgènes. Ce syndrome est appelé syndrome de résistance aux androgènes. Dans ce cas, le caryotype est XY. Des mutations du récepteur aux androgènes induisent une perte de fonction du récepteur.

Les aménorrhées secondaires d'origine utérine sont la conséquence de synéchies utérines secondaires à des gestes traumatiques sur l'utérus (curetages répétés, IVG, chirurgie pour myomes ou césarienne). Plus rarement il s'agit d'une tuberculose utérine.

13.3.5 Conclusion

Il est nécessaire de toujours éliminer une grossesse. Les causes les plus fréquentes d'aménorrhée sont : le syndrome des ovaires polykystiques, l'hyperprolactinémie et l'aménorrhée hypothalamique. Dans les cas d'aménorrhée primaire avec une petite taille, il est nécessaire d'évoquer le syndrome de Turner. Si la taille est normale, de rares causes génétiques d'hypogonadisme hypogonadotrophique ont été identifiées ces dernières années. Elles permettent de mieux comprendre la physiologie de l'axe gonadotrope

Chapitre 14

Hirsutismes (295)

Auteur : P. Bouchard 1996
(*thème lié à aménorrhées*)

L'hirsutisme est caractérisé par la présence de poils chez la femme dans des régions du corps où normalement seul l'homme en possède. C'est ainsi le cas de la lèvre supérieure, du menton, des favoris, de la face antérieure du thorax, de la ligne blanche. Il constitue une manifestation anormale des hormones androgéniques soit en raison de leur production excessive (hyperandrogénie) ou d'une sensibilité cutanée anormale (hirsutisme dit idiopathique). Son expression clinique est évidemment dépendante du contexte ethnique, qui probablement par le biais d'une expression génétiquement déterminée de la 5α -réductase cutanée, module l'intensité de l'expression cutanée de l'hirsutisme : Celui-ci s'exprime habituellement peu chez les asiatiques alors qu'il est habituellement évident chez les femmes d'origine méditerranéenne. Il s'associe à des degrés variables fonction de l'intensité de l'hyperandrogénie, à d'autres signes d'excès d'androgènes comme l'acné, la séborrhée, des troubles des règles (spanioménorrhée, aménorrhée), une alopécie frontale (golfs frontaux), une hypertrophie musculaire, une clitoromégalie ou d'une modification de la voix qui devient plus grave. Dans tous les cas il constitue un symptôme socialement invalidant, éventuellement révélateur d'une affection sous-jacente grave (syndrome des ovaires polykystique, hyperplasie congénitale des surrénales, tumeur ovarienne ou surrénalienne), et justifie donc toujours des explorations biologiques et un traitement à la fois topique (épilation électrique, décoloration) et antiandrogénique.

14.1 Rappel sur la physiologie des androgènes chez la femme

Les deux seules hormones à activité androgénique sont la testostérone et le dihydrotestostérone en raison de leur capacité à se lier aux récepteurs nucléaires des androgènes, intermédiaires obligatoires dans les tissus cibles des androgènes entre ces deux hormones et leurs effets biologiques faisant intervenir la transcription de gènes spécifiques.

L'ovaire et les surrénales ne sécrètent que très peu de Testostérone et pas de DHT, mais synthétisent et sécrètent un précurseur hormonal la delta 4 Androstènedione (Δ_4), avec un taux de production d'environ 3.4 mg par jour chez la femme en activité génitale et une clairance métabolique de 2000 L/24 heures. La Δ_4 se transforme en périphérie (foie, tissu adipeux, muscle, peau essen-

tiellement en androgène actif la testostérone, sous l'effet de la 17- β hydroxystéroïde déshydrogénase. La production de Δ_4 provient pour 60 % de la surrénale et pour 40 % de l'ovaire (cellules de la thèque et du stroma). La Δ_4 ne se lie quasiment pas à des protéines de transport, la testostérone produite en périphérie (taux de production = 0.25 mg/jour), circule dans le sang essentiellement sous forme liée (sa clairance métabolique est de 667L/24 heures)

1. à la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG), protéine de liaison de forte affinité (10^{-9} M) dont les taux plasmatique sont influencés par l'état nutritionnel et les taux circulant d'insuline,
2. mais aussi, et en quantité beaucoup plus importante à l'albumine avec une affinité beaucoup plus faible (10^{-6} M).

Ainsi, la testostérone active est bien sûr la testostérone libre libérée à partir des protéines de liaison, dans un échange dynamique permanent. Cette testostérone diffusible est appelée parfois testostérone libre. Le concept qui la caractérise le mieux est certainement celui de testostérone biodisponible. Toutes circonstance responsable d'une modification de cet échange s'accompagne d'une modification de l'imprégnation androgénique, laquelle est donc diminuée par exemple sous pilule œstroprogestative ou au cours de l'hyperthyroïdie qui augmente les taux plasmatiques de SHBG. Les tissus cibles des androgènes comme la peau ou les muscles sont capables soit d'utiliser la testostérone telle quelle sans métabolisme de l'hormone qui peut donc directement se lier aux récepteurs des androgènes tandis que dans la peau, la testostérone est métabolisée par la 5 α -réductase en Dihydrotestostérone ou DHT. Cette deuxième hormone est également un ligand du récepteurs des androgènes, avec cependant une affinité supérieure et donc une efficacité biologique plus grande. La DHT circulante chez la femme provient donc exclusivement de la conversion périphérique de la Δ_4 et de la Testostérone, notamment dans les tissus cibles. Le taux de production de la DHT est de 56 μ g/jour et la clairance métabolique de 650 L/jour.

Ces concepts physiologiques sont à la base du traitement médical des hirsutismes qui vise à augmenter les taux de SHBG (œstroprogestatifs), à supprimer la production des androgènes surrénaliens (glucocorticoïdes) ou ovariens (dérivés de la progestérone ou analogues de la GnRH) ou bien encore à bloquer la liaison de la testostérone ou de la DHT à ses récepteurs (antiandrogènes stéroïdiens ou non).

14.2 Conduite à tenir devant une femme hirsute

L'exploration d'une femme hirsute est en règle simple, en faisant préciser par la femme :

- La prise de médicaments responsables d'hirsutisme : cyclosporine, Dihydan[®], minoxidil, progestatifs androgéniques, anabolisants...
- L'ancienneté des symptômes, son caractère familial ou non
- L'importance de l'hirsutisme et son association à d'autres manifestations d'hyperandrogénie, comme une acné, une hypertrophie musculaire notamment au niveau des mollets ou une hypertrophie clitoridienne.

- L'existence de troubles des règles et leur ancienneté est un point capital à faire préciser : Existe-t-il une aménorrhée, un simple espacement des règles dont l'intervalle va croissant (spanioménorrhée) ?
- Existe-t-il des signes cliniques évoquant une sécrétion hormonale associée comme des signes d'hypercorticisme ?
- Existe-t-il des antécédents familiaux d'hirsutisme, d'enfant mort-né de notion de déshydratation par perte de sel à la naissance ?

Ces questions capitales permettent en règle d'avoir une idée assez précise de l'étiologie de l'hirsutisme :

Ainsi, l'absence de troubles des règles est caractéristique de l'hirsutisme idiopathique tandis qu'un hirsutisme associé à des troubles des règles, remontant à la puberté, évoquent avant tout un syndrome des ovaires polykystique, un hirsutisme majeur et récent associé à une aménorrhée, elle-même récente caractérise un hirsutisme tumoral, l'existence d'un hypercorticisme clinique évoquerait d'emblée une origine surrénalienne tumorale (corticosurrénalome). Un hirsutisme majeur dans un contexte familial évoque un bloc en 21 hydroxylase. Dans le même contexte, l'existence d'une HTA évoquerait un rare bloc en 11-hydroxylase (CYP 11).

14.3 L'examen clinique

L'examen clinique confirme l'intensité de l'hirsutisme. Il est en effet toujours utile de quantifier l'hirsutisme avant tout traitement pour mieux évaluer l'évolution sous traitement grâce à une photographie ou par quotation utilisant la quotation de Ferriman et Gallwey appréciant l'intensité de l'hirsutisme (de 0 à 4) dans neuf territoires différents (lèvre supérieure, menton, thorax, partie haute du dos, région lombosacrée, ligne blanche, abdomen, bras, cuisses). Le score maximum est ainsi de 36, et la limite supérieure de la normale à 7. Un score de 8 à 12 s'observe dans des hirsutismes modestes, un score de 13 à 18 dans des hirsutismes modérés, et un score > 19 dans les hirsutismes sévères.

L'examen clinique confirme également l'existence d'autres signes de virilisations, et éventuellement l'existence d'un acanthosis nigricans, lésion cutanée siégeant au niveau des plis, d'aspect veloutés, de couleur noire. Cette lésion est souvent observée au cours des résistances à l'insuline notamment au cours de syndromes des ovaires polykystiques (Hair-an syndrome : hyperandrogénie, insulino-résistance, acanthosis nigricans).

La recherche systématique d'une HTA ou de signes évocateurs d'un hypercorticisme sera pratiquée.

14.4 Explorations biologiques

L'exploration biologique d'un hirsutisme est simple et doit être conduit de manière systématique, **en l'absence de tout traitement hormonal pouvant interférer avec les paramètres hormonaux.**

1. en présence de cycles menstruels réguliers évoquant avant tout comme nous l'avons vu un hirsutisme idiopathique, les examens doivent être pratiqués au troisième jour du cycle.
2. chez une femme en aménorrhée, les examens peuvent être pratiqués à tout moment, c'est à dire au moins 40 jours après le premier jour des règles précédentes.

Les examens indispensables de **première intention** :

- **Testostérone totale, seul examen indispensable**, et éventuellement :
- Testostérone biodisponible
- delta 4 androstènedione
- LH plasmatique, éventuellement au cours du test à la LHRH (GnRH) qui a pour seul mérite d'amplifier le résultat des valeurs de base.

Les examens de **deuxième ligne, en cas d'anomalie du taux de testostérone plasmatique** :

1. Les dosages hormonaux
 - DHEAS, en cas de suspicion de tumeur surrénalienne
 - 17-OH progestérone de base et après 0.25 mg de synacthène ordinaire (sc ou IM), en cas de suspicion de bloc en 21 hydroxylase
 - composé S (11 désoxy cortisol) de base et après 0.25 mg de synacthène ordinaire sc ou IM, en cas de suspicion de bloc en 11-hydroxylase
 - Cortisol libre urinaire, freinage minute à la dexaméthasone pour rechercher un hypercorticisme associé (tumeur surrénalienne)
 - 3 α -androstenediol-glycuronide, accessoirement, pour évaluer la 5 α -réductase cutanée. Ce stéroïde mesuré dans le plasma ou dans les urines reflète assez fidèlement l'activité 5 α -réductase cutanée.
2. Les examens d'imagerie
 - Une échographie pelvienne est nécessaire, si possible par voie vaginale pour évaluer la taille des ovaires, préciser s'il existe ou non des follicules en développement, un développement multikystique et une hyperplasie du stroma, tous éléments en faveur d'un syndrome des ovaires polykystique plus rarement, l'échographie montre une tumeur (sécrétante) ovarienne, habituellement de petite taille.
 - L'imagerie surrénalienne fait essentiellement appel à la tomographie et à l'IRM à la recherche d'une tumeur.
 - Dans les cas difficiles, où le diagnostic de tumeur est probable biologiquement, un cathétérisme bilatéral des veines ovariennes et surrénaliennes permettra de localiser une petite tumeur invisible sur l'imagerie et orientera donc le chirurgien.

14.5 La conduite du diagnostic

Comme nous l'avons vu, l'interrogatoire et l'examen clinique orientent fortement le diagnostic :

— un hirsutisme apparu à la puberté, dans un contexte familial, sans trouble des règles, oriente vers le diagnostic d'hirsutisme idiopathique. Dans ce cas, les androgènes plasmatiques (T et Δ_4 sont normaux).

— un hirsutisme apparu à la puberté, s'accompagnant d'une spanioménorrhée, souvent d'un surpoids et d'un taux élevé de T et de Δ_4 , avec un rapport $\Delta_4/T > 1$ est très évocateur d'un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Dans ce cas le taux de T est habituellement $< 1.5 \text{ ng/ml}$ ($< 5.2 \text{ nmol/L}$). Un taux élevé de LH, et/ou une réponse explosive du taux de LH au cours d'un test à la LHRH (GnRH) est souvent (mais inconstamment) observé. L'échographie confirme le diagnostic, en montrant deux gros ovaires siège d'une hyperplasie stromale et de la présence de multiples petits follicules sans sélection folliculaire patente. Dans de rares cas l'hyperandrogénie est majeure, pseudo-tumorale, mais sans latéralisation sur le cathétérisme indispensable, on parle alors d'**hyperthécose**.

Un bloc en 21 hydroxylase peut être responsable d'un tableau de SOPK, l'élévation significative du taux de Δ_4 , impose le dosage de la 17 OH progestérone composé situé en amont du bloc et dont l'élévation est pathognomonique. Un test au synacthène ordinaire est toujours proposé, le taux de base pouvant être limite. Un bloc en 11 hydroxylase est beaucoup plus rarement évoqué devant un hirsutisme avec HTA et hypokaliémie. Le diagnostic repose sur le dosage du composé S plasmatique (11 désoxycortisol).

— un hirsutisme d'apparition récente (semaines ou mois), intense, associé à une acné et éventuellement à d'autres signes de virilisation, est en faveur d'une origine tumorale ovarienne ou surrénalienne.

- L'origine ovarienne est suspectée devant le caractère pur de l'hyperandrogénie (pas d'autre sécrétion hormonale associée), un taux très élevé de testostérone ($T > 1.5 \text{ ng/ml}$ ou $> 5.2 \text{ nmol/L}$) un rapport Δ_4/T proche de 1, un taux habituellement freiné de LH et de FSH.

L'échographie peut révéler la tumeur en fait souvent de petite taille, et dont la localisation peut n'être précisée que par le cathétérisme veineux des veines ovariennes et surrénaliennes.

- L'origine surrénalienne est évoquée devant : L'existence d'une sécrétion associée de cortisol (syndrome de Cushing) ou de minéralocorticoïdes (HTA avec hypokaliémie). Le rapport Δ_4/T est habituellement $\gg 1$, avec bien sûr, un taux de $T > 1.5 \text{ ng/ml}$ ou 5.2 nmol/L . Le taux de DHEA-S est presque toujours élevé. Le scanner et/ou l'IRM visualise habituellement la tumeur, le recours au cathétérisme est plus rare dans ce cas.

14.6 Le traitement

Il est simple mais **long** et coûteux. Une évaluation semiquantitative ou photographique est souhai-

table pour apprécier l'efficacité du traitement.

1. Des mesures cosmétiques sont toujours indispensables : Décoloration des poils, épilation électrique au niveau du visage, éventuellement autour des aréoles mammaires, épilation à la cire ailleurs. Une demande d'entente préalable est nécessaire auprès de la caisse de Sécurité Sociale de la patiente. Il s'agit d'un traitement long et coûteux qui dure habituellement plusieurs mois, le traitement est suspendu pendant l'été à cause d'une possible photosensibilisation des cicatrices.
2. Une pilule œstroprogestative ne contenant pas de progestatif virilisant peut être proposée en cas d'hirsutisme idiopathique modéré (pilule dite de 3^e génération). Diane 35[®] ne contient quant à elle pas suffisamment d'acétate de cyprotérone pour avoir un pouvoir antiandrogénique ou même progestatif adéquats.
3. Un traitement antiandrogène est indiqué dans l'hirsutisme idiopathique, et dans les syndrome des oviaires polykystiques et dans les blocs en 21 hydroxylase, il associe habituellement un stéroïde antiandrogénique au niveau du récepteur des androgènes, et à activité antigonadotrope, parce que dérivé de la 17 OH-progesterone : l'acétate de cyprotérone ou CPA (ANDROCUR[®], cp 50mg). A cause de son effet antigonadotrope, il doit être associé à un estrogène pour éviter les conséquences de la carence estrogénique. Le traitement est habituellement proposé du 5^e au 25^e jour du cycle, et est donc contraceptif. L'estrogène est proposé les mêmes jours soit par voie orale ou percutanée en fonction du contexte métabolique, du désir de la patiente et des habitudes du praticien. Le but de ce traitement est de ralentir la repousse des poils, et ce traitement doit donc être obligatoirement associé à des mesures cosmétiques et durer au moins 12 mois. Les effets secondaires observés sont habituellement une aménorrhée en raison de l'atrophie endométriale qui résulte de l'effet progestatif du médicament. Une prise de poids est souvent observée. L'usage des antiandrogènes non stéroïdiens comme le flutamide (Eulexine[®], cp 250 mg), habituellement réservé au traitement du cancer de la prostate, a été également utilisé à faibles doses (12 voire 250 mg/jour) au cours des hirsutismes avec une très bonne efficacité thérapeutique. Il n'en reste pas moins que la toxicité hépatique du médicament impose une surveillance attentive de la biologie hépatique et fait réserver ce produit aux hirsutismes très sévères, en centre spécialisé.
4. La cause de l'hirsutisme justifie des traitements spécifiques :
 - Les tumeurs ovariennes ou surrénaliennes justifient bien entendu une exérèse chirurgicale après un repérage par imagerie et éventuellement dosages étagés. L'hirsutisme et l'acné disparaissent habituellement en quelques semaines après l'intervention.
 - L'hirsutisme idiopathique réapparaît éventuellement et nécessite d'autres cures médicamenteuses et cosmétiques.
 - Le SOPK, dont l'étiologie est totalement inconnue, a également tendance à perdurer et peut nécessiter plusieurs cures de traitement, voire l'utilisation de l'association CPA-Estrogène comme contraception. En cas de surpoids, dans la mesure où il est vraisemblable que le surpoids par le biais de l'insulinorésistance qu'il entraîne, nécessite des mesures diététiques draconiennes. Il a été ainsi montré que la perte de poids s'accompagne d'une amélioration de l'hirsutisme.
 - le bloc en 21 Hydroxylase nécessite outre le traitement antiandrogène un traitement par l'hydrocortisone de façon à essayer de normaliser le taux de Δ_4 , et non pas le taux de 17 OH progesterone qui peut rester élevé sans inconvénient. Bien entendu une perte de

sel nécessite l'adjonction de 9 alphafluorohydrocortisone.

14.7 Les principales étiologies

1. *Rappel de la physiologie des follicules pilosébacés* : Les follicules dits terminaux sont impliqués dans les manifestations de l'hirsutisme. Chaque follicule évolue selon un cycle de croissance et de régression : La phase de croissance est appelée phase anagène, la phase d'involution est dite catagène tandis que la période inactive est dite télogène. Chaque région du corps a des follicules dont les phases du cycle sont de durée variables : Ainsi au niveau du cuir chevelu, les phases anagène et télogène durent respectivement 3 ans et trois mois, tandis qu'au niveau du visage elles durent 4 respectivement mois et deux mois. Le follicule pilosébacé est sous contrôle hormonal et est ainsi le siège de la conversion de la DHEA, de la Δ_4 et de la Testostérone en DHT. Il peut également transformer la Δ_4 en estrone. Sous l'effet d'un excès d'androgènes, le follicule se développe en follicule à poils dits terminaux dans les tissus androgénodépendants avec augmentation de la densité et du diamètre des poils.
2. *L'hirsutisme idiopathique* est encore de physiopathologie mal élucidée : Il est certain que dans la très grande majorité des cas les androgènes circulants sont normaux, alors que les marqueurs de l'activité 5 α -réductasique sont élevés (3 alphaandrostane diol glycuronide, 3 α et 3 β diols urinaires...). Le mécanisme de l'activation exagérée de cette enzyme n'est pas expliquée, de plus des données récentes suggèrent que l'aspect échographique des ovaires de femmes atteintes d'hirsutisme idiopathique est souvent similaire aux ovaires de syndromes des ovaires polykystiques.
3. *Le syndrome des ovaires polykystiques* décrit en 1935 par Stein et Leventhal associe classiquement aménorrhée, hirsutisme et obésité. Il existe également dans ce syndrome deux gros ovaires à la paroi épaissie. La réalité de ce syndrome est polymorphe avec anovulation ou dysovulation, hyperandrogénie et développement multifolliculaire sans sélection du follicule dominant, hyperplasie du stroma et hyperandrogénie.

Le mécanisme causal est toujours mal expliqué et fait intervenir soit :

1. un excès de LH, secondaire soit à un dysfonctionnement de la sécrétion hypothalamique de GnRH ou à une hyperestrogénie relative conséquence de la dysovulation.
2. un mécanisme d'action anormal de la FSH, incapable de procéder à la sélection d'un follicule dominant,
3. le rôle de facteurs de croissance qui stimulent la production androgénique source d'atrésie folliculaire comme l'IGFI. C'est par ce dernier mécanisme qu'intervient l'insulino-résistance dans la pathogénie des SOPK, par « cross talk » ou « spill over » entre l'insuline et les récepteurs de l'IGFI, dont on connaît la quasi identité avec les récepteurs de l'insuline, et l'action ovarienne comme amplificateur de l'effet de la LH (et de la FSH)
4. *le bloc en 21-hydroxylase* est de loin la plus fréquente des hyperplasies congénitales des surrénales. Le bloc est la conséquence d'une délétion ou d'une conversion génique du pseudo-gène CYP 21A sur le gène actif CYP 21B situé sur le bras court du chromosome 6. Il s'agit d'une affection autosomale et récessive responsable d'un déficit en cortisol et éventuellement

en minéralocorticoïde responsable d'une hyperandrogénie par stimulation de la synthèse des androgènes surrénaliens par l'ACTH défreiné.

Il faut bien entendu distinguer :

1. les formes classiques responsables de symptômes prépubertaires avec :
 - perte de sel et pseudohermaphrodisme masculin responsable d'une ambiguïté sexuelle, dans les formes complètes,
 - pseudopuberté sexuelle dans les formes classiques virilisantes pures avec virilisation et avance staturale
2. les formes à révélation tardive, post-pubertaires, avec hirsutisme et hyperandrogénie pouvant ressembler à un SOPK, d'où l'intérêt du dosage de la 17 OH progestérone en cas de Δ_4 élevée.
5. *les tumeurs ovariennes virilisantes* sont souvent bénignes à la différence des tumeurs surrénaliennes : il s'agit habituellement de petites tumeurs à type d'arrhénoblastome, de tumeur du hile, tumeur à cellules de Sertoli-Leydig.

Chapitre 15

La ménopause (55)

Auteur : P. Bouchard 2001

(*thème transversal avec la gynécologie obstétrique*)

La ménopause se traduit par un arrêt des règles consécutifs à l'épuisement du capital folliculaire chez la femme aux environs de 51 ans. La carence hormonale qui en résulte est la cause des symptômes du climatère, dominés à court terme par les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale et une tendance dépressive. Les conséquences à long terme de la carence estrogénique sont graves dominées par l'accélération de la résorption osseuse responsable de l'ostéoporose postménopausique, et de la disparition de l'effet protecteur cardiovasculaire des estrogènes. Ces faits ont un retentissement socioéconomique majeur dans la mesure où les femmes passent 1/3 de leur vie après la ménopause. Il n'en reste pas moins que le rapport bénéfice-risque du traitement estrogénique est toujours en cours d'évaluation.

Le développement folliculaire aboutissant à l'ovulation est un phénomène épisodique aboutissant de la puberté à la ménopause à 400 ovulations environ. Ce phénomène est donc très minoritaire puisque pendant la vie embryonnaire, les ovaires contiennent environ 7 millions de follicules primordiaux, à la naissance, il n'existe déjà plus que 1,5 millions de follicules et qu'à la puberté il ne reste plus que 500000 follicules primordiaux environ, qui n'aboutiront qu'à 400 ovocytes. Ainsi le phénomène principal ovarien est-il bien le phénomène d'atrésie folliculaire, véritable mort cellulaire programmée ou apoptose contrôlée de manière génétique, avec l'existence de gènes (Bcl2, Bax...) régulant l'activité endonucléasique responsable de la fragmentation de l'ADN des cellules de la granulosa folliculaire. L'atrésie folliculaire est donc le phénomène ovarien prépondérant et chaque cycle, une hormone à forte activité anti-apoptotique, la FSH, permet le sauvetage de plusieurs follicules permettant d'aboutir à la sélection d'un follicule dominant et à une ovulation. La ménopause survient donc lorsque le nombre de follicules diminue en dessous d'un certain seuil d'environ 10000 à 20000 follicules primaires. La vitesse d'atrésie s'accélère avec l'âge et notamment après l'âge de 37 ans. Dans certaines circonstances pathologiques, cette vitesse d'atrésie est très anormale et aboutit à une ménopause précoce, le cas extrême étant représenté par le syndrome de Turner ou la délétion de gènes portés par le chromosome X aboutit à une insuffisance ovarienne précoce.

Chez certaines femmes l'âge de la ménopause est avancé et si celle-ci survient avant l'âge de 40 ans on parle de **ménopause précoce**. Les causes en sont

1. *génétiques*

- syndrome de Turner, habituellement responsable d'une insuffisance ovarienne avec impubérisme et anomalie du morphotype avec petite taille
- mosaïque turnérienne avec plusieurs années de cycles menstruels

- délétion de gènes situés sur le bras long du chromosome X
- 2. *Immunologiques* avec anticorps antiovaires dirigés contre les enzymes de la stéroïdosynthèse ovarienne. Cette insuffisance ovarienne autoimmune s'observe en particulier dans les polyendocrinopathies autoimmunes avec dysthyroïdie autoimmune, insuffisance surrénale, insuffisance parathyroïdienne, diabète insulino-dépendant, candidose cutanée, mais aussi est associé à la myasthénie ou au Lupus ou à la Polyarthrite Rhumatoïde.
- 3. *Toxiques post radiothérapie* ou post chimiothérapique notamment après les polychimiothérapies utilisant les moutardes à l'azote.
- 4. On a récemment insisté sur les *ménopauses précoces familiales* ou plus exactement les insuffisances ovariennes primaires par mutations des récepteurs de la FSH.

15.1 La préménopause

La ménopause est précédée par une période de **préménopause**, où il existe déjà une anomalie qualitative et quantitative du capital folliculaire avec élévation du taux de FSH au début du cycle (J3-4). Ceci alors que les cycles restent encore réguliers et ovulatoires. Cette élévation de la FSH est le signe d'une incapacité des ovocytes à féconder correctement. L'origine de l'élévation de la FSH reste incomplètement élucidée, puisque la production estrogénique reste normale. Un rôle pour le peptide dimérique ovarien, inhibine, produit par les cellules de la granulosa est vraisemblable mais incomplètement démontré. La résultante de ce phénomène est l'apparition d'une résistance progressive de l'ovaire à la FSH.

Le deuxième phénomène est l'apparition d'une *dysovulation* avec allongement des cycles, voire aménorrhée prolongée. Les dosages hormonaux pratiqués à ce stade montrent toujours des taux élevés de FSH, mais aussi, souvent, des taux élevés d'estradiol. L'anovulation (et donc l'absence de sécrétion significative de progestérone) est donc la caractéristique de cette période. Le test au progestatif (la prise d'un dérivé de la progestérone pendant 10 jours) est positif et s'accompagne de règles. Un traitement progestatif séquentiel du 16^o au 25^o jour du cycle est donc souhaitable afin de prévenir l'hyperplasie de l'endomètre.

15.2 La ménopause

La ménopause elle-même apparaît lorsque la sécrétion estrogénique s'interrompt complètement, et s'accompagne donc habituellement de bouffées de chaleur et des autres symptômes du climatère. *Plusieurs phénomènes doivent être bien compris :*

1. La transition ménopausique ne se fait habituellement pas d'un seul tenant, un arrêt des règles éventuellement accompagné de bouffées de chaleur pouvant être suivi d'une reprise transitoire de règles.
2. L'élévation des taux de FSH plasmatiques traduit dans la majorité des cas une stérilité par perturbation majeure du patrimoine folliculaire normal. Toute tentative de stimulation ovarienne,

précédée ou non de freinage ovarien est voué à l'échec. Il est exceptionnel d'observer des grossesses chez des femmes à FSH élevée, cependant un taux élevé isolément de FSH n'est pas un synonyme absolu de stérilité définitive.

3. Même en cas de ménopause chirurgicale, l'élévation des gonadotrophines, LH et FSH, est graduelle et les taux ménopausiques ne sont atteints qu'au bout d'un mois environ. Le taux de FSH est toujours supérieur aux taux de LH lorsque la ménopause est confirmée. L'élévation de la LH et de la FSH sont la conséquence de l'accélération de la GnRH, mais l'élévation de la FSH participe également de la carence ovarienne en inhibine.
4. Une fois les taux ménopausiques de LH (50-80mUI/ml) et de FSH (50-13080mUI/ml) obtenus, ils fluctuent de manière pulsatile en rapport avec la sécrétion pulsatile de la GnRH, mais ne varient plus. En d'autres termes, la constatation de taux bas de LH et FSH chez une femme après la ménopause suggère l'existence d'une insuffisance antéhypophysaire.
5. L'ovaire ou plus exactement le stroma et les cellules du hile, continuent de synthétiser des androgènes après la ménopause. Ainsi les taux de production de la testostérone ne diminuent que d'environ 50 %, la contribution de l'ovaire post-ménopausique étant encore significative. Les taux de Δ_4 androstènedione ne baissent dans le plasma que d'environ 40 % (0.8 ng/ml au lieu de 1.5 ng/ml). L'essentiel de la Δ_4 produite est d'origine surrénalienne et soumise à un cycle nyctéméral.
6. Même si les taux d'estradiol plasmatique sont bas, en règle < 15 pg/ml (< 50 pmol/L), il existe néanmoins une production extragonadique d'estrogènes par aromatisation périphérique extragonadique des androgènes (formation d'estrone, E1, à partir de la Δ_4) sous l'effet de la Cytochrome P 450 aromatasase, enzyme unique, présente dans les cellules du stroma du tissu adipeux principalement, mais aussi dans le foie, les reins et le cerveau. Le rapport E1/E2 est donc >1

15.3 Les symptômes de la ménopause

Les symptômes de la ménopause sont la conséquence de la carence estrogénique :

- bouffées de chaleur
- sécheresse vaginale
- troubles urinaires (en règle tardifs)
- diminution de la taille des seins et de l'utérus

Les bouffées de chaleur

Elle s'observent chez 70 % des femmes ménopausées, et durent habituellement un peu plus d'un an. Elles sont habituellement précédées de céphalées, suivies d'une sensation de chaleur ou de brûlures associées à des palpitations. L'onde de chaleur commence au niveau de la partie supérieure du corps et s'étend ensuite à l'ensemble du corps. Enfin des sueurs profuses apparaissent notamment au niveau de la tête, du thorax et du dos. La durée totale de la bouffée de chaleur dure environ 30 minutes.

Le mécanisme physiopathologique est inconnu, tout au plus existe-t-il une corrélation assez nette avec la sécrétion pulsatile de LH. des anomalies du métabolisme des catécholamines

dans l'hypothalamus a été suggéré sans preuve définitive. Il est vraisemblable que les bouffées de chaleur sont la conséquence d'une anomalie centrale de la thermorégulation. Outre le malaise temporaire, les bouffées de chaleur sont souvent responsables d'insomnie et de fatigue.

Les modifications osseuses

Les modifications osseuses constituent avec les manifestations cardiovasculaires les deux problèmes médicaux majeurs de la ménopause. La carence estrogénique est responsable d'une résorption osseuse accélérée notamment au niveau de l'os trabéculaire (vertèbres). En effet le contenu minéral osseux trabéculaire diminue de 50 % avec l'âge, tandis que l'os cortical ne diminue que de 5 % environ. La masse osseuse diminue chez la femme à partir de l'âge de 30 ans. La carence estrogénique postménopausique accentue ce phénomène. Les estrogènes exercent en effet un effet osseux direct antirésorption médié par les récepteurs de l'estradiol, et les cytokines osseuses. Ceci explique l'hypercalciurie, l'hyperphosphaturie et l'hyperhydroxyprolinurie observés chez la femme ménopausée. Des facteurs génétiques, ethniques et familiaux se surajoutent bien entendu à la diminution de la masse osseuse après la ménopause. L'ensemble des données disponibles aujourd'hui démontre que le traitement estrogénique protège contre l'accélération de la diminution de la masse osseuse chez les femmes ménopausées. Ceci est particulièrement bien visible sur les mesures de masse osseuse par absorptiométrie à rayons X (DEXA ou dual X-Ray bone absorptiometry). Le traitement estrogénique est principalement actif sur l'os **trabéculaire** (spongieux) et moins efficace sur l'os cortical, d'où un impact vertébral plus significatif qu'au niveau du col du fémur. Parallèlement, la synthèse de collagène est également altérée chez la femme ménopausée. La progestérone ou les progestatifs n'ont pas d'impact osseux démontré en dehors des rares molécules aromatisables.

Ainsi dans les premières années qui suivent la ménopause, la masse osseuse diminue chaque année de 2.5 % pendant 3 à 4 ans, pour atteindre ensuite 0.75 % par an. Une femme sur 4, en Europe du Nord, a une fracture vertébrale à l'âge de 65 ans, et deux à 75 ans. De même, l'incidence des fractures du col du fémur augmente de 0.3/1000 à 45 ans à 20/1000 à 85 ans.

Encore une fois tous les effets osseux délétères sont contrebalancés par la prise d'estrogène *quel que soit l'âge du début du traitement*.

Plusieurs incertitudes demeurent, notamment concernant la durée du traitement, puisque le risque de fracture du col du fémur en particulier survient tard dans la vie, après 70 ans longtemps après l'arrêt du traitement. Faut-il traiter pendant 10 ans et ne poursuivre le traitement que chez les femmes présentant une perte osseuse significative ? Cette attitude a été adoptée par beaucoup. De plus, il existe maintenant d'autres alternatives au traitement hormonal, comme les diphosphonates (alendronate ou risedronate) ou encore comme les Modulateurs Sélectifs des récepteurs des estrogènes ou SERMS (selective estrogen receptor modulators) qui ont une action tissu dépendante, estrogénique sur l'os, le système vasculaire, les lipoprotéines, et protecteur (« antiestrogène ») sur le sein et l'endomètre. Le seul produit commercialisé en France pour le moment est le raloxifène ou EVISTA[®]. Une alternative est représentée par la tibolone (LIVIAL[®]), stéroïde qui se métabolise en plusieurs dérivés à action estrogénique, androgénique et progestative. Ce traitement semble actif sur la perte osseuse post ménopausique. L'ensemble de ces traitements doit être testé dans des études contrôlées, seuls, ou en association sur la prévention des fractures. Seuls ces résultats permettront de trancher définitivement sur l'intérêt comparé des SERMS, du traitement

hormonal substitutif, de la Tibolone, et/ou des diphosphonates.

Les effets vasculaires des estrogènes

Le risque thromboembolique *veineux* est bien démontré avec un risque relatif de 2-4 chez les femmes prenant des estrogènes par voie orale. Ce risque est évidemment encore accru chez les femmes à risque, c'est à dire aux antécédents de maladie thromboembolique ou porteuses d'un risque génétique (mutation Leiden sur le facteur V, mutation sur le promoteur du gène de la prothrombine, déficits en protéine C, en protéine S. Chez ces femmes le traitement estrogénique est contre indiqué. La voie transdermique du fait de l'absence de premier passage hépatique significatif, pourrait avoir un impact thromboembolique plus faible. Des études contrôlées sont toujours en attente pour démontrer ce point précis.

En ce qui concerne le risque *artériel*, le rôle exact des estrogènes dans la physiopathologie de l'athérosclérose et des accidents coronariens n'est pas encore complètement élucidé. Il semble néanmoins que les estrogènes protègent contre les accidents vasculaires et coronariens par plusieurs mécanismes :

- Effet sur l'endothélium vasculaire et sur la synthèse de NO
- Augmentation des flux artériels
- Effet « antiplaque »
- augmentation du HDL cholestérol et diminution du LDL cholestérol.

Ainsi le retard de 10 à 15 ans dans la survenue du pic d'infarctus du myocarde chez la femme par rapport à l'homme est retardé par la prise d'estrogènes qui, dans une quinzaine d'études ouvertes, diminue de 50 % le risque coronarien. De plus, le risque relatif d'accident vasculaire est de 2,2 chez les femmes ovariectomisées jeunes avant l'âge de la ménopause physiologique.

Actuellement il faut cependant prendre en considération le fait que les effets vasculaires positifs des estrogènes reposent sur des bases scientifiques, expérimentales ou d'observation, dans la mesure où une seule étude contrôlée, et encore sur un faible effectif, existe dans la littérature. A l'époque de la médecine fondée sur les preuves (« evidence based medicine »), il n'existe aucune preuve définitive de cet effet. De plus, en prévention secondaire, chez les femmes présentant une maladie coronarienne avérée, il a été montré que le traitement de la ménopause par une association par voie orale d'estrogène conjugué équin et du progestatif l'acétate de médroxyprogestérone, était responsable d'autant d'accidents vasculaires que le placebo. Ces résultats négatifs et inquiétants (HERS study) doivent être tempérés par le fait qu'il s'agissait dans cette étude d'un traitement par voie orale, dont on connaît le rôle prothrombotique, et que d'autre part la majorité des accidents sont survenus la première année de traitement alors qu'ils diminuent en fréquence au cours des quatre ans de l'essai. Une interprétation possible de ces résultats est que les estrogènes par voie orale sont dangereux chez les femmes ménopausées porteuses d'un risque vasculaire, à cause de l'effet prothrombotique de ces produits, alors que ce traitement à long terme protégerait de l'athérosclérose. Cette interprétation reste hypothétique et nécessite d'être démontrée. Deux études randomisées contre placebo sont actuellement en cours, aux USA (Woman Health Initiative) et au Royaume Uni (étude WISDOM) sur respectivement 25000 et 45000 femmes sur 10 ans. Les résultats de ces études sont du plus grand intérêt mais ne permettront pas de résoudre la controverse voie orale contre la voie transdermique puisqu'aucune étude contrôlée n'existe à ce jour.

Les effets cognitifs des estrogènes

Encore une fois les études d'observation, ouvertes, suggèrent l'existence d'effets cognitifs des estrogènes : Chez le rat, la plasticité neuronale, la réparation tissulaire après agression, sont affectées positivement par les estrogènes. Des études ouvertes suggèrent qu'il en est de même chez la femme. Certains suggèrent également que le traitement hormonal protège contre les démences, notamment la maladie d'Alzheimer. Aucune étude contrôlée ne peut vérifier ces hypothèses ou ces observations. La seule étude contrôlée montre qu'en cas de Maladie d'Alzheimer constituée le traitement estrogénique n'a aucun effet.

15.4 Les principes du traitement

1. Le principe actif du traitement est la prise d'estrogènes, il n'existe pas d'alternative en ce qui concerne le traitement des symptômes climatiques.
2. La prise d'estrogènes reste contre indiquée chez les femmes aux antécédents de cancer hormonodépendant (sein, endomètre). Chez ces femmes la prise de diphosphonates de nouvelle génération (Alendronate FOSAMAX[®]) ou de SERMS (raloxifène, EVISTA[®]) est probablement indiquée (l'AMM existe pour ces deux produits dans le traitement de l'ostéoporose maladie, l'effet protecteur, anticancer du sein du raloxifène est en cours d'évaluation, mais est vraisemblable sur les données déjà disponibles
Avant la mise en route d'un traitement de ménopause, une mammographie et un examen gynécologique avec frottis, si possible endométriaux, sont indispensables.
3. Chaque traitement doit être adapté à chaque femme, en fonction de la tolérance de celui-ci, afin d'améliorer la compliance qui reste dans l'ensemble médiocre (10 % des femmes poursuivent le traitement plusieurs années).
4. En l'absence de contre indication le traitement doit être proposé à chaque femme avec une information claire du rapport bénéfice risque.
5. Un traitement estrogénique doit être proposé. En l'absence d'HTA ou de maladie thromboembolique ou métabolique, la voie orale (Progynova[®], Premarin[®] 0.625... ou percutanée (Oestrogel[®], Estraderm[®] 50, Oesclim[®] 50, Ménorest[®] 50, Climara[®], Femsept[®]...) importe peu.
Un antécédent d'HTA, ou d'hypertriglycéridémie impose la voie transdermique. Un antécédent de maladie thromboembolique reste pour beaucoup une contre indication au traitement estrogénique. Dans certains cas, et toujours en collaboration avec les spécialiste de l'hémostasie, un traitement par voie transcutané peut se discuter
6. Un traitement continu ou discontinu (25 jours par mois) peut être proposé, le régime continu doit être proposé lorsqu'il existe des bouffées de chaleur pendant la période d'arrêt du traitement.
7. En présence d'un utérus, l'adjonction d'un progestatif pendant 10 à 12 jours chaque mois est obligatoire. Le type du progestatif importe peu, on préfère habituellement un dérivé de la progestérone ou de la 17-OH progestérone (Utrogestan*, Duphaston*, Lutionex*, Lutéran*...). Sa prescription annule quasiment le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre
8. Il est très difficile de proposer un régime sans règles, l'administration continue et simultanée d'un estrogène et d'un progestatif s'accompagne volontiers de spotting gênant. La prescription d'un traitement séquentiel (par exemple estrogène du 1^o au 25 du mois associé à un pro-

gestatif du 15 ou du 16 du mois est très simple et les femmes sont capables de différencier les règles, attendues après le 25 du mois des autres saignements imposants des investigations. En cas de symptômes de climatère pendant la période d'arrêt du traitement, autorise l'administration continue d'estrogènes. Dans ce cas on préfère, pour des raisons de simplicité prescrire le progestatif du 1^o au 10-12 du mois.

9. En l'absence d'utérus, et en l'absence de mastopathie à risque, l'adjonction d'un progestatif n'a pas fait la preuve de son utilité. Il ne semble pas non plus que la prescription d'un progestatif dans ces circonstances ne présente aucun risque particulier.
10. Le taux d'estradiol nécessaire est toujours mal connu, l'effet protecteur osseux est probablement observé à partir d'un taux d'estradiol d'environ 45 pg/ml.
11. La durée du traitement est aussi discutée. 10 ans de traitement sont probablement bénéfiques. Toutefois un certain nombre d'arguments suggèrent que les effets bénéfiques des estrogènes ne perdurent que pendant son administration. En l'absence de risque mammaire ou utérin, il n'y a donc pas d'âge limite de traitement. Pour beaucoup d'auteurs le traitement est proposé pendant cinq à dix ans puis éventuellement interrompu sauf chez les femmes à risque osseux significatif. De même ce traitement peut être repris ultérieurement si nécessaire.
12. Quels sont les risques du traitement de la ménopause :

Le problème du cancer du sein

Le risque majeur du traitement hormonal substitutif est celui de cancer du sein. Le vrai problème est que sa fréquence augmente significativement avec l'âge. En France l'âge d'incidence maximum est 65- 69 ans.

Dans l'état actuel des connaissances, le risque relatif de cancer du sein est augmenté chez les femmes traitées par les estrogènes, mais en valeur absolue, le nombre de cancers supplémentaires chez les femmes traitées reste faible. Le risque augmente de 2,3 % par an sous traitement et ne devient significatif qu'au delà de 10 ans et principalement par la découverte de cancers in situ. De même le risque revient à celui de la population générale après interruption du traitement.

Chez les femmes qui sont dépourvues de susceptibilité génétique, ce risque reste probablement faible en regard des effets bénéfiques principalement vasculaires (encore non démontrés en prévention primaire), mais aussi osseux. Dans l'avenir, le séquençage des gènes de susceptibilité au cancer du sein (comme BRCA1 et BRCA2...) permettra probablement de reconnaître les femmes à risque.

Rappelons en terme de conclusion qu'une femme de 50 ans a une espérance de vie de 82.8 ans, et que son risque de développer une maladie cardiovasculaire est de 46.1 % avec un risque d'en mourir de 31 %. Pour les accidents vasculaires cérébraux les risques sont de 19.8 % et de 8 % ; pour les fractures du col du fémur de 15.3 % et de 1.5 %. Le risque de cancer du sein est de 10.2 % avec un risque mortalité de 3 % ; Le risque de cancer de l'endomètre est de 2.6 % et le risque d'en mourir de 0.3 %. Toutes ces données doivent être présentes à l'esprit du prescripteur qui doit préciser clairement aux femmes le rapport bénéfice risque, seul garant d'une bonne compliance. L'ensemble des spécialistes du traitement de la ménopause attend avec un extrême intérêt le résultat des grandes études contrôlées en cours même si elles ne répondront pas à toutes les questions, notamment sur l'intérêt comparé de la voie orale et de la voie transdermique.

15.5 Nota Bene 2003 (+++)

Depuis l'écriture de ce texte, les résultats de l'étude WHI (Women Health Initiative) ont été publiés : cette étude randomisée, menée chez des femmes en bonne santé recevant soit un traitement par estrogènes équinés (per os) + acétate de médroxyprogestérone, soit un placebo, a montré, chez les femmes traitées :

- une augmentation de 26 % du risque de cancer du sein invasif,
- une augmentation de 29 % du risque d'accidents coronariens
- une augmentation de 41 % du risque d'AVC
- un doublement du risque de maladie thromboembolique
- une diminution de 37 % du risque de cancer du colon
- une diminution de 33 % du risque de fractures du col

et l'étude a été arrêtée prématurément.

Cependant, chez les femmes traitées par estrogènes seuls, l'effet délétère n'a pas été démontré et l'étude est poursuivie.

A la suite de cette étude, les recommandations sont actuellement (2003) les suivantes :

1. La principale et sans doute la seule indication du THS est la gêne fonctionnelle occasionnée par les symptômes du climatère.
2. Le traitement ne doit être proposé qu'aux femmes *demandeuses*, après les avoir *informées* et après avoir soigneusement recherché les contre indications d'ordre thromboembolique mais aussi métabolique en dépistant les facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, diabète, hyperlipidémie, obésité, tabagisme).
3. Le traitement doit être individualisé et le rapport bénéfice/risque doit être évalué soigneusement chez chaque femme candidate au traitement et réévalué chaque année
4. Le traitement doit être associé à une hygiène de vie avec arrêt du tabac, exercice physique, diététique adaptée, correction du surpoids et de tous les facteurs de risque.
5. Les femmes hystérectomisées ne doivent pas recevoir de traitement progestatif

Soulignons cependant qu'aucune étude n'a pour l'instant été effectuée chez les femmes recevant un traitement estrogénique par voie transdermique.

Chapitre 16

Hypogonadisme masculin, impuissance d'origine endocrinienne (338)

Auteur : S. Christin 1996
(*thème transversal avec l'urologie*)

Un hypogonadisme masculin peut être d'origine hypothalamo-hypophysaire, d'origine testiculaire ou dû à une insensibilité aux androgènes. L'hypogonadisme peut être congénital ou acquis.

16.1 Rappel physiologique

Le testicule est formé de deux principaux compartiments :

- Les *cellules de Leydig* appartiennent au compartiment interstitiel. Elles représentent moins de 5 % du volume testiculaire. Elles sécrètent la testostérone qui agit directement ou indirectement sur la différenciation sexuelle des organes génitaux externes et internes, le développement des caractères sexuels secondaires à la puberté, le maintien de la libido et des fonctions sexuelles chez l'homme adulte. Le taux de testostérone plasmatique normal est de 30 à 100 ng/l.
- Le deuxième compartiment est constitué des *tubes séminifères* formés des *cellules de Sertoli* et des *cellules germinales*. Il représente 90 % du volume testiculaire et permet la production d'environ 30 millions de spermatozoïdes par jour à partir de la puberté.

La durée de la spermatogénèse chez l'homme est de *74 jours*.

La fonction testiculaire nécessite l'intégrité de la fonction hypothalamo-hypophysaire. La GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) d'origine hypothalamique est sécrétée de manière pulsatile toutes les 90 minutes. Elle induit la libération de la LH (Luteinizing Hormone) et de la FSH (Follicle-Stimulating Hormone). La LH se lie à son récepteur situé sur la membrane des cellules de Leydig et stimule la sécrétion de testostérone. La FSH se lie à son récepteur situé sur la membrane des cellules de Sertoli.

16.2 Signes cliniques

- *Rappel physiologique* :
 - Le volume testiculaire moyen est de $18 \pm 5 \text{ ml}$. Il peut être apprécié grâce à l'orchidomètre de Prader qui consiste en une série d'ovoïdes de volume compris entre 1 et 25 ml.
 - Une absence de puberté après l'âge de 14 ans chez le garçon doit être considérée comme un retard pubertaire.
- *L'hypogonadisme congénital* ne peut être diagnostiqué avant la puberté. Après la puberté, il se manifeste par un impubérisme ou un retard pubertaire, une gynécomastie (augmentation de taille de la glande mammaire à différencier de l'adipomastie). Les testicules sont de petite taille, la pilosité est absente ou très faible.
- *L'hypogonadisme acquis* se manifeste par une perte de la libido, une impuissance, une diminution de la pilosité (diminution de fréquence du rasage), une oligospermie voire une azoospermie (taux faible ou nul de spermatozoïdes) ou une gynécomastie.

16.3 Signes biologiques

- *Un hypogonadisme d'origine testiculaire* est affirmé devant des taux de LH et de FSH élevés. Le taux de testostérone est bas ou dans les limites de la normale.
- *Un hypogonadisme d'origine hypothalamo-hypophysaire* est affirmé devant un taux de testostérone bas avec des gonadotrophines normales ou basses. Le test au GnRH permet d'apprécier la réserve hypophysaire en LH et en FSH. Il ne permet pas toujours de distinguer un hypogonadisme d'origine hypophysaire d'un hypogonadisme d'origine hypothalamique. Un hypogonadisme d'origine hypothalamique s'il est ancien peut présenter une absence de réponse au test au GnRH

16.4 Etiologies

16.4.1 Hypogonadismes congénitaux

16.4.1.1 Hypogonadisme congénital d'origine testiculaire

- A. *Le syndrome de Klinefelter* est la forme la plus commune d'hypogonadisme masculin. 0,2 % des nouveaux-nés masculins sont porteurs d'un chromosome X supplémentaire. Le syndrome de Klinefelter se révèle *à la puberté* car les tubes séminifères se fibrosent. *Les testicules sont*

donc petits et fermes. Les cellules de Leydig sont souvent anormales avec une diminution du taux de production de la testostérone. Le niveau du déficit androgénique varie de manière importante d'un patient à l'autre.

Au moment de l'adolescence, l'attention peut être attirée devant un *retard pubertaire*, une *gynécomastie* ou un *défait de développement des testicules*. Cependant, le diagnostic est souvent établi tardivement à l'occasion d'un examen systématique (visite d'aptitude au Service National) ou lors d'un bilan de stérilité.

La *gynécomastie* est présente dans 50 % des cas. La *cryptorchidie*, uni ou bilatérale est observée dans environ 10 % des cas. La taille de ces sujets est supérieure à celle de la population générale. La *macroskélie* est pratiquement constante. Il existe souvent des *troubles psychiques* source de difficultés relationnelles au niveau de la famille et du milieu scolaire.

Le diagnostic est affirmé par le *caryotype*. La forme classique 47 XXY représente plus de 90 % des cas. Des mosaïques (46XY/47XXY, 46XX/47XXY) ou des surcharges chromosomiques (48XXYY, 48XXXYY, 49XXXXYY, 49XXXXYY) peuvent être observées.

B. **le syndrome de Noonan** ou syndrome de Turner masculin est très rare. Le tableau clinique comporte une petite taille, un cou palmé et un cubitus valgus. Des anomalies cardiaques du cœur droit sont fréquentes. Si certains sujets sont fertiles, avec des testicules normaux, la plupart des sujets ont de petits testicules avec des degrés variables d'hypogonadisme.

C. **la myopathie dystonique**

La myopathie dystonique est une maladie familiale caractérisée par une cataracte, une faiblesse musculaire et dans 80 % des cas un hypogonadisme d'origine testiculaire, de degré variable. Après la puberté, l'atrophie des tubes séminifères induit une diminution de volume des testicules avec altération de la spermatogénèse. La biopsie testiculaire révèle un spectre allant de la sclérose tubulaire complète à des altérations discrètes de la spermatogénèse.

16.4.1.2 Hypogonadisme congénital d'origine hypothalamo-hypophysaire

A. **Le syndrome de Kallmann de Morsier ou déficit hypothalamique en GnRH**

- Ce syndrome associe un *hypogonadisme hypogonadotrophique* et des troubles olfactifs (80 % des cas) à type *d'hyposmie* ou *d'anosmie*, des troubles de la vision des couleurs, des anomalies de la ligne médiane comme une fente palatine ou une fente labiale.
- Ce syndrome est transmis soit sur le mode autosomique récessif, soit autosomique dominant, soit lié à l'X. Le gène candidat du syndrome de Kallmann, lié au chromosome X est appelé KAL ou KALIG. Une étude génétique est donc importante à réaliser chez ces patients. Le gène est localisé sur le bras court du chromosome X, dans sa région Xp22.3. Ce gène code pour une protéine de 680 acides aminés qui présenterait des homologies avec des protéines d'adhésion cellulaire. Les caractéristiques physicochimiques de cette protéine ne sont pas encore élucidées.
- Les patients porteurs du syndrome de Kallmann de Morsier présenteraient une anomalie de migration des neurones à GnRH. Cette anomalie induit une absence de pulsativité de la GnRH par absence de connexions physiques entre les neurones à GnRH et les capillaires fenêtrés du système porte hypothalamo-hypophysaire. La pulsativité de la LH et de la FSH est donc altérée induisant un hypogonadisme.
- Chez l'homme le degré d'hypogonadisme varie d'une immaturité testiculaire complète

à une atteinte plus modérée avec des testicules de taille subnormale et la formation de spermatozoïdes. Les antécédents de cryptorchidie sont fréquents. Les testicules sont de consistance molle. Biologiquement, les taux de LH et de FSH sont classiquement indétectables. Des valeurs dans les normales basses peuvent cependant être retrouvées. La plupart des patients présentent une réponse subnormale de la LH et de la FSH lors du test à la GnRH. Une absence totale de réponse peut cependant s'observer dans les formes les plus profondes.

Le diagnostic est porté devant un hypogonadisme hypogonadotrophique sans autre anomalie hypothalamo-hypophysaire *avec une IRM normale*.

B. Le syndrome de la LH inactive

En 1992, le premier cas d'un hypogonadisme dû à une *LH biologiquement inactive* a été rapporté chez un homme. Ce patient a consulté à l'âge de 17 ans pour un impubérisme. 3 de ses oncles maternels avaient consulté pour une infertilité. Son taux de LH était élevé, son taux de FSH normal et son taux de testostérone bas. Des injections répétées d'hCG exogène ont entraîné une augmentation de volume des testicules, une virilisation normale et un nombre de spermatozoïdes égal à 11 millions par millilitre. Sa LH testée in vitro était biologiquement inactive. Le gène codant pour la sous-unité β de la LH était muté sur le codon 54. Cette mutation altère la liaison de l'hormone à son récepteur.

16.4.1.3 Hypogonadisme congénital par insensibilité aux androgènes

Le spectre clinique des formes partielles d'insensibilité aux androgènes est très large. Il englobe des patients très peu virilisés, des patients normalement virilisés présentant une infertilité ou même des hommes fertiles avec une virilisation légèrement diminuée. Ces sujets développent une puberté à l'âge normal mais ne présentent pas dans la majorité des cas une virilisation complète. La gynécomastie, l'hypospadias et la cryptorchidie sont fréquents. Les taux de LH sont souvent élevés à cause de la résistance aux androgènes et les taux de FSH sont souvent normaux. Dans les formes partielles, avec oligospermie les taux de LH et de testostérone peuvent être normaux. Le diagnostic repose sur la découverte de mutation du récepteur des androgènes.

16.4.1.4 Le syndrome de Prader-Willi

Il s'agit d'un syndrome rare, associant une petite taille, une hypotonie musculaire et un hypogonadisme majeur. Le morphotype associe des yeux en amande, de petites mains et de petits pieds. 50 % des sujets ont une délétion du chromosome 15.

16.4.1.5 Syndrome de Laurence-Moon- Bardet-Biedl

Il s'agit d'une pathologie rare, autosomique récessive, associant obésité, petite taille, retard mental, rétinite pigmentaire et hypogonadisme.

16.4.2 Hypogonadismes acquis

16.4.2.1 Hypogonadisme acquis d'origine testiculaire

Certaines chimiothérapies et/ou la radiothérapie peuvent induire une insuffisance testiculaire. Il était estimé en 1973 que 1/1000 personnes de moins de 20 ans aura été traitée pour un cancer par des drogues toxiques pour l'ovaire ou le testicule avant l'an 2000.

— *chimiothérapie*

Les agents alkylants tels que le cyclophosphamide, le chlorambucil, le busulfan sont les plus toxiques. Les moins toxiques sont le méthotrexate, le 5-FU, la vincristine. Chez l'homme, tous les patients sont azoospermiques à partir de la deuxième cure de MOPP. L'azoospermie persiste en moyenne 2 ans après la dernière cure, elle perdure cependant chez 57 % des patients 5 ans après la dernière cure. Les chances et le délai de récupération de l'azoospermie ne sont pas prévisibles.

— *radiothérapie*

La toxicité de la radiothérapie est dépendante de la dose et de l'âge du patient. Les cellules impliquées dans la spermatogénèse sont plus sensibles à la radiothérapie que les cellules de Leydig. Une dose de 15 rad compromet de manière transitoire le pool de spermatogonies et une dose de 600 rad détruit de manière définitive les cellules germinales. Une altération des cellules de Leydig survient pour des doses de 2000 à 3000 rad. Il est à noter que le fractionnement de la dose de radiothérapie augmente la toxicité testiculaire.

16.4.2.2 Hypogonadisme acquis d'origine hypothalamo-hypophysaire

1. *Les hyperprolactinémies d'origine médicamenteuse*

L'hyperprolactinémie entraîne une altération de la pulsatilité du GnRH. Chez l'homme, l'hyperprolactinémie peut entraîner une impuissance, une gynécomastie, et des altérations de la spermatogénèse. L'origine médicamenteuse de l'hyperprolactinémie doit être systématiquement éliminée.

2. *Les adénomes à prolactine*

Les adénomes à prolactine représentent la cause la plus fréquente d'hyperprolactinémie non médicamenteuse. Un chiffre de prolactine supérieur à 100 ng/ml est très évocateur d'un adénome à prolactine. Les adénomes à prolactine représentent 70 % de tous les adénomes. (voir chapitre 20 page 221 sur les hyperprolactinémies)

3. *Les tumeurs hypothalamo-hypophysaires*

Un taux de prolactine modérément élevé (inférieur à 100 ng/ml) peut révéler une déconnexion de la tige pituitaire, signe d'une tumeur hypothalamohypophysaire comprimant la tige pituitaire ou d'une infiltration de la tige pituitaire (voir chapitre 20 page 221 sur les hyperprolactinémies). *Il est donc impératif de réaliser une IRM hypothalamohypophysaire devant toute hyperprolactinémie, même modérée.*

4. *L'insuffisance gonadotrope post radiothérapie*

L'insuffisance gonadotrope survient au minimum 6-18 mois, jusqu'à 10 ans après la radiothérapie

5. *L'anorexie mentale*

Ce tableau de restriction alimentaire avec perte de poids importante peut aussi se voir chez l'homme

16.5 Traitement

1. **Le traitement androgénique de substitution** chez l'adulte se fait par des injections d'androgènes retard (Androtardyl Retard 250 mg) en intramusculaire tous les 15 jours à 3 semaines. Il existe une forme orale (Undécanoate de testostérone) qui nécessite trois prises quotidiennes par jour vu la courte demie-vie du produit.
Le traitement androgénique de substitution est contre-indiqué en cas de cancer de la prostate. Il nécessite un contrôle régulier de la taille de la prostate. Une gynécomastie peut survenir au début du traitement par les androgènes. Elle est spontanément réversible.
2. **Pour restaurer la spermatogénèse** le traitement consiste en l'association d'injections de gonadotrophines hMG et hCG par voie intramusculaire. L'hMG doit être administré 3 fois par semaine, l'hCG doit être administré 2 fois par semaine. Le traitement doit être poursuivi pendant 12 à 18 mois. Le taux de spermatozoïdes obtenu est aux alentours de 5-10 millions par ml, taux suffisant en général chez ces patients pour obtenir une paternité. Un traitement par pompe à GnRH peut être administré chez l'homme en cas de pathologie hypothalamique mais ce traitement est plus contraignant et surtout plus coûteux. Lorsque la paternité est obtenue, seul le remplacement androgénique est nécessaire.

Chapitre 17

Exploration de l'ante hypophyse

Auteurs : F. Girard, F. Duron, C. Jublanc 2005

17.1 Exploration biologique

NB : Pour ce chapitre, il est demandé de connaître l'interprétation des dosages de base, le principe des tests, leur utilité et leur interprétation. Les valeurs chiffrées sont données seulement à titre indicatif.

Les sécrétions de l'antéhypophyse sont multiples et interviennent dans la majorité des systèmes endocriniens : fonctions gonadotrope, thyroïdienne, corticotrope, somatotrope et prolactine.

Les sécrétions hypophysaires font partie d'un ensemble : elles sont soumises à l'action de l'hypothalamus dont le système neuro-sécrétoire dirige leur activité (hormone de libération hypothalamique, R.H = Releasing Hormone). A chacune des sécrétions hypophysaires correspond un facteur de libération ou d'inhibition hypothalamique. Le système hypothalamo-hypophysaire constitue donc un ensemble fonctionnel dont le niveau d'activité est modulé par des afférences provenant du système nerveux et par des informations apportées par les hormones secrétées par les cellules cibles (régulation par rétro-action).

Les atteintes pathologiques de l'appareil hypothalamo-hypophysaire peuvent porter sur une ou plusieurs fonctions. L'exploration devra donc être faite, fonction par fonction, et pour chacune d'elle on s'efforcera de préciser, par diverses épreuves dynamiques mettant en jeu les différents mécanismes de régulation, à quel niveau se situe la perturbation suggérée par l'examen clinique. *Les taux des différentes hormones hypophysaires ne peuvent pas être interprétés correctement sans la mesure conjointe des hormones produites par la glande stimulée.*

Il s'agit donc d'une exploration très lourde, aussi s'efforce-t-on parfois de regrouper en une seule séance diverses stimulations qui n'interfèrent pas les unes avec les autres.

17.1.1 Fonction gonadotrope

17.1.1.1 Dosages statiques

- FSH et LH par radio-immunologie (RIA) et immunoradiometric assay (IRMA) dans le plasma
- Expression variable des résultats en fonction des standards et des techniques utilisées,
- Taux de base variables en fonction du sexe et de l'âge : (avant la puberté, âge adulte, ménopause) et de l'évolution du cycle menstruel.
- La valeur des hormones gonadotropes doit toujours être confrontée aux valeurs correspondantes des hormones cibles (œstradiol, progestérone, testostérone).

La mesure du taux de base de FSH et LH permet, lorsque le taux est très élevé et que les stéroïdes correspondants sont bas, de s'orienter vers un déficit des glandes cibles (dysgénésie gonadique, ménopause précoce).

Des taux bas d'œstradiol chez la femme ou de testostérone chez l'homme en présence de gonadotrophines non élevées (normales ou basses) sont le témoin d'une insuffisance gonadotrope. Toutefois, le taux de testostérone peut fluctuer et plusieurs dosages sont parfois nécessaires pour poser le diagnostic d'insuffisance gonadotrope. Le test à la GnRH permet d'apprécier le caractère partiel ou complet de cette insuffisance.

17.1.1.2 Tests de stimulation

a. *Test à la Gonadolibérine (LH-RH ou GnRH)*

Il permet d'apprécier la réserve hypophysaire en gonadotrophines. Après l'injection intraveineuse de 100 µg de LH-RH, on étudie les variations de la FSH et de la LH plasmatiques à t-15, t0, t15, t30, t60, t90, t120.

Une réponse est positive si le taux de base de FSH est multiplié par 1,5 à 2 et le taux de LH par 3 à 4.

La réponse est variable selon l'âge : avant la puberté chez le garçon, l'élévation est très limitée pour les deux gonadotrophines. Chez la fille, une réponse de la FSH est observée, celle de la LH n'apparaît qu'à la puberté. Chez la femme réglée, la réponse de la FSH est faible en phase folliculaire ; celle de la LH est très marquée pendant la période ovulatoire immédiate (pic à 80 à 100 mU/ml), elle se réduit en période post-ovulatoire.

En pathologie

- Taux de base élevé et réponse très forte sans recoupement avec les sujets normaux en cas de dysgénésie ovarienne (Syndrome de Turner).
- Taux de base bas et réponse au LH-RH très faible en cas d'insuffisance hypophysaire (S. de Sheehan), ou même hypothalamique car, dans certains cas, la mise au repos prolongé de l'hypophyse nécessiterait des injections multiples pour retrouver une capacité sécrétoire mesurable.
- Une réponse normale : peut s'observer en cas d'atteinte hypothalamique ou hypophysaire d'intensité moyenne, aménorrhée psychogène, anorexie mentale.

- Une réponse dissociée : avec réponse plus marquée de la LH peut s'observer dans les ovaires polykystiques.

b. *Test au Clomifène*

Cet analogue des estrogènes entre en compétition au niveau des récepteurs hypothalamo-hypophysaires avec l'hormone naturelle et provoque, par rétroaction, une activation des fonctions de FSH et LH.

L'administration per os de 100 mg/j pendant 5 jours, provoque une élévation de LH et FSH. Cette élévation se poursuit du 5^{ème} au 12^{ème} jour, après le début de la prise médicamenteuse. C'est à cette date que se produira une ovulation.

Les effets du Clomifène se jugeront sur le décalage thermique ovulatoire, l'élévation de LH, FSH et estrogènes mesurés au minimum le 5^{ème} et 12^{ème} jour après le début des prises.

Cette épreuve ne peut être effectuée qu'après la puberté. Elle peut être réalisée chez l'homme. On peut ainsi juger de la capacité fonctionnelle d'un appareil hypothalamo-hypophysaire apparemment quiescent (aménorrhée secondaire, stérilité). Ce peut être une première étape d'un traitement à visée ovulatoire en sachant qu'un risque de kyste ovarien ou de grossesse multiple est possible.

17.1.1.3 Etude de la glande cible

Chez le garçon impubère, la capacité de réponse de la testostérone à l'hormone chorionique gonadotrophine (hCG) permet de connaître indirectement l'importance du déficit de stimulation hypophysaire.

17.1.1.4 Etude de la pulsativité de la LH

La mesure, toutes les 20 minutes pendant au moins six heures, de la LH plasmatique permet d'obtenir une information précise sur l'atteinte du fonctionnement de l'appareil hypothalamo-hypophysaire.

17.1.2 Fonction thyroïdienne

17.1.2.1 Dosages statiques

TSH par IRMA (Immuno Radiometric Assay) ou chimiluminescence ou immunoenzymologie.

Le taux de base normal se situe entre 0,3 et 5 mU/l. Il est relativement stable.

Un taux de base élevé témoigne à lui seul d'un déficit thyroïdien périphérique (sauf cas exceptionnels d'adénomes thyroïdiques ou de syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes : dans ces cas, la T4L est élevée).

En cas de déficit thyroïdique, la TSH de base peut être diminuée ou normale (ce qui est anormal en regard d'une T4 diminuée) : le dosage de T4 conjoint est indispensable au diagnostic.

En cas d'hyperthyroïdie d'origine thyroïdienne, le taux de la TSH est constamment inférieur à la normale

En cas d'adénome thyroïdienne, la TSH peut être normale ou augmentée, ce qui contraste avec une T4 élevée

	T4	TSH
Hyperthyroïdie	↑ ou N	↓
Hypothyroïdie	↓ ou N	↑
Adénome thyroïdienne, résistance aux HT	↑	↑ ou N
Insuffisance thyroïdienne	↓	↓ ou N

17.1.2.2 Epreuves de stimulation

Epreuve à la thyrolibérine (TRH) :

Après injection de 200 µg de TRH, on mesure la TSH à 30 mn.

Une réponse normale entraîne une multiplication par 3 à 5 du taux de base.

En cas d'hypothyroïdie d'origine thyroïdienne, le taux de base est élevé et s'accroît de manière ample après TRH.

En cas de déficit hypophysaire thyroïdienne, le taux de base de la TSH est bas ou normal et n'est pas influencé par la TRH.

Si le déficit est hypothalamique, le taux de base bas s'élève après TRH à des valeurs normales. Parfois l'amplitude de la réponse est ample et prolongée.

En cas d'hyperthyroïdie, la TSH reste uniformément basse lors du test (sans intérêt)

17.1.3 Prolactine (PRL)

17.1.3.1 Dosages statiques

- Mesuré par radio-immunologie 2 à 18 ng/ml
- Légèrement plus élevé chez la femme. Fluctuations menstruelles non significatives mais forte élévation pendant la grossesse (200 ng/ml) et pendant les périodes d'allaitement
- Variations circadiennes avec pic nocturne.
- Les situations agressives peuvent élever le taux de base
- Taux de base élevé en cas de tumeurs hypophysaires à PRL, parfois (et moins élevé) dans les tumeurs hypophysaires d'autre nature (HyperPRL de déconnexion), lors de l'administration de psychotropes

17.1.3.2 Test de stimulation

Stimulation par la TRH :

Elévation du taux de PRL parallèlement à celui de la TSH (taux de base de PRL × 2 et de TSH × 2,5).

17.1.3.3 (Test de freinage)

(Le test de freinage par la bromocriptine (PARLODEL*) n'est plus employé. Le médicament est utilisé en thérapeutique).

17.1.4 Exploration de la fonction corticotrope

17.1.4.1 Dosages statiques

Le dosage de l'ACTH (RIA et IRMA) doit être couplé à celui du cortisol.

- Taux normaux d'ACTH : 10-50 pg/ml à 8h.
- Cortisol 100 ± 30 µg/l à 8h (facteur de conversion nmol : multiplier par 2,7)
- Fluctuations circadiennes considérables : taux maximum entre 6h et 9h ; de 18 à 24 heures, taux très abaissés de l'ACTH et du cortisol (<10 pg/ml et 20 µg/l respectivement).
- élévation lors du stress+++
- La mesure du cortisol libre urinaire (FLU) est surtout intéressante pour dépister une hypersécrétion de cortisol. Elle est peu sensible pour le dépistage d'une insuffisance surrénalienne.

En cas de déficit corticotrope, on observe un abaissement parallèle du cortisol et de l'ACTH. En cas de déficit surrénalien primitif, le cortisol est abaissé mais l'ACTH est toujours franchement élevée.

17.1.4.2 Epreuves de stimulation

a. *Epreuves à la Métopirone :*

Le blocage de la synthèse des stéroïdes au niveau de la 11-hydroxylase provoque une chute du taux plasmatique du cortisol (F) avec élévation de l'ACTH qui ira stimuler les composés en amont du bloc (11 désoxycortisol ou S).

On mesure F, S et ACTH à 9 heures, avant, et le lendemain matin à la même heure après 6 prises de 3 comprimés à 250 mg de Métopirone réparties sur les 24 heures.

Normalement, le cortisol doit s'abaisser complètement (ce qui montre que les comprimés ont bien été pris), le S s'élève à 10 µg/dl et l'ACTH doit au moins doubler son niveau de base (taux après Métopirone 150 à 300 pg/ml).

Dans l'insuffisance hypophysaire, l'élévation du S et de l'ACTH est faible ou nulle.

En cas d'hyperfonctionnement hypophysaire (Maladie de Cushing), la réponse de l'ACTH et du S est forte.

b. *Test à l'ACTH (Synacthène)*

Normalement, l'injection de 0,25 mg de Synacthène (ACTH synthétique) entre 08 et 09h entraîne après 1 heure l'ascension du cortisol plasmatique à un taux atteignant au moins 540 nmol/l (20 µg/dl).

En cas d'insuffisance surrénale : absence de réponse

En cas d'insuffisance corticotrope, la réponse reste limitée (des surrénales longtemps non sti-

mulé répondent mal), mais si l'insuffisance hypophysaire est récente, la réponse peut être normale.

c. *Test à la corticolibérine (CRH)*

L'administration par voie IV d'une dose de 100 µg de CRH permet de stimuler le tissu hypophysaire. On observe une augmentation de 100 % du taux de l'ACTH et du cortisol dans l'heure qui suit l'injection. L'absence de réponse témoigne d'un déficit hypophysaire.

d. *Hypoglycémie insulinique*

L'abaissement prononcé de la glycémie (<2,2 mmol/l) par l'injection IV de 0,1 U/kg d'insuline provoque dans l'heure qui suit l'injection l'élévation de 100 à 200 % des taux de l'ACTH et du cortisol de base. L'épreuve est souvent couplée avec la mesure de l'hormone de croissance.

Elle est positive pour l'axe corticotrope si le cortisol dépasse 20 µg/dl.

17.1.4.3 Epreuves de freinage à la dexamétasone

Dépistage d'un hypercorticisme

- Freination courte (freinage « minute ») : 1 mg à minuit.
- Freination faible (ou « standard ») : 2 mg en 4 prises pendant deux jours.

Diagnostic étiologique d'un hypercorticisme ACTH dépendant

- Freination forte : 8 mg en 4 prises pendant deux jours.
Avec prélèvement du cortisol à 9 h. avant et après la dernière prise permettra d'apprécier la possibilité de freination de l'axe corticotrope.
Si le cortisol s'abaisse complètement (< 1,8 µg/dl, soit 50 nmol/l) après freination courte ou faible : sujet normal.
Abaissement incomplet après freination faible mais abaissement net après freination forte : maladie de Cushing (origine hypophysaire).
Pas de réponse au freinage fort, en faveur d'un syndrome de Cushing paranéoplasique.

17.1.5 Exploration de la fonction somatotrope (hGH)

17.1.5.1 Dosages statiques

- Elle s'effectue essentiellement par dosage IRMA de l'hormone de croissance plasmatique.
- Le taux de base de l'hGH est très variable chez le sujet normal car la sécrétion s'effectue par de brusques décharges spontanées ou provoquées par des agressions diverses, l'exercice musculaire, l'endormissement, etc...
- Le taux, le matin à jeun, se situe entre < 1 à 5 ng/ml. Lors des pics spontanés, ce taux peut dépasser 20 ng/ml. La mesure d'un point isolé est donc sans valeur d'où la nécessité d'épreuves dynamiques.
- Le dosage de la GH dans les urines est possible et malgré une variabilité importante de l'éli-

mination d'un jour à l'autre il permet une approche de la sécrétion des 24 heures.

17.1.5.2 Epreuves de stimulation

Quel que soit le stimulus utilisé, l'épreuve doit se dérouler à jeun et doit être précédée d'une heure de repos après la pose d'une aiguille dans la veine car un pic non spécifique, lié à l'agression peut être suivi d'une période réfractaire.

Les épreuves de stimulation doivent être réalisées après substitution des autres insuffisances anté-hypophysaires (risque de diminution de la réponse de la GH).

- a. *Charge en acides aminés*
Perfusion en 30' de 0,5 g/kg de chlorhydrate de L-Arginine (sans dépasser 30 g) ou chlorhydrate d'Ornithine à raison de 20 g/1,73m². Le pic d'hGH survient à la fin de la perfusion ou dans l'heure qui suit.
- b. *Hypoglycémie insulinique*
Injection IV de 0,10 U/kg d'insuline ordinaire afin d'obtenir une chute de la glycémie d'au moins 50 % du taux de base. L'hGH s'élève de 30' à 90' après l'injection (prélèvement de 30 en 30 minutes).
- c. *Ont également été proposés :*
 - La stimulation par la L-Dopa (500 mg/m²), par la Clonidine (0,15 mg/m²) ainsi que les tests couplés : propranolol ou betaxolol + glucagon.
Quelle que soit l'épreuve utilisée, la réponse d'un sujet sera considérée comme normale si le pic de l'hGH dépasse 10 ng/ml. Une insuffisance somatotrope sera envisagée si à deux épreuves successives, le pic ne dépasse pas 5 ng/ml. Un déficit sévère est défini par un pic de GH inférieur à 3 ng/ml.
 - Test à la TRH : normalement, la TRH ne stimule pas l'hormone de croissance. Une réponse positive anormale peut être observée chez l'acromégale.
- d. *Epreuve au GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone)*
L'injection IV de 1 µg/kg provoque dans les deux heures qui suivent l'élévation de la GH à un niveau situé entre 20 et 60 ng/ml. Cette épreuve permet de faire la distinction entre un trouble hypophysaire ou hypothalamique.

17.1.5.3 Epreuves de freinage

- a. *Hyperglycémie provoquée :*
L'administration de glucose (75g) provoque dans l'heure qui suit un abaissement du taux de l'hGH à un niveau < 1 ng/ml chez un sujet normal).
En cas d'acromégalie, cet abaissement n'existe pas et un taux de base qui peut ne pas être très élevé dans certains cas est maintenu pendant les trois heures de l'épreuve sans changement, voir augmenté (réponse paradoxale)
- b. *Test à la somatostatine :*
Injection sous-cutanée de 100 µg d'octréotide avec prélèvements de GH à t0 puis toutes les heures pendant 6 à 8 h.
Le taux d'hGH s'effondre chez le sujet normal. Chez les sujets acromégales, ce test a une va-

leur pronostique quant à l'efficacité du traitement par analogues de la somatostatine.

17.1.5.4 Appréciation indirecte de la fonction somatotrope par

La mesure des IGF (Insuline Growth Factor ou somatomédines). La production d'IGF I est étroitement liée à la sécrétion d'hGH, celle d'IGF II en est plus indépendante. Le dosage est effectué par radio-compétition ou radioimmunologie après séparation des IGF de leurs protéines liantes. Sa mesure complète l'exploration d'un nanisme hypophysaire et est également utile au diagnostic et au suivi de l'Acromégalie.

17.2 Exploration morphologique

17.2.1 Radiographies du crâne et radiographies de la selle turcique de face et de profil

Elles ne sont plus pratiquées dans l'exploration de l'hypophyse depuis que des moyens plus performants sont utilisables. La découverte d'une grosse selle turcique lors d'une radiographie demandée pour une autre raison peut être l'occasion de découvrir une anomalie hypophysaire

17.2.2 IRM

C'est l'examen le plus performant pour visualiser l'hypophyse. Des clichés sont pris en T1, T2, avant et après administration de Gadolinium.

L'IRM normale de l'hypophyse montre :

- un diamètre hypophysaire inférieur à 9 mm
- une situation de la glande strictement intra sellaire
- un diaphragme sellaire horizontal ou concave vers le haut (un aspect légèrement convexe est possible chez la femme enceinte ou l'adolescent)
- une prise homogène de contraste après injection de gadolinium
- un plancher sellaire régulier, sans effraction osseuse (mieux visible au scanner)
- un tige pituitaire fine et strictement médiane de face (coupes coronales), oblique en bas et en avant de profil (coupes sagittales).
- La post hypophyse, chargée en cellules lipidiques, se visualise par un hypersignal en arrière de l'antéhypophyse sur les clichés de profil sans injection.

17.2.3 Le scanner avec injection d'iode

Il est moins performant que l'IRM, mais est parfois indiqué pour visualiser les structures osseuses (état du plancher de la selle turcique) ou lorsque l'on souhaite mettre en évidence des calcifications (craniopharyngiomes)

17.2.4 L'artériographie ou l'ARM

Elle peut être indiquée pour visualiser la carotide intra caverneuse dans les adénomes expansifs, mais est rarement utilisée.

Chapitre 18

Adénomes hypophysaires : diagnostic, complications (219)

Auteur : F. Duron 1999

18.1 Introduction

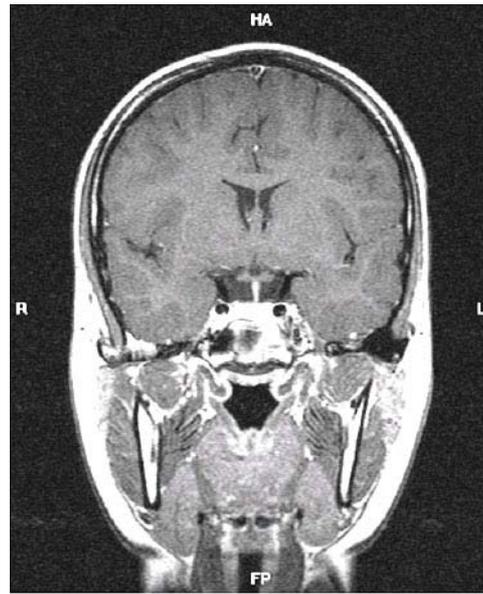
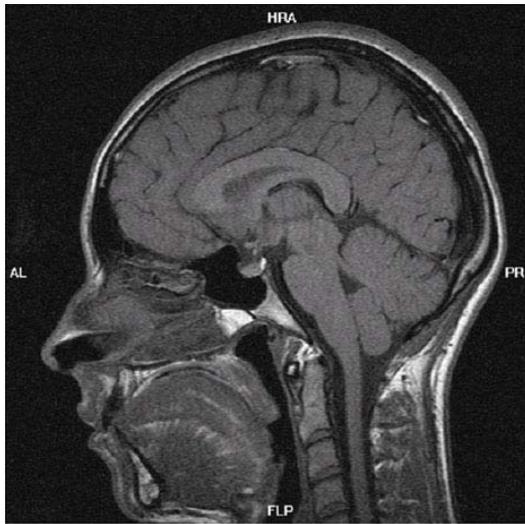
Les adénomes hypophysaires se développent à partir des cellules de l'ante hypophyse. Les adénomes occultes sont fréquents, puisque les séries autopsiques les retrouvent chez 11 à 23 % de la population générale. Les adénomes ayant une expression clinique sont beaucoup plus rares, et leur prévalence est estimée à 0.02 %.

Leur physiopathologie est incomplètement connue : il s'agit de tumeurs monoclonales dans la majorité des cas, ce qui suppose une mutation conduisant à l'expansion clonale d'un seul type cellulaire, mais le rôle initiateur de facteurs extra hypophysaires (hypothalamiques ?) ne peut être écarté.

Il s'agit de tumeurs bénignes dans la quasi totalité des cas, sécrétant ou non des hormones, mais dont le potentiel invasif local est parfois important.

Selon la classification de Hardy, on distingue schématiquement :

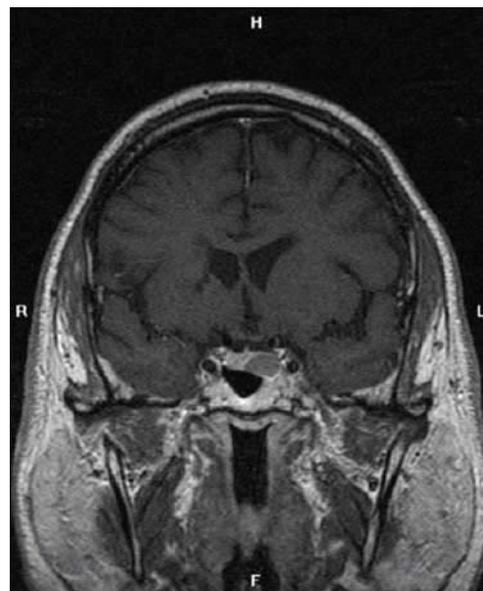
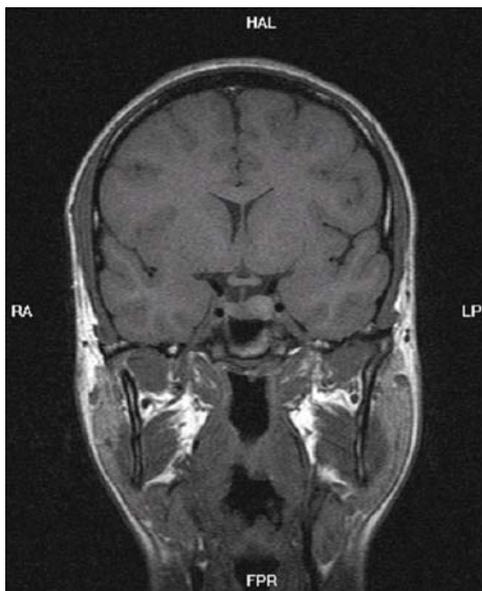
- *les microadénomes*, mesurant moins de 10 mm, enclos dans la selle turcique
- *les macroadénomes* plus volumineux, pouvant s'étendre dans la citerne opto chiasmaticque et refouler le chiasma, le sinus caverneux, le sinus sphénoïdal, voire encore plus loin vers le 3^{ème} ventricule et les structures cérébrales.



IRM hypophysaire normale

coupe sagittale sans gadolinium

coupe coronale avec gadolinium



Microadénome (prolactinome)

Coupe coronale sans gadolinium

Microadénome gauche 9 mm

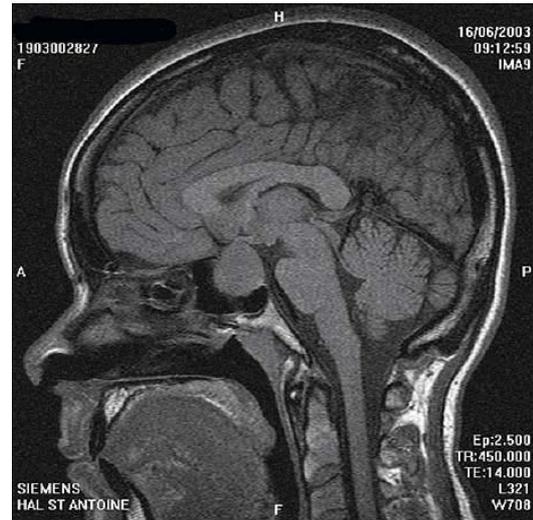
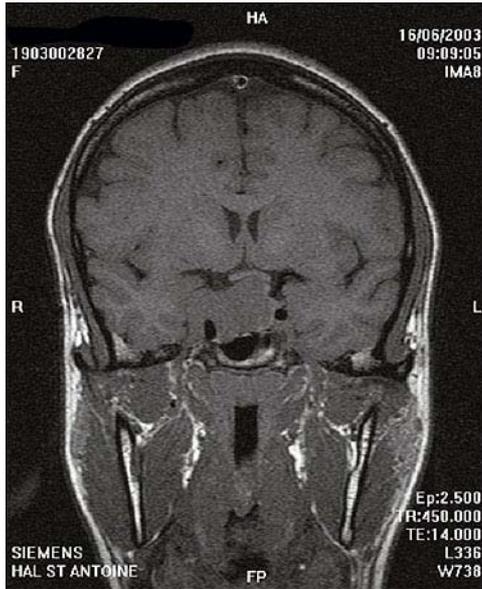
Déviaton de la tige vers la droite

Bombement du diaphragme sellaie à gauche

Coupe coronale avec gadolinium

Rehaussement normal du parenchyme sain

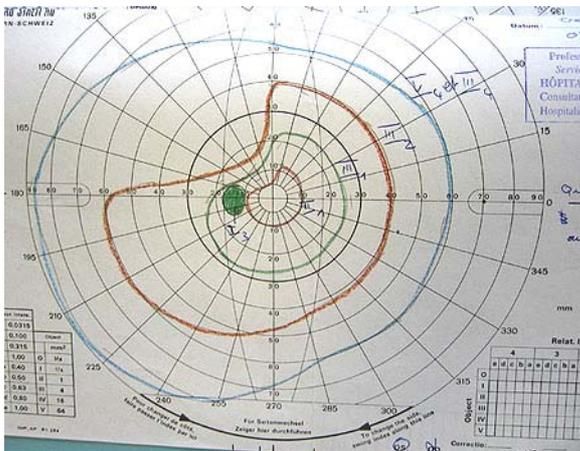
Absence de prise de contraste de l'adénome



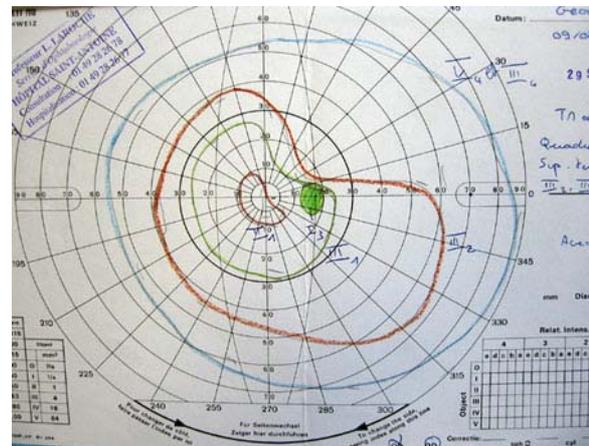
Macroadénome invasif (somatotrope)

coupe coronale sans gadolinium
soulèvement du chiasma
invasion du sinus caverneux droit
invasion du sinus sphénoïdal

coupe sagittale sans gadolinium
la tige pituitaire n'est plus visible
invagination dans le sinus sphénoïdal



Goldman gauche



Goldman droit

18.2 Diagnostic

18.2.1 Diagnostic positif

On peut être amené à porter le diagnostic d'adénome hypophysaire :

1. Devant des signes endocriniens d'hypersecretion pituitaire
2. Devant des complications :
 - Signes tumoraux, liés à l'envahissement ou à la compression des structures avoisinantes par un macroadénome
 - Plus rarement, insuffisance ante hypophysaire, par destruction des cellules saines par la tumeur ou compression/envahissement de la tige pituitaire
3. Ou fortuitement, sur un scanner ou une IRM demandés pour une autre raison : « incidentalomes hypophysaires » (cf la fréquence des adénomes dans les séries autopsiques.).

Quel que soit le signe d'appel, il faudra faire :

- **un bilan hormonal** hypophysaire, à la fois à la recherche d'une sécrétion anormale et d'une insuffisance ante hypophysaire
- **une analyse morphologique** de la région par IRM, complétée éventuellement par un scanner, moins performant mais permettant de mieux voir les structures osseuses,
- **un bilan visuel** en cas de macroadénome (acuité visuelle, oculo-motricité, champ visuel au Goldman)

18.2.1.1 Manifestations endocriniennes des adénomes hypophysaires

Les adénomes hypophysaires peuvent être :

- monosécrétants, développés à partir d'une seule lignée cellulaire : adénomes à PRL, GH, FSH/LH, ACTH, TSH, sous unités¹,
- mixtes : GH/PRL surtout, plus rarement GH/TSH, FSH/LH/PRL
- non sécrétants apparemment.

Sécrétants ou non sécrétants, ils peuvent, lorsqu'ils sont volumineux, détruire les cellules hypophysaires saines avoisinantes et entraîner une insuffisance antehypophysaire plus ou moins complète.

1. Prolactinomes (adénomes à prolactine) (voir ce chapitre)

1. *Les hormones hypophysaires glycoprotéiques : FSH, LH, TSH, sont des hétérodimères et comportent deux sous unités : α identique, et β différente qui leur confère leur spécificité.*

- Les signes d'appel cliniques peuvent être
 - des signes endocriniens : spanioménorrhée, aménorrhée, galactorrhée, stérilité, frigidité, impuissance
 - des signes tumoraux en cas de macroadénome
- Le diagnostic est fait par le dosage de prolactine, dont le taux est corrélé à la taille de l'adénome : un taux supérieur à 200 ng/ml (6000 µU/ml) indique la présence de macroadénome dans pratiquement tous les cas. Les taux de PRL sont plus faibles en cas de microadénome. Lorsqu'il existe un macroadénome et que l'hyperprolactinémie n'est que modérée, il ne s'agit pas probablement d'un adénome à PRL, mais un adénome d'autre nature avec hyperPRL de déconnexion (lésion de la tige pituitaire et levée du tonus inhibiteur dopaminergique). Il peut cependant s'agir aussi d'un adénome à PRL né-crosé et donc peu fonctionnel.
- Les tests de stimulation de la PRL par le TRH ou de freinage par la Bromocriptine n'ont pas d'intérêt.

2. **Adénomes somatotropes (à GH)** (voir le chapitre « Adénomes hypophysaires : acromégalie (219) » page 211).

Ils sont responsables d'une acromégalie dont le diagnostic :

- est suspecté devant les transformations morphologiques
- est confirmé par :
 - le test de freinage de la GH par le glucose +++, négatif
 - le taux d'IGF1+++
 - le dosage de GH urinaire des 24 heures
 - le cycle de GH

(le dosage isolé de GH, hormone de stress, n'a pas d'intérêt).

Il s'agit souvent de macroadénomes invasifs, le diagnostic de la maladie étant tardif, mais des microadénomes sont possibles.

3. **Adénomes corticotropes (à ACTH)** (voir le chapitre « HTA d'origine endocrinienne : syndrome de Cushing (129) » page 131)

Ils sont responsables d'un hypercorticisme glucocorticoïde. Les syndromes de Cushing liés à un adénome corticotrope portent le nom de **Maladie de Cushing**.

Devant un syndrome de Cushing, dont le diagnostic positif est porté devant l'élévation du cortisol libre urinaire, la perte du rythme nyctéméral du cortisol et l'absence de freinage du cortisol au test de freinage faible par la dexaméthasone, le diagnostic d'adénome corticotrope est porté par :

- les tests endocriniens :
 - ACTH modérément élevée, non dissociée du taux de LPH
 - freinage possible par le freinage fort à la dexaméthasone
 - réponse explosive aux tests de stimulation hypophysaire (métopirone, CRH, hypoglycémie insulinique)
- L'imagerie hypophysaire (IRM +++)

Il s'agit habituellement de microadénomes, parfois si petits qu'ils échappent aux techniques

radiologiques. Ils posent alors des problèmes de diagnostic différentiel avec les sécrétions ectopiques d'ACTH (carcinoïdes) : intérêt dans ces cas du dosage direct, bilatéral et simultané de l'ACTH dans les sinus pétreux lors d'un test au CRH.

Il s'agit rarement de macroadénomes invasifs avec sécrétion très importante d'ACTH pouvant entraîner une mélanodermie.

4. Adénomes gonadotropes (FSH, LH ou FSH/LH)

Atteignant surtout l'homme après la cinquantaine, ils viennent au 2^{ème} rang de fréquence des adénomes sécrétants après les Prolactinomes, mais sont habituellement pauci-symptomatiques. Il est exceptionnel qu'existe un syndrome d'hyperstimulation ovarienne ou testiculaire et ces adénomes se révèlent tardivement, par des signes d'expansion tumorale, d'insuffisance hypophysaire ou une hyperprolactinémie de déconnexion.

Ils peuvent être suspectés avant l'intervention devant une élévation du rapport FSH/LH, mais le diagnostic est le plus souvent fait par l'analyse immuno histo chimique de la tumeur montrant à des degrés divers une prolifération des cellules sécrétant FSH, LH, sous unités FSH ou LH, sous unités.

5. Adénomes thyroïdiques

Ils sont rares, responsables d'une hyperthyroïdie d'allure banale avec goitre diffus, mais sans jamais d'ophtalmopathie.

Leur diagnostic doit être évoqué devant un tableau d'hyperthyroïdie avec élévation des hormones thyroïdiennes contrastant avec un *taux de TSH élevé ou anormalement normal*.

L'imagerie en permet le diagnostic

6. Les adénomes non sécrétants

Ils représenteraient 1/4 de l'ensemble des adénomes hypophysaires. Non parlants cliniquement, ils se révèlent tardivement par une tumeur volumineuse entraînant des signes de compression. Il serait en fait plus exact de parler d'adénomes cliniquement non fonctionnels, car l'immunocytochimie, les cultures in vitro et l'hybridation in situ de ces tumeurs mettent généralement en évidence des anomalies de sécrétion de FSH ou LH ou TSH, ou sous unités sans traduction humorale.

7. L'insuffisance hypophysaire (voir ce chapitre)

Il s'agit d'une *complication* des macroadénomes (voir infra)

18.2.1.2 Signes tumoraux

Les céphalées, typiquement frontales ou rétro-orbitaires mais en fait de n'importe quel type, existent surtout en cas de macroadénome, mais peuvent aussi se rencontrer, rarement, dans les adénomes enclos de petite taille, par mise en tension de la dure mère. Les autres signes tumoraux seront traités au chapitre complications.

18.2.1.3 Manifestations radiologiques

(La simple radiographie de la selle turcique n'a plus d'intérêt depuis qu'existent le scanner et l'IRM)

L'IRM est l'examen de choix, parfois complétée par un scanner lorsqu'on souhaite mieux analyser les structures osseuses.

1. *L'IRM normale de l'hypophyse* montre (voir schéma) :
 - un diamètre hypophysaire inférieur à 9 mm
 - une situation de la glande strictement intra sellaire
 - un diaphragme sellaire horizontal ou concave vers le haut (un aspect légèrement convexe est possible chez la femme enceinte ou l'adolescent)
 - une prise homogène de contraste après injection de gadolinium
 - un plancher sellaire régulier, sans effraction osseuse (mieux visible au scanner)
 - un tige pituitaire fine et strictement médiane de face (coupes coronales), oblique en bas et en avant de profil (coupes sagittales).
 - La post hypophyse, chargée en cellules lipidiques, se visualise par un hypersignal en arrière de l'antéhypophyse sur les clichés de profil sans injection.
2. *Un microadénome hypophysaire* (inférieur à 10 mm) se traduit :
 - par des signes directs : visibilité de l'adénome, ne se rehaussant pas après injection de gadolinium alors que l'hypophyse saine prend le contraste.
 - par des signes indirects :
 - bombement vers le haut du diaphragme sellaire du côté de la lésion
 - déviation de la tige pituitaire du côté opposé à la lésion
 - incurvation vers le bas ± érosion du plancher sellaire du côté de la lésion.
3. *Un macroadénome hypophysaire* se traduit par une tumeur supérieure à 10 mm (par définition), plus ou moins régulière et homogène. Il faut particulièrement analyser ses rapports :
 - en haut avec le chiasma optique, qui peut être refoulé vers le haut, étiré, voire noyé dans la tumeur
 - de chaque côté avec les sinus caverneux, la carotide intra caverneuse
 - en bas avec le sinus sphénoïdal : la tumeur peut détruire le plancher sellaire et faire irruption dans le sinus.

18.2.2 Diagnostic différentiel

Il s'agit surtout d'un diagnostic d'imagerie, mais certaines tumeurs non hypophysaires peuvent, lorsqu'elles envahissent la selle, être à l'origine d'une insuffisance anté hypophysaire plus ou moins complète et/ou comprimer le chiasma optique.

18.2.2.1 La « selle turcique vide »

Elle est le plus souvent due à une déhiscence du diaphragme sellaire entraînant un remplissage de la selle par du liquide céphalorachidien dont la pression, à la longue, entraîne une déformation de la selle turcique. L'hypophyse saine est tassée sous le diaphragme sellaire mais reste habituellement fonctionnelle et il n'y a pas d'insuffisance hypophysaire. Il peut exister, rarement, une hyperprolactinémie de déconnexion par étirement de la tige pituitaire.

Sur les clichés simples du crâne (découverte fortuite habituellement), la selle est élargie en cadre,

sans érosion des parois. L'IRM ou le scanner permettent le diagnostic en montrant une selle turcique remplie de liquide céphalorachidien, avec une mince bandelette sur le plancher correspondant à l'hypophyse saine et un étirement de la tige pituitaire allant de l'infundibulum à l'hypophyse saine.

18.2.2.2 Les augmentations globales du volume de l'hypophyse

Dans ces cas, il n'y a pas de modifications du contraste en rapport avec un adénome. Il peut s'agir :

- *d'une hyperplasie hypophysaire simple* : modérée, parfaitement régulière :
 - physiologique : puberté, grossesse, ménopause
 - ou par déficit prolongé d'une glande cible, entraînant une hyperplasie des cellules produisant la trophine stimulant cette glande (ex : hyperplasie des cellules thyrotropes dans certains cas d'hypothyroïdie non traitée).
- *d'une hypophysite lymphocytaire*, rare, d'origine autoimmune, rencontrée le plus souvent dans le post partum, s'accompagnant volontiers d'autres maladies auto-immunes et responsable d'une insuffisance antehypophysaire pouvant être dissociée.
- *d'une granulomateuse hypophysaire* (sarcoïdose, histiocytose, tuberculose), exceptionnelle : les granulomatoses atteignent plus volontiers l'hypothalamus que l'hypophyse.

18.2.2.3 Les tumeurs non hypophysaires

Peuvent envahir la selle turcique et provoquer une insuffisance hypothalamique et/ou hypophysaire. Elles sont rares, extrêmement nombreuses et nous ne citerons que les principales :

- *Craniopharyngiomes* : rencontrés chez l'enfant, mais pouvant se révéler plus tard. Il s'agit de tumeurs embryonnaires développées à partir des résidus du tissu de migration de l'anté hypophyse. Elles sont de grande taille, supra et intra sellaires, parfois kystisées et caractérisées par la présence de calcifications (intérêt du scanner). Les kystes de la poche de RAKTHE sont une autre variété de tumeurs embryonnaires, proches du craniopharyngiome.
- *Gliomes du chiasma*
- *Méningiomes parasellaires*
- *Anévrisme de la carotide intra caverneuse*
- *Métastases (cancers du rein, du colon)*

18.3 Complications

18.3.1 Insuffisance hypophysaire

Elle peut être :

- *fonctionnelle* : l'hypersecrétion de certaines hormones pouvant en freiner d'autres. Par exemple : insuffisance gonadotrope des hypersecrétions de PRL et de cortisol freinant le GnRH, hypersecrétion de cortisol freinant la TRH.
- *due à un envahissement direct des cellules hypophysaires* saines par la tumeur
- *due à une compression ou à un envahissement de la tige pituitaire* gênant les communications entre l'hypothalamus et l'hypophyse.

Toutes les lignées hypophysaires peuvent être atteintes, de manière isolée ou associée. L'atteinte la plus précoce et la plus fréquente est celle de la fonction gonadotrope.

Il n'y a généralement pas de diabète insipide, même si la post hypophyse est atteinte, la sécrétion d'ADH se faisant au niveau hypothalamique.

Toute insuffisance hypophysaire impose une imagerie de l'hypophyse.

18.3.2 Envahissement des structures avoisinantes : signes tumoraux

Ils sont l'apanage des macroadénomes, mais des microadénomes très mal situés (proches du sinus caverneux), peuvent exceptionnellement être envahissants.

- *Les céphalées*, typiquement frontales et rétro-orbitaires, peuvent se rencontrer en cas de microadénome, mais se voient surtout en cas de macroadénome invasif.
- *Vers le haut*, l'envahissement ou la compression du chiasma optique se traduit par une hémianopsie temporale ou bitemporale. **L'examen de l'acuité visuelle et du champ visuel au GOLDMAN est indispensable devant tout macroadénome++++**, des amputations minimales pouvant ne pas avoir de traduction clinique.
- *Latéralement*, l'envahissement du sinus caverneux est le plus souvent asymptomatique et seulement dépisté à l'imagerie, mais les adénomes très invasifs peuvent entraîner une paralysie oculomotrice (diplopie) par atteinte des nerfs moteurs de l'œil passant dans la paroi externe du sinus (III, IV), voire atteindre des structures nerveuses intra caverneuses plus loin situées (paralysies du V1, V2, VI). Un envahissement du sinus caverneux rend impossible l'exérèse neurochirurgicale complète de la tumeur.
- *Vers le bas*, la tumeur peut éroder le plancher de la selle turcique et faire irruption dans le sinus sphénoïdal, créant ainsi une brèche entre les fosses nasales, le contenu intra sellaire et le liquide céphalorachidien. Cette brèche est obturée par la tumeur, mais après son ablation elle peut être à l'origine d'une rhinorrhée de liquide céphalorachidien avec risque d'infection et de méningite.

- *Plus à distance*, d'énormes tumeurs hypophysaires peuvent envahir les lobes frontaux, temporaux ou plus en arrière obstruer les citernes prépedonculaires et prépontiques et créer une hypertension intra crânienne.

18.3.3 L'apoplexie hypophysaire

Elle est due à la nécrose hémorragique brutale de l'adénome, ou à un saignement aigu intra adénomateux.

Elle peut être révélatrice ou compliquer un adénome connu.

Elle se traduit par des céphalées violentes, des troubles visuels à type de diplopie par compression du sinus caverneux ou d'amputation du champ visuel par compression du chiasma, voire des signes d'hypertension intra crânienne.

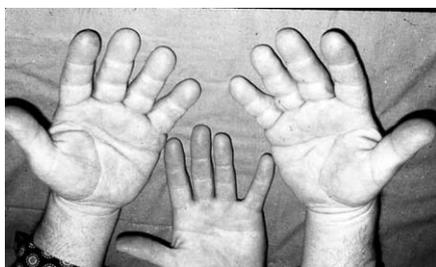
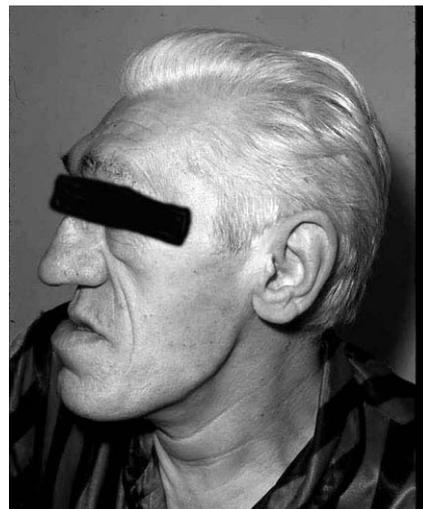
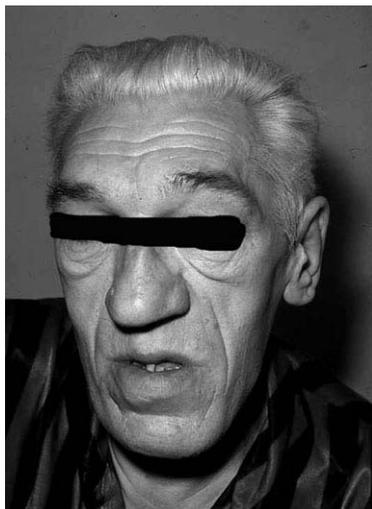
L'IRM, si elle est faite dans les 48 heures, montre un hypersignal en T1 et T2, caractéristique du saignement. L'apoplexie hypophysaire est une *urgence neurochirurgicale*.

Chapitre 19

Adénomes hypophysaires : acromégalie (219)

Auteurs : F. Duron, E. Bruckert 1999

L'acromégalie (« hypertrophie singulière des os et des extrémités », maladie de Pierre Marie) est une affection rare (prévalence estimée 50-70/1million) et grave, due à une sécrétion anormale d'hormone de croissance (GH).





Mme X. Avant traitement



Mme X. Avant traitement



Mme X. Après traitement
Les déformations osseuses persistent mais
l'infiltration cutanée a disparu

19.1 Etiologie, physiopathologie

19.1.1 Tumeurs hypophysaires

Les adénomes hypophysaires sécrétant de la GH sont la cause habituelle de l'acromégalie : adénomes à cellules à GH, purs le plus souvent, parfois adénomes mixtes, GH + PRL surtout. Ces adénomes sont d'origine monoclonale et ne sont pas dus à une stimulation excessive par la GHRH hypothalamique : les cellules à GH situées en dehors de l'adénome ne sont pas hyperplasiques. On a trouvé, dans environ 1/3 des adénomes, des mutations somatiques de la protéine $Gs\alpha$ couplée au récepteur de la GHRH et entraînant son activation constitutive. Des mutations similaires de $Gs\alpha$ existent dans le rare syndrome de MCCUNE-ALBRIGHT associant dysplasie osseuse et hyperfonctionnements endocriniens autonomes, gonadique, surrénalien, thyroïdien et hypophysaire.

19.1.2 Sécrétion ectopique de GH

Une immunoréactivité GH a été trouvée dans des tumeurs non endocriniennes, mais les acromégalies dues à une sécrétion ectopique de GH sont exceptionnelles.

19.1.3 Tumeurs produisant GHRH

Moins de 1 % des causes d'acromégalie

Essentiellement tumeurs carcinoïdes pulmonaires ou gastro intestinales.

L'attention peut être attirée par un aspect d'hyperplasie hypophysaire sans adénome. Le dosage direct de GHRH (difficile) confirme le diagnostic.

19.2 Signes cliniques et paracliniques

Ils associent :

- Des troubles directement liés à l'action de la GH
- Des signes tumoraux

Leur apparition est lentement progressive et le diagnostic d'acromégalie est souvent trop tardif.

19.2.1 Troubles dus à l'hypersecrétion de GH

19.2.1.1 Transformation morphologique

Très progressive, elle n'a souvent pas été remarquée par le patient ni son entourage. L'obtention de *photographies anciennes* est utile pour apprécier l'évolution de la maladie.

Elle est due à l'épaississement des cartilages, du périoste, du revêtement cutané et sous cutané.

a. *Tête et cou*

- peau épaisse, rides profondes,
- épaississement des lèvres et du nez
- saillie des arcades sourcilières par pneumatisation des sinus frontaux
- prognathisme avec perte de l'articulé dentaire
- écartement des dents
- macroglossie
- saillie de la protubérance occipitale externe (« chignon »)
- infiltration du conduit auditif externe (hypoacousie) et du larynx (gravité de la voix, ronflements, apnées du sommeil).
- sur la radio du crâne : épaississement de la voûte, pneumatisation des sinus, hypertrophie des clinoides (« bec acromégalique »), hypertrophie de la protubérance occipitale externe, ouverture de l'angle de la mâchoire.

b. *Extrémités*

- élargissement des mains et des pieds (changements de pointure, de bagues)
- doigts boudinés
- infiltration du canal carpien avec paresthésies des doigts
- à la radio : épaissement et aspect « en houppe » des phalanges, augmentation de l'épaisseur du coussinet plantaire.

c. *Tronc*

- élargissement du thorax et projection du sternum en avant par prolifération des cartilages chondrocostaux,
- cyphose dorsale,
- l'ensemble donnant un aspect « en polichinelle »
- radio du rachis : cyphose dorsale, épaissement en largeur des vertèbres avec becs de perroquet (+ ostéoporose en cas d'insuffisance gonadotrope associée).

d. *Viscères*

- splanchnomégalie, notamment au niveau du cœur, de la thyroïde (goitres dans 20 % des cas), du foie, du colon.

e. *Peau*

- outre l'épaisseur,
- hypertrophie des glandes sudoripares et sébacées : sueurs, séborrhée ; hirsutisme possible chez la femme.

L'ensemble des modifications morphologiques est à l'origine des complications rhumatologiques

Arthropathies des grosses articulations avec douleurs chroniques. Parfois syndrome du canal lombaire étroit

Syndrome du canal carpien

19.2.1.2 Manifestations cardiovasculaires

Elles sont une cause majeure de mortalité (risque relatif = 3)

a. *Hypertension artérielle*

- 3 fois plus fréquente chez l'acromégale que dans la population générale.
- de physiopathologie mal connue, en partie liée à une rétention sodée (effet direct de la GH sur la pompe à Na rénale)
- ne régresse pas toujours après traitement de l'acromégalie

b. *Cardiomyopathie*

- cardiomyopathie hypertrophique avec épaissement concentrique du VG, hypertrophie septale, augmentation du débit cardiaque au début.
- due en partie à l'action directe de la GH sur le muscle cardiaque,
- mais aussi à l'HTA, à une insuffisance coronaire souvent associée.

19.2.1.3 Troubles métaboliques

- *Intolérance au glucose*, voire diabète. La GH est une hormone hyperglycémiant entraînant une augmentation de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse, mais l'intolérance au glucose des acromégales est surtout liée à une *insulinorésistance* au niveau post récepteur.
- Perturbation phosphocalciques, par hyperabsorption calcique au niveau de l'intestin, augmentation de la réabsorption rénale du phosphore, entraînant *hyperphosphorémie*, *hypercalciurie* (risque relatif de *lithiase urinaire* $\times 6$ à 12). L'hypercalcémie est exceptionnelle et sa présence doit faire rechercher une hyperparathyroïdie associée (NEM I).

19.2.1.4 Tumeurs

La GH, directement ou par l'intermédiaire de l'IGF-I est un facteur de croissance tumorale et les cancers sont plus fréquents chez l'acromégale que dans la population témoin, en particulier les cancers du colon ou les polypes coliques précancéreux : la *colonoscopie* doit faire partie du bilan systématique de l'acromégalie et être répétée tous les 3 à 5 ans. Il faut aussi se méfier des cancers thyroïdiens dans les goitres nodulaires.

19.2.2 Signes tumoraux

Des céphalées rebelles, une amputation du champ visuel peuvent révéler la maladie

19.2.2.1 La tumeur hypophysaire

- elle est visualisée par scanner ou mieux IRM. La tumeur se présente généralement en hyposignal en T1 avec un rehaussement après injection de gadolinium. Elle précise l'extension qui en général signe l'impossibilité d'une guérison chirurgicale (notamment extension au sinus caverneux)
- est classiquement volumineuse car le diagnostic est tardif : macroadénome invasif, bombant vers le haut dans la citerne chiasmatique et pouvant comprimer le chiasma, envahissant latéralement le sinus caverneux, élargissant et érodant la selle turcique,
- mais avec un diagnostic plus précoce et les progrès de l'imagerie, les microadénomes deviennent plus fréquents.

19.2.2.2 Anomalies visuelles

Amputation plus ou moins importante des champs temporaux (hémianopsie bitemporale) par compression chiasmatique en cas de tumeur invasive et/ou paralysie oculomotrice par envahissement des sinus caverneux. Un examen ophtalmologique avec *examen du champ visuel* par campimétrie est indispensable.

19.2.2.3 Troubles endocriniens

- Insuffisance hypophysaire plus ou moins complète par envahissement tumoral de l'hypophyse.
- Hyperprolactinémie :
 - Soit hyperprolactinémie modérée de déconnection par compression de la tige pituitaire et levée du tonus inhibiteur,
 - Soit hyperprolactinémie importante en cas d'adénome mixte GH + PRL
- L'insuffisance gonadotrope est fréquente (aménorrhée, impuissance), due soit à une lésion directe des cellules gonadotropes, soit à l'hyperprolactinémie.

= un bilan ante hypophysaire biologique complet est nécessaire lors de l'exploration d'une acromégalie

19.3 Diagnostic biologique de l'acromégalie

19.3.1 Dosages de la GH

- Le dosage de GH de base n'a aucune valeur diagnostique : la GH augmente physiologiquement sous l'effet du stress. Inversement, de taux de GH de base apparemment normaux sont possibles au cours de l'acromégalie.
- Le cycle de GH permet une meilleure approche de la sécrétion journalière, de même que
- Le dosage de la GH urinaire des 24 heures,
- Mais l'examen indispensable au diagnostic d'acromégalie est le **test de freinage par le glucose** : dosages plasmatique de GH aux temps -15, 0, 30, 60, 90, 120, 180 mn après absorption de glucose (50, 75, 100 g selon les équipes) : normalement la GH est freinée à moins de 1 ng/ml : un freinage absent ou incomplet, a fortiori une réponse paradoxale (augmentation de la GH) témoignent de l'existence de l'acromégalie.

19.3.2 Dosage de l'IGF I (Insulin Growth Factor I)

L'action de la GH sur la croissance n'est pas directe mais s'exerce par l'intermédiaire de l'IGF I, synthétisée par le foie sous l'action de la GH. La demi-vie de l'IGF I est longue et son taux reflète plus exactement la production journalière de GH que le dosage isolé de la GH. Le dosage de l'IGF I est donc particulièrement intéressant quand la réponse à l'HGPO est mitigée ou après traitement pour être assuré de la guérison.

19.3.3 Autres tests

moins intéressants

- Test à la TRH
Normalement la TRH ne stimule pas la GH. Une réponse positive paradoxale est trouvée chez environ 50 % des acromégales.
- Test à la bromocriptine (PARLODEL)
Normalement, la bromocriptine (dopaminergique) stimule la sécrétion de la GH. Chez 50 % des acromégales, on observe une diminution paradoxale (implication thérapeutique).

19.4 Formes cliniques

19.4.1 Enfant et adolescent

Avant la puberté et la soudure des cartilages de conjugaison, l'hypersecretion de GH entraîne un *gigantisme*, associé plus ou moins aux autres signes de l'acromégalie (acromégalo-gigantisme).

Le diagnostic doit être évoqué lorsqu'un enfant accélère sa croissance staturale et se situe à plus de 2 DS par rapport à sa stature prévisionnelle.

Le bilan à réaliser est le même que chez l'adulte.

19.4.2 Formes associées

- Adénomes mixtes sécrétant PRL surtout, rarement TSH voire ACTH
- Tumeur hypophysaire à GH s'intégrant dans le cadre d'une NEM de type I, avec hyperparathyroïdie et tumeurs pancréatiques endocrines (cf).

19.5 Diagnostic différentiel

- Aspect acromégaloïde, généralement familial.
- Ostéopathie hypertrophiante pneumique des maladies respiratoire (cancer du poumon), pachydermopériostose (modifications de la tête et des extrémités ressemblant à l'acromégalie, d'étiologie inconnue).

Dans ces affections, l'épreuve de freinage de la GH et l'IGF I sont normaux.

19.6 Traitement

Le traitement obtient souvent un résultat imparfait du fait du diagnostic trop tardif de l'acromégalie et de la présence d'une tumeur invasive.

19.6.1 Chirurgie

- Adénomectomie par voie transphénoïdale
- C'est le traitement de première intention
- La guérison peut être espérée quand il s'agit d'un microadénome, est peu probable en cas de macroadénome envahissant la dure mère ou le sinus caverneux.
- Le résultat doit être évalué par dosage de GH sous HGPO et d'IGF I en post opératoire, puis périodiquement si normalisation. En l'absence de normalisation ou en cas de récurrence, il faut proposer un autre traitement, radiothérapie et/ou traitement médical. Les réinterventions sont peu pratiquées sauf en cas de récurrence sous forme d'un adénome circonscrit.

19.6.2 Radiothérapie hypophysaire externe

- Obtient de bons résultats, mais le délai d'action est très long, plusieurs années.
- Comporte un risque d'insuffisance hypophysaire ou hypothalamique.
- Comporte un risque d'atteinte des voies optiques, de radionécrose cérébrale

19.6.3 Traitement médical

- Les agonistes dopaminergiques (parlodel, cabergoline etc...) sont parfois utilisés chez les patients répondeurs (cf plus haut)
- Ils sont supplantés par les analogues de la somatostatine (Octréotide ou Sandostatine®, Lanréotide ou Somatuline®) dont il existe des formes d'action prolongée (15j à 1 mois). La somatostatine permet d'obtenir une normalisation des taux de GH dans environ 50 % des cas, des taux d'IGF I moins souvent. Son action sur la taille de la tumeur n'est pas évidente. Leur coût est élevé et ils ne sont disponibles qu'injectables
- Des antagonistes du récepteur de la GH sont disponibles (pegvisomant), également très chers et nécessitant des injections quotidiennes

Le traitement médical doit impérativement comprendre le traitement symptomatique des complications (HTA, diabète, douleurs articulaires etc...)

19.6.4 En pratique

Dans la plupart des cas :

- Chirurgie de première intention
- En cas de non guérison ou de récurrence : radiothérapie hypophysaire,
- En attendant son action sous analogue de la somatostatine

Chapitre 20

Adénomes hypophysaires : adénomes à prolactine (219)

Auteurs : S. Christin, E. Bruckert 2005

20.1 Rappel physiologique

La prolactine est une hormone polypeptidique de 198 acides aminés synthétisée et sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse.

20.1.1 Rôle de la prolactine

Dans l'espèce humaine, la prolactine s'élève pendant la grossesse et participe au développement de la glande mammaire. Les estrogènes qui représentent la principale hormone stimulant le développement mammaire pendant la grossesse bloquent les effets de la prolactine sur la lactation. Après l'accouchement, la chute des estrogènes et de la progestérone permet l'initiation de la lactation. La prolactine ne semble pas jouer de rôle physiologique dans l'espèce humaine en dehors de la grossesse et du postpartum.

20.1.2 Contrôle de la sécrétion de Prolactine

- *Contrôle inhibiteur*. Le contrôle hypothalamique de la sécrétion de Prolactine est principalement un contrôle de type inhibiteur. **La dopamine inhibe la libération de Prolactine**. Les drogues inhibant les récepteurs dopaminergiques ou provoquant une déplétion hypothalamique en dopamine induisent ainsi une hyperprolactinémie.
- *Contrôle stimulant la libération de la Prolactine*. **Le TRH (Thyreotropin Releasing Hormone) est un puissant stimulateur de la sécrétion de Prolactine**. Beaucoup d'autres hormones induisent une libération de la Prolactine : le VIP, les sérotoninergiques, les estrogènes.

20.1.3 Mesure des taux circulants de la prolactine

Les valeurs physiologiques de la prolactine mesurées par dosage radioimmunologique (RIA) sont inférieures à 15-20 ng/ml chez l'homme et chez la femme. Les principaux facteurs physiologiques induisant une hyperprolactinémie sont : la grossesse, l'allaitement, la stimulation du mamelon en dehors de la grossesse, l'exercice, le stress, l'âge néonatal ou le sommeil. Il existe un rythme nyctéméral de la prolactine. Le taux s'élève 60 à 90 minutes après l'endormissement. Son pic est obtenu en général entre 4 et 7 heures du matin. La prolactine faisant partie des hormones induites par le stress, deux prélèvements doivent être pratiqués avant d'affirmer une hyperprolactinémie lorsque la valeur est inférieure à 100 ng/ml.

20.2 Diagnostic positif

Les signes d'appel sont :

- liés aux conséquences de l'hyperprolactinémie
- ou liés à l'étiologie

Le diagnostic d'hyperprolactinémie étant fait par le dosage de prolactine.

20.2.1 Conséquences de l'hyperprolactinémie

1. *Galactorrhée*, spontanée ou seulement provoquée, fréquente chez la femme (présente chez 60 à 90 % des patientes porteuses d'un adénome à prolactine), très rare chez l'homme.
2. *Signes d'hypogonadisme*.

L'hyperprolactinémie induit un hypogonadisme hypogonadotrope par altération de la pulsativité de la GnRH d'origine hypothalamique.

- Chez l'enfant, l'hyperprolactinémie se manifeste par un *impubérisme*.
- Chez la femme, l'hyperprolactinémie entraîne par une *spanioménorrhée* avec *anovulation*, au maximum *aménorrhée secondaire*, une *infertilité*. Dans certains cas, il existe des signes d'hypoestrogénie importante avec ostéoporose. L'incidence des troubles du cycle menstruel est de 60 à 90 % des femmes présentant une hyperprolactinémie.
- Chez l'homme, l'hyperprolactinémie entraîne une *impuissance*, des troubles de la libido, parfois une gynécomastie. Dans certains cas il existe une *oligospermie*.

20.2.2 Signes d'appel selon l'étiologie

Les signes de retentissement tumoral constituent surtout le mode de révélation des macroadénomes

hypophysaires (tumeurs supérieures à 1 cm). Les altérations des autres lignées anté et posthypophysaires traduisent l'existence d'une pathologie hypothalamo-hypophysaire :

1. *Signes de retentissement tumoral* (cf « adénomes hypophysaires »)
 - *céphalées*
 - *compression chiasmatique* avec hémianopsie bitemporale, au maximum cécité
 - *atteinte des paires crâniennes* III, IV, V, VI en cas d'extension vers les sinus caverneux
 - au maximum signes d'*hypertension intracrânienne* avec nausées vomissements, signes neurologiques
2. *Signes d'altération des autres lignées cellulaires hypophysaires*
 - insuffisance corticotrope par destruction des cellules corticotropes antéhypophysaires
 - insuffisance thyroïdienne par destruction des cellules thyroïdiques antéhypophysaires
 - insuffisance somatotrope par destruction des cellules somatotropes responsable d'une petite taille chez l'enfant
 - diabète insipide par altération des neurones posthypophysaires responsables de la sécrétion d'ADH. Ce signe ne se voit que dans certaines circonstances (cause infiltratives ou complications neurochirurgicales) mais n'est jamais présent dans un adénome hypophysaire non opéré.

20.3 Diagnostic étiologique

- A. *Les causes pharmacologiques d'hyperprolactinémie sont à éliminer en première intention.* Les principales drogues impliquées sont mentionnées sur le tableau : les antagonistes dopaminergiques ou neuroleptiques, les opioïdes, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, la cimetidine. Les estroprogestatifs représentent une cause classique d'hyperprolactinémie.
- B. *Les causes pathologiques d'hyperprolactinémie sont surtout les adénomes à prolactine puis les déconnexions de la tige hypothalamohypophysaire, le syndrome des ovaires polykystiques, l'hypothyroïdie, l'insuffisance rénale ou l'insuffisance hépatique sévère. Un taux de prolactine supérieur à 200 ng/ml est très évocateur d'un adénome à prolactine.* Le test de stimulation ou test au TRH est classiquement utilisé pour différencier une pathologie tumorale d'une cause d'hyperprolactinémie non tumorale. Il est inutile quand la prolactine est très élevée.
Une imagerie hypothalamo-hypophysaire par un scanner ou mieux une IRM avec des coupes coronales s'impose devant toute hyperprolactinémie.

20.3.1 Adénome à prolactine

Les adénomes à prolactine constituent la cause la plus fréquente d'hyperprolactinémie non médicamenteuse. Ils représentent 70 % de tous les adénomes. Il peut s'agir de microadénome ou de

macroadénome. Les chiffres de prolactine sont d'autant plus élevés que l'adénome est plus volumineux (sauf s'il est nécrosé).

1. Le microadénome mesure moins de 1cm.

- Sur le scanner, le microadénome induit une asymétrie de la glande hypophysaire (d'où l'aspect classique en « double fond » du plancher sellaire qui était signalé sur les radiographies simples de profil de la selle turcique, devenues désuètes). Il se traduit par un signal hypodense qui ne se réhausse pas après l'injection de produit de contraste contrairement au reste de l'hypophyse.
- Sur l'IRM, l'adénome est hypointense et ne prend pas le gadolinium contrairement à l'hypophyse saine. Il est possible de constater une déviation de la tige pituitaire du côté controlatéral à la lésion et du côté homolatéral, un bombement du diaphragme sellaire dans la citerne optochiasmatique et une incurvation du plancher sellaire vers le sinus sphénoïdal (signes indirects de microadénome).

2. Le macroadénome mesure plus de 1cm.

- Il est plus fréquent chez l'homme que chez la femme.
- Il se manifeste surtout par des signes *d'évolution tumorale* en particulier les céphalées.
- Les principaux risques du macroadénome sont surtout l'*envahissement locorégional*. Le principal risque en cas d'extension en hauteur est la compression du chiasma optique avec hémianopsie bitemporale et éventuellement cécité. L'envahissement latéral concerne les sinus caverneux qui contiennent la carotide interne, les paires crâniennes III, IV, V et VI.
- Sur le scanner ou mieux l'IRM, il existe une augmentation de la taille de l'hypophyse (normale inférieure à 9-10 mm chez la femme, 6-7 mm chez l'homme). Il est nécessaire d'apprécier l'extension suprasellaire, l'érosion du plancher sellaire et l'envahissement du sinus sphénoïdal vers le bas ainsi que l'envahissement des sinus caverneux latéralement.
- Certains adénomes sont mixtes, GH/PRL surtout, TSH/PRL plus rarement : aux signes d'hyperprolactinémie s'ajoutent alors les anomalies dues à la sécrétion associée.

20.3.2 Les hyperprolactinémies « de déconnexion »

Certaines anomalies du système nerveux central sont susceptibles de *diminuer le contrôle négatif de la dopamine* sur la sécrétion de prolactine et ainsi d'induire une hyperprolactinémie. Elles regroupent :

- *Les anomalies inflammatoires ou infiltrantes de l'hypothalamus et de la tige hypothalamo-hypophysaire (sarcoïdose, histiocytose)*. Ces pathologies s'accompagnent fréquemment de diabète insipide.
- Les lésions pouvant être créées par la *radiothérapie cérébrale*
- *Des traumatismes crâniens* peuvent induire une *section de tige pituitaire*.
- Des anomalies *tumorales parasellaires* (métastases, méningiome, gliomes, craniopharyngiomes) ou des *tumeurs d'origine hypothalamique* (épendymomes) peuvent induire une hy-

perprolactinémie. Une des tumeurs les plus fréquentes est le **craniopharyngiome**. Cette tumeur se développe à partir de reliquats embryonnaires de la poche de Rathke. Ces tumeurs sont plus souvent kystiques (54 %) que solides (14 %) mais elles sont le plus souvent mixtes (32 %). Elles se caractérisent par des calcifications de la région suprasellaire sur la radiographie de selle turcique de profil. Elles se révèlent le plus souvent pendant l'enfance par un retard de croissance. Le degré d'hypopituitarisme est variable. Si les déficits somatotrope et gonadotrope sont constants, l'insuffisance corticotrope ne survient que dans 50 % des cas. L'insuffisance thyroïdienne est fréquente. Le diabète insipide survient dans environ 10 % des cas.

- *Les macroadénomes hypophysaires* sécrétants (d'autres hormones que la prolactine) ou surtout *non sécrétants* sont une cause fréquente d'hyperprolactinémie par compression de la tige pituitaire, le plus souvent inférieure à 100 ng/ml alors que dans les macroadénomes à prolactine, la prolactine est généralement beaucoup plus élevée.

20.3.3 Autres causes

- *Hypothyroïdie* : L'hyperprolactinémie est attribuée à l'augmentation de la TRH qui stimule les cellules lactotropes
- *Insuffisance rénale* : 60 à 70 % des patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique ont une hyperprolactinémie pouvant aller jusqu'à 150 ng/ml, par diminution de la clairance de l'hormone. Ces anomalies ne sont pas modifiées par l'hémodialyse mais disparaissent après la transplantation.
- *Maladies hépatiques* : les taux de prolactine peuvent être 2 à 3 fois les taux d'un sujet normal en cas de *cirrhose*, particulièrement chez les patients atteints d'une encéphalopathie hépatique.
- *Les traumatismes thoraciques* (brûlures, zona thoracique) peuvent induire une hyperprolactinémie (par stimulation mamelonnaire).
- *Le syndrome des ovaires polykystiques* s'accompagne parfois d'une hyperprolactinémie modérée
- *Le syndrome de la selle turcique vide* : Il survient lorsque l'espace sous-arachnoïdien comble la selle turcique, par déhiscence du diaphragme sellaire, la remplissant de liquide céphalorachidien. La glande hypophysaire est refoulée contre le mur postérieur et l'étirement de la tige peut entraîner une hyperprolactinémie de déconnexion.

20.4 Traitement des adénomes à prolactine

(Pour les autres étiologies d'hyperprolactinémie, le traitement est celui de la cause)

20.4.1 Microadénomes

- L'histoire naturelle des microadénomes a montré que seulement 5 à 10 % des microadénomes évoluaient vers un macroadénome.
- Le but du traitement est de rétablir l'ovulation, de supprimer la galactorrhée et d'éviter les troubles dûs à un hypogonadisme prolongé, en particulier l'ostéoporose.
- Le traitement de première intention est le **traitement médicamenteux**. Les molécules utilisées appartiennent à la classe des agonistes dopaminergiques. Le chef de file est la **bromocriptine ou Parlodel***. Le traitement doit être débuté progressivement à partir d'un demi comprimé à 2,5 mg. La dose pour obtenir une normalisation de la prolactine varie le plus souvent entre 5 et 15 mg par jour en deux prises. Les principaux effets secondaires de la bromocriptine sont l'hypotension orthostatique, les nausées, les vomissements ou les céphalées. Il existe actuellement une forme retard injectable en intramusculaire active 4 à 6 semaines. La bromocriptine n'est pas tératogène mais une interruption du traitement est conseillée en cas de grossesse. D'autres dopaminergiques sont utilisés (Lisuride ou Arolac® et doperGINE®, Cabergoline ou Dostinex®, quinagolide ou Norprolac®). Ces traitements non seulement inhibent la sécrétion de prolactine mais ont aussi un effet antitumoral significatif.
- **Le traitement chirurgical** est réservé aux rares cas de résistance ou d'intolérance au traitement médical (5 % des patients). Il consiste en une adénomectomie sélective par voie transphénoïdale.
- Les microadénomes ne présentent pas un risque important pendant une grossesse. 3 à 5 % des microadénomes augmentent significativement lors de la grossesse. Dans certains cas, il peut exister une normalisation de l'hyperprolactinémie après la grossesse par nécrose de l'adénome.

20.4.2 Macroadénomes

- Le traitement des macroadénomes dépend du degré de retentissement tumoral.
- **Le traitement médical est le traitement de première intention**, même s'il existe une compression chiasmatique. L'efficacité du traitement et l'amélioration fonctionnelle sont rapides. La diminution de volume de la tumeur peut cependant mettre plusieurs mois. En cas de céphalées brutales, le diagnostic *d'apoplexie hypophysaire* doit être évoqué. Il constitue une *indication neurochirurgicale en urgence*.
- **Le traitement chirurgical** est indiqué lorsque le volume tumoral n'est pas modifié par le traitement médicamenteux. La voie d'abord est dans la plupart des cas la voie transphénoïdale. L'ablation complète de la tumeur lorsqu'il existe une extension suprasellaire est rare. Le traitement médicamenteux est donc indiqué en postopératoire.
- **Une radiothérapie hypophysaire** peut être envisagée en postopératoire en cas de reliquat volumineux. Elle est efficace dans un intervalle de 1 à 10 ans au prix d'une insuffisance antéhypophysaire.
- **En cas de grossesse**, le risque d'augmentation de taille de la tumeur est d'environ 25 % et la patiente doit être surveillée par champ visuel et IRM. Si possible, le traitement chirurgical doit être envisagé avant le début de la grossesse. Si la tumeur augmente de taille lors de la grossesse, le traitement par Parlodel peut être maintenu ou instauré.

20.4.3 Médicaments hyperprolactinémiants (liste non exhaustive)

Tous les neuroleptiques (antidopaminergiques)

- Phénothiazines (par exemple : Largactil*)
- Butyrophénones (par exemple : Haldol*)
- Thioxanthènes (par exemple : Fluanxol*)
- Benzamides (par exemple : Dogmatil*, Primperan*, Vogalène*, Motilium*, Agréal*, Sibelium*)

Certains antidépresseurs

- Tricycliques (par exemple Anafranil*)
- Inhibiteurs spécifiques du recaptage sérotoninergique (par exemple Floxifral*)

Classé comme satiétogène

- un agent sérotoninergique (Isoméride*)

Les opiacés

Les tranquillisants

- Benzodiazépines (par exemple Valium*)
- Carbamates (par exemple Equanil*)

Certains antiépileptique

- Phénobarbital*
- Tégrétol*
- Dihydan*

Certains antihypertenseurs

- Aldomet*
- contenant de la réserpine (par exemple : Tensionorme*)

Antiulcéreux anti H2

la cimétidine ou Tagamet*

Estroprogestatifs

Chapitre 21

Insuffisance ante hypophysaire (219)

Auteurs : I. Leroy, C. Jublanc 2005

(thème lié à adénomes hypophysaires)

L'insuffisance ante-hypophysaire (IA) se caractérise par un déficit des fonctions hypophysaires antérieures, c'est à dire un déficit de sécrétion des différentes hormones ACTH, TSH, LH, FSH, GH ou prolactine.

L'IA peut être totale ou partielle, associée ou non à un déficit post-hypophysaire, réalisant alors un pan-hypopituitarisme. Habituellement l'axe gonadotrope est touché le premier puis par ordre chronologique, les axes somatotrope, thyroïdienne, corticotrope et enfin la prolactine.

La découverte de l'insuffisance d'un des axes doit faire pratiquer un bilan complet des autres axes. Puis il faut évaluer le niveau du déficit : hypophysaire ou hypothalamique, son étiologie et proposer une substitution hormonale et un traitement étiologique.

21.1 Signes cliniques

L'insuffisance ante-hypophysaire globale :

Le tableau clinique se constitue souvent progressivement. On peut rattacher à chaque déficit certains signes cliniques :

21.1.1 déficit thyroïdienne

On retrouve les signes d'hypothyroïdie à l'exception du myxoedème. Peuvent être présents : pâleur, apathie, indifférence, lenteur d'idéation et de la parole, frilosité, chute des cheveux, dépilation de la queue du sourcil.

21.1.2 déficit corticotrope

- *Asthénie* dès le réveil s'accroissant au cours de la journée, amaigrissement
- *Hypotension artérielle* avec hypotension orthostatique (un choc hypovolémique vrai n'est pas rencontré comme dans l'insuffisance surrénalienne étant donné la normalité de l'aldostérone, le système rénine-angiotensine n'étant pas altéré),
- Il n'existe pas de mélanodermie contrairement à l'insuffisance surrénale mais au contraire une *dépigmentation* des zones normalement pigmentées (aréoles mammaires, organes génitaux, cicatrices) (déficit de sécrétion de MSH ? et ? et LPH, ayant une action mélanostimulante).
- Les épisodes d'*hypoglycémie* sont rares, survenant lors d'épisodes de jeûne.
- La diminution des androgènes surrénaliens contribue à la *dépilation axillo-pubienne*

De survenue progressive, et beaucoup moins sévères que dans l'insuffisance surrénalienne, ces signes peuvent passer inaperçus et ne se démasquer que lors d'épisodes de stress

21.1.3 déficit gonadotrope

- Il contribue à l'aspect particulier du malade : *peau fine et finement ridée, dépilation axillo-pubienne, cheveux très fins et soyeux.*
- Chez la femme en période d'activité génitale, il se manifeste par une *aménorrhée secondaire* caractérisée par l'absence de bouffées de chaleur. On retrouve une involution mammaire, une atrophie vulvaire et une frigidité liés à la carence œstrogénique.
En post partum, *l'absence de retour de couches est évocatrice.*
- Chez l'homme, *l'impuissance* est souvent un symptôme précoce. S'y associe une atrophie testiculaire, une raréfaction de la barbe, une dépilation axillo-pubienne. Baisse de la libido ; Si le déficit survient avant la puberté, impubérisme.

21.1.4 déficit somatotrope

Longtemps relégué au second plan chez l'adulte, il est responsable d'une *diminution de la masse maigre* (en particulier de la masse musculaire) et de l'augmentation de la masse grasse (en particulier abdominale), rarement de manifestations hypoglycémiques favorisées par l'insuffisance corticotrope associée. Le déficit en GH serait également responsable d'une diminution des résistances physiques à l'effort, d'une tendance dépressive, d'une intolérance au froid.

Chez l'enfant, il est responsable d'un *retard de croissance harmonieux* (courbe de croissance ralentie, retard de l'âge osseux (retard d'apparition des points d'ossification), d'un excès de masse grasse à répartition tronculaire, d'une diminution de la masse maigre et plus rarement d'hypoglycémies de jeûne.

21.1.5 déficit en prolactine

Il n'y a de répercussion clinique qu'en cas de nécrose hypophysaire du post-partum où l'on rencontre une *absence de montée laiteuse*.

21.2 Formes cliniques

1. *Panhypopituitarisme*
Un diabète insipide est alors associé au tableau clinique.
2. *Formes dissociées*
Le déficit ne concerne qu'un ou plusieurs axes. Classiquement, l'axe gonadotrope est le premier touché.

21.3 Biologie

Plusieurs signes indirects peuvent être rencontrés :

- *hyponatrémie* : liée à l'insuffisance corticotrope et thyroïdienne.
- la kaliémie est normale, l'aldostérone n'étant pas régulée par l'ACTH mais par le système rénine-angiotensine intact.
- *hypoglycémie* : par insuffisance somatotrope et corticotrope
- *anémie* : insuffisance thyroïdienne et somatotrope.
- *hypercholestérolémie* : insuffisance thyroïdienne

21.4 Diagnostic

Le diagnostic de certitude d'insuffisance ante-hypophysaire repose sur l'exploration hormonale à l'aide de tests dynamiques faits lors d'une hospitalisation.

21.4.1 déficit gonadotrope

- chez la femme :
estradiol bas associé à des gonadotrophines FSH et LH non élevées (normales ou basses). Le test au GnRH permet d'apprécier les réserves hypophysaires et en principe de différencier atteinte hypophysaire et hypothalamique : une réponse normale ou réduite est plutôt d'origine

hypothalamique tandis qu'une absence de réponse est en faveur d'une atteinte hypophysaire. En pratique, ce test permet surtout d'établir le caractère partiel ou complet du déficit.

— chez l'homme :

testostérone basse associée à des gonadotrophines non élevées (normales ou basses).

21.4.2 déficit thyroïdrotrope

Association d'hormones thyroïdiennes libres basses à une TSH non élevée

21.4.3 déficit corticotrope

L'association d'un taux d'ACTH normal ou bas avec une absence de réponse du cortisol au test au Synacthène ordinaire est évocatrice (les surrénales longtemps mises au repos ne répondent plus). L'aldostérone plasmatique est normale car elle reste stimulée par la rénine.

La certitude est appuyée par les *tests de stimulation de la sécrétion corticotrope* :

- *test à la métopirone* : la métopirone bloque la 11-hydroxylase, dernière étape précédant la synthèse de cortisol. La chute du cortisol plasmatique qui s'ensuit entraîne une augmentation de l'ACTH hypophysaire. Celle-ci stimule la stéroïdogénèse surrénalienne et on observe une accumulation du précurseur du cortisol, le 11-desoxycortisol (composé S). En cas de déficit en ACTH le composé S ne s'élèvera donc pas lors de ce test.
- *test à la CRH* : il mesure l'effet d'une injection de CRH sur les taux plasmatiques d'ACTH et de cortisol. Peu utilisé pour ce diagnostic.
- *Hypoglycémie insulinique* : l'hypoglycémie stimule la production de CRH et donc d'ACTH et de cortisol.

21.4.4 déficit somatotrope

- Un dosage isolé de GH est dénué de signification car la sécrétion est pulsatile.
- De plus, la variabilité de la réponse de l'hormone de croissance à la stimulation implique souvent la pratique de 2 *tests de stimulation* avant de conclure à un déficit, surtout chez l'enfant.
- *Les tests de stimulation* de l'axe somatotrope les plus utilisés sont :
 - *hypoglycémie insulinique* : injection d'insuline IV (0,1 U/kg) sous surveillance clinique et glycémique. Ce test est le test de référence
 - *acides aminés en perfusion* : arginine ou ornithine.
 - *GHRH* en bolus intra-veineux.
 - *Propranolol et Glucagon*

La stimulation est considérée comme suffisante si le pic de GH atteint sous stimulation est au moins de 20 mUI/l. Un déficit sévère est défini par un taux de GH inférieur à 10 mU/L.

Certains patients présentant un réel déficit en GH ont un taux d'IgF1 normal. Ce paramètre ne

peut donc être utilisé dans le diagnostic de déficit somatotrope.

21.4.5 déficit en prolactine

Un dosage plasmatique suffit

21.5 Etiologies

21.5.1 IA d'origine hypophysaire

21.5.1.1 Causes tumorales

Elles représentent une cause fréquente et *l'examen radiologique (scanner ou mieux IRM) de l'hypophyse est obligatoire devant toute insuffisance hypophysaire.*

- *Les macro adénomes*, sont souvent associés à un déficit partiel ou global. En particulier adénomes non sécrétants ou gonadotropes, découvert tardivement, le plus souvent par un syndrome tumoral (céphalées, amputation du champ visuel) étant donné l'absence de sécrétion attirant l'attention.
L'IA est liée à la destruction de l'hypophyse par la masse tumorale.
La nécrose d'un adénome hypophysaire, complication aiguë, se caractérise par des céphalées brutales rétro-orbitaires, des troubles oculo-moteurs (par compression des nerfs III, IV, VI par extension de l'hématome aux sinus caverneux) et une IA brutale.
- *Les métastases* intrasellaires (en particulier de cancers du sein, rein, colon).

21.5.1.2 Causes vasculaires

La maladie de Sheehan : il s'agit d'une nécrose aiguë de l'hypophyse antérieure secondaire à un choc hémorragique, survenant dans le post-partum. Pendant la grossesse, on observe une hyperplasie hypophysaire qui devient plus vulnérable à l'ischémie induite par une hypovolémie brutale. A ces facteurs vasculaires s'ajouteraient des troubles de la coagulation. L'hypophyse postérieure et la tige pituitaire sont protégées en raison d'une vascularisation plus développée. Cette étiologie est devenue rare grâce aux progrès réalisés en réanimation obstétricale.

21.5.1.3 Causes iatrogènes

- *Chirurgie hypophysaire.*
- *Radiothérapie hypophysaire* : l'insuffisance hypophysaire survient dans des délais très

variables : quelques mois à plusieurs années et une surveillance hormonale répétée et prolongée doit être pratiquée.

De plus, la radiothérapie cérébrale ou ORL peut entraîner une IA.

- *Corticothérapie prolongée* responsable d'un déficit corticotrope isolé.

21.5.1.4 Causes inflammatoires ou infectieuses

- *Granulomes hypophysaires, hypophysites lymphocytaires (auto-immunes) et abcès* sont exceptionnels. Les hypophysites peuvent mimer un adénome, surviennent volontiers pendant la grossesse ou en post-partum et sont liées à une infiltration lymphocytaire de l'hypophyse (souvent associé à d'autres atteintes auto-immunes).

21.5.1.5 Maladie de système

- *L'hémochromatose* peut entraîner un déficit gonadotrope

21.5.1.6 Traumatismes

Atteinte hypophysaire, hypothalamique ou *section de la tige pituitaire*.

21.5.2 IA d'origine hypothalamique

L'association de l'IA à un diabète insipide et/ou une hyperprolactinémie (par déconnexion) est évocatrice.

21.5.2.1 Causes tumorales

Les *craniopharyngiomes* de l'enfant ou de l'adulte sont les tumeurs les plus fréquentes entraînant une IA par compression. Plus rarement sont retrouvés : germinomes, gliomes du chiasma, ménin-giomes supraclinoïdiens, kystes arachnoïdiens ou épidermoïdes.

21.5.2.2 Maladies de système

- *Sarcoïdose* avec le plus souvent un diabète insipide concomittant et un hypogonadisme initial.
- *Histiocytose X* par infiltration hypothalamique
- *Tuberculose*

21.5.2.3 Le syndrome de Kallmann de Morsier

Il se révèle par un *retard pubertaire* associé à une *anosmie*. Cet hypogonadisme hypogonadotrope présente une transmission autosomique récessive, dominante ou récessive lié à l'X. Les cas sporadiques sont les plus fréquents. Les garçons sont le plus souvent atteints. L'hypogonadisme est lié à un défaut de migration des neurones à GnRH qui lors de l'embryogénèse migrent normalement de l'épithélium olfactif vers l'aire pré-optique. Il en résulte une absence de sécrétion pulsatile de GnRH. Une mutation du gène KAL situé sur le bras court du chromosome X est responsable de la forme liée à l'X. Dans la forme liée à l'X peuvent être associé à l'hypogonadisme d'autres symptômes tels que agénésie rénale, pied creux, surdité de perception...

Il existe d'autres étiologies d'hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux.

21.6 Traitement

21.6.1 Traitement substitutif

Il s'agit d'un traitement substitutif à vie.

21.6.1.1 Déficit corticotrope

Le traitement est essentiel et doit être instauré devant toute suspicion d'IA.

- Hydrocortisone (cp à 10 mg) : 1 cp matin et midi soit 20 mg par jour pour des conditions basales.
- Régime normosodé, pas de diurétiques ni de laxatifs, doubler la dose en cas de fièvre, stress, passer à la voie parentérale en cas de troubles digestif ou de chirurgie, carte d'insuffisant corticotrope.
- La substitution en minéralocorticoïdes n'est pas nécessaire, leur synthèse n'étant pas ACTH dépendante.

21.6.1.2 Déficit thyroïdienne

L-thyroxine : Levothyrox* : 100 à 125 µg /jour généralement à adapter suivant le taux de T4 libre de contrôle 6 semaines après l'instauration du traitement.(La TSH restera basse en raison du déficit thyroïdienne même après substitution).

21.6.1.3 Déficit gonadotrope

1. *En l'absence de désir de reproduction*, une substitution en stéroïdes suffit pour permettre le maintien des caractères sexuels secondaires, une vie sexuelle satisfaisante, éviter l'ostéoporose, les complications cardiovasculaires.
 - Chez la femme : estrogènes par voie per-cutanée ou orale pendant 21 jours par mois, associés à un progestatif pendant 10 jours par mois. Exemple :
 - Oestrogel* : 1 réglette du 1^{er} au 21^e jour du mois à appliquer sur le corps à l'exception des seins
 - Duphaston 10* : 1cp matin et soir du 12^e au 21^e jour du mois.
 - Chez l'homme : androgènes retard
 - esters de Testostérone : Androtardyl 250 mg* : 1 injection intra-musculaire toutes les 3 semaines
2. *En cas de désir d'enfant*, un traitement par gonadotrophines ou pompe à GnRH suivant l'étiologie du déficit est nécessaire :
 - *Déficit hypophysaire* :
 - Chez la femme, administration quotidienne de FSH par voie intra-musculaire pour induire une maturation folliculaire suffisante et induction de l'ovulation par une injection d'hCG lorsque le follicule dominant est de taille satisfaisante. Un des principaux risques de ce traitement est l'hyperstimulation ovarienne.
 - Chez l'homme, induction d'une spermatogénèse par l'administration simultanée de FSH et d'hCG, pendant plusieurs mois.
 - *Déficit hypothalamique* :
L'administration pulsatile de GnRH au moyen d'une pompe portable est le traitement le plus physiologique mais son coût et son caractère astreignant lui font souvent préférer les injections de gonadotrophines.

21.6.1.4 Déficit somatotrope

Il n'est substitué actuellement que chez l'enfant pour permettre un gain de taille avant la puberté : administration quotidienne par voie parentérale de GH biosynthétique pendant plusieurs années. La substitution en GH chez l'adulte est encore en cours d'évaluation ; Il semble qu'elle apporte un mieux être, un bénéfice sur la masse musculaire, la fonction cardiaque.

21.6.2 Traitement étiologique

21.6.2.1 adénomes hypophysaires

La chirurgie et/ou la radiothérapie se discutent de manière individuelle suivant chaque cas. *Les*

*macroadénomes à prolactine sont toujours traités initialement par **agonistes dopaminergiques** qui permettent généralement une diminution rapide de leur volume.*

21.6.2.2 autres étiologies

Traitement d'une sarcoïdose, hémochromatose (saignées). Corticoïdes pour les hypophysites et granulomes. Traitement d'une tuberculose.

Chapitre 22

Epidémiologie, clinique et traitement des diabètes (232)

Auteurs : F. Duron, A. Heurtier 2006

22.1 Introduction

Le diabète sucré résulte d'une *carence absolue ou relative en insuline, ou de facteurs empêchant l'activité normale de cette hormone*. Il s'agit d'une affection extrêmement fréquente puisqu'elle touche environ 150 millions d'individus dans le monde, et sa prévalence est en augmentation constante. Dans les pays occidentaux, elle est de l'ordre de 3 % (2 % en France).

Le diabète est une maladie grave, en raison des complications qu'il peut entraîner. Dans les pays occidentaux, il vient au 5^{ème} rang des causes de mortalité.

Le terme de diabète regroupe *plusieurs maladies*, ayant en commun l'hyperglycémie et les complications dégénératives, mais de pathogénie d'expression et de traitement différent.

22.1.1 Définition

La définition du diabète est basée sur l'étude du risque de rétinopathie. Cette limite a été établie après que des études épidémiologiques aient montré que ce risque existait à long terme pour une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l).

Les critères actuellement retenus sont résumés dans le tableau suivant :

Critères diagnostiques du diabète sucré (OMS 1997)

Etat	Glycémie ^a		
	à jeun	au hasard	post charge ^b
Normal	< 1,10		< 1,40

« Hyperglycémie modérée à jeun »	$\geq 1,10$ $< 1,26$	$\geq 1,40$ $< 2,00$
« Diabète »	$\geq 1,26$	$\geq 2,00$ et symptômes $\geq 2,00$

- a. En g/l, méthode à la glucose oxydase, dosage plasmatique veineux
b. 2 heures après absorption orale de 75 g de glucose.

Une valeur anormale doit être confirmée dans les jours suivants (sauf en présence d'une décompensation métabolique aiguë manifeste)

2 glycémies à jeun permettent le diagnostic. L'hyperglycémie provoquée est généralement inutile, et sa pratique n'est plus recommandée sauf situations particulières

22.1.2 Classification

La nouvelle classification des diabètes distingue le diabète de type 1 (anciennement diabète insulino-dépendant), de type 2 (qui regroupe la majorité des diabètes non insulino dépendants), les « autres diabètes spécifiques » (ou diabètes secondaires). On peut noter que certains types de diabète génétiques non insulino-dépendants dont le mécanisme a été élucidé (MODY, diabète mitochondrial) sont devenus des diabètes « secondaires ».

CLASSIFICATION DES DIABETES (OMS, 1997) (simplifiée)

- I. Diabète de type 1
 - 1a : auto-immun
 - 1b : autre origine
- II. Diabète de type 2
- III. Autres types de diabètes spécifiques (secondaires) (ceux à connaître sont soulignés)
 - défaut génétique de la fonction des cellules beta
 - Chromosome 20, HNF 4a (MODY 1)
 - Chromosome 7 (Glucokinase (MODY 2))
 - Chromosome 12, HNF 1a (MODY 3)
 - MODY 4, 5, 6 : autres mutations
 - Mutations de l'AND mitochondrial
 - défauts génétiques de l'action de l'insuline
 - Diabète lipoatrophique
 - Leprechaunisme
 - maladie pancréatique

pancréatectomie, pancréatite chronique

Hémochromatose

Cancer du pancréas

Mucoviscidose

Maladie endocrinienne

Acromégalie

Syndrome de Cushing

Phéochromocytome

Tumeur endocrine du pancréas (glucagone...)

Hyperthyroïdie

Iatrogènes

Corticoïdes, anti protéases, interféron, pentamidine, diurétiques thiazidiques, agonistes beta adrénergiques etc

Infections

Rubéole congénitale

Cytomégalovirus

Autres (oreillons etc)

Syndromes génétiques s'accompagnant d'un diabète

IV. Diabète gestationnel^a

- a. NB : le diabète gestationnel, défini par un diabète apparu ou découvert pendant la grossesse est souvent, en fait, la première manifestation d'un diabète de type 2, rarement de type 1.

22.2 Le diabète de type 1

22.2.1 Définition

Le diabète de type 1 est le diabète anciennement appelé insulino-dépendant. Il est secondaire à une destruction des cellules pancréatiques insulino-sécrétrices (cellules β), entraînant une carence totale en insuline.

Il se définit comme tout diabète soit par une glycémie à jeun supérieure à 1.26 g/l (7 mMol/l), soit par une glycémie non à jeun supérieure à 2 g/l (11 mMol/l), retrouvée à 2 reprises. Cependant le diagnostic ne se fait pas sur la découverte fortuite d'une hyperglycémie, mais la plupart du temps devant un enfant ou un adulte jeune, mince, qui présente une hyperglycémie franche (> 3g/l) avec des symptômes de carence en insuline voire déjà une acidocétose (voir plus loin), et on débute le traitement insulinique en urgence.

22.2.2 Epidémiologie

On compte en France entre 3 et 5 millions de diabétiques : 10 % sont diabétiques de type 1. Cette maladie concerne donc environ 500 000 personnes dans notre pays.

Il survient le plus souvent avant l'âge de 20 ans, avec un pic de fréquence à l'âge de 12 ans. Mais il se voit aussi chez l'adulte jeune.

Il existe un gradient d'incidence « nord-sud » avec l'incidence la plus forte en Finlande (42 pour 100 000, contre 7 pour 100 000 en France avant l'âge de 15 ans). Son incidence augmente depuis plusieurs années en France et dans le monde sans que l'on en connaisse la raison.

22.2.3 Mécanismes

Le diabète de type 1 est dû à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices, dites cellules β , situées dans les îlots de Langerhans. L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20 % de cellules β fonctionnelles. Le processus auto-immun se déroule sur de nombreuses années (5 à 10 ans voire plus) avant l'apparition clinique du diabète. Cette réaction auto-immune est amorcée par des « facteurs déclenchants » sur un terrain de susceptibilité génétique, et peut être dépistée avant l'apparition de l'hyperglycémie par des dosages sanguins d'auto-anticorps.

22.2.3.1 Le terrain génétique de susceptibilité

Il s'agit d'une susceptibilité plurigénique avec au moins 10 gènes en cause : le principal se situe sur le chromosome 6 au niveau des gènes du système HLA de classe II, avec un risque relatif de 3 à 5, lorsqu'il existe un allèle HLA DR3 ou DR4. Le risque relatif atteint 20 à 40 lorsque les deux allèles DR3 et DR4 sont associés. Ainsi, le risque pour des frères et sœurs d'un enfant diabétique peut être précisé en fonction de l'identité HLA avec l'enfant atteint. Le risque est de 15 % lorsque les frères ou sœurs présentent les deux haplotypes HLA en commun avec l'enfant diabétique. Il n'est que de 7 % lorsqu'ils n'ont qu'un seul haplotype en commun et il est inférieur à 1 % lorsque les deux haplotypes sont différents.

D'autres régions du génome sont aussi impliquées. Leur étude permettra peut-être d'améliorer le dépistage du risque génétique.

Le risque pour une mère diabétique insulino-dépendante d'avoir un enfant diabétique est environ de 2 % alors que le risque est de 4 à 5 % lorsque c'est le père qui est diabétique insulino-dépendant.

22.2.3.2 Les facteurs déclenchants

Des facteurs d'environnement sont probablement à l'origine du déclenchement du processus auto-immunitaire. Ils pourraient expliquer en partie « le gradient nord-sud ». Le rôle des virus dans la pathogénie du diabète de type 1 est suspecté mais non démontré. En faveur de cette hypothèse sont la haute prévalence du diabète de type 1 (environ 20 %) en cas de rubéole congénitale, ou la présence du virus coxsackie B4 isolé dans le pancréas d'enfant décédé lors de la découverte du diabète. Certains virus pourraient présenter un antigène commun avec des protéines de cellule β (virus coxsackie ou cytomégalovirus).

L'infection virale pourrait être responsable de la sécrétion de cytokines, en particulier d'interféron γ , favorisant par différents mécanismes le développement de la réaction auto-immune au niveau pancréatique. Inversement, certaines infections virales pourraient protéger de la maladie. D'autres facteurs sont à l'étude comme des protéines du lait de vache ou les nitrites de l'eau.

22.2.3.3 Déroulement de la réaction auto-immune

La destruction de la cellule β est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T. Ce processus se déroule à bas bruit pendant plusieurs années. Au cours de cette réaction sont produits des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques. Ces auto-anticorps n'ont pas en eux-mêmes de rôle pathogène majeur mais sont des marqueurs du processus auto-immun pathologique. Pendant cette phase, dite de pré-diabète, il n'y a pas de réduction suffisante de la masse des cellules à insuline pour que la glycémie monte. Le pré-diabète est donc totalement asymptomatique mais des auto-anticorps sont détectables.

Ces auto-anticorps sont essentiellement au nombre de 4 :

→ Les anticorps anti-îlots (islet cell antibody : ICA), détectés par immunofluorescence, ils sont présents dans 90 % des cas au moment du diagnostic clinique

→ Les anticorps anti-GAD (glutamate acide décarboxylase). Ces anticorps sont dirigés contre une enzyme ubiquitaire responsable de la synthèse du GABA, mais qui est exprimée au niveau pancréatique. Ils sont présents très tôt dans le pré-diabète, jusqu'à 10 ans avant le diagnostic

→ Les auto-anticorps anti-insuline, retrouvés dans 30 à 60 % des cas au moment du diagnostic (avant la mise sous insuline), ils sont plus fréquents chez l'enfant.

→ Les anticorps anti-IA2 sont dirigés contre une phosphatase membranaire des cellules β .

Lorsque plus de 80 % des cellules β sont détruites, la glycémie monte et les symptômes apparaissent.

22.2.4 Histoire de la maladie, symptômes

Le tableau typique du diabète de type 1 est le **syndrome cardinal diabétique**, qui comporte : 1) polyuro-polydipsie 2) amaigrissement 3) hyperphagie. Il est remarquable par son **début brutal**, chez un **sujet jeune, mince**, avec une **cétonurie** associée à la glycosurie (recherchées avec une bandelette urinaire).

La séméiologie est secondaire à une hyperglycémie souvent supérieure à 3 g/l qui entraîne une glycosurie importante, responsable d'une polyurie osmotique, entraînant à son tour une polydipsie. L'amaigrissement est lié à la carence en insuline, responsable d'un catabolisme du tissu musculaire et adipeux. La polyphagie est inconstante, mais on doit penser au diabète devant cet amaigrissement sans anorexie. On peut trouver à ce stade la présence d'acétone dans les urines, traduisant l'hypercatabolisme lié à l'absence d'insuline.

On ne retrouve d'antécédent familial **que dans 1 cas sur 10**.

Le diabète peut être associé à d'autres maladies auto-immunes (vitiligo, maladie de Basedow, thyroïdites, maladie de Biermer).

Si le diagnostic n'est pas fait à ce stade, en l'absence de traitement par l'insuline, l'évolution spontanée se fera vers l'apparition d'une acidocétose, urgence médicale (voir plus loin).

Une infection bactérienne (otite, angine, abcès dentaire) ou un geste chirurgical peut parfois révéler

l'hyperglycémie latente, et être retrouvée dans le passé très récent.

Beaucoup plus rarement, l'hyperglycémie (lorsque la glycémie ne dépasse pas 1.80 g/l, seuil rénal du glucose, elle est asymptomatique) sera découverte de manière fortuite. En présence d'un enfant, le diagnostic de diabète de type 1 est le plus probable. Chez un adulte jeune sans surpoids, ni antécédents familiaux de diabète, il faut penser au diagnostic de diabète de type 1 en l'absence de cause évidente de diabète secondaire (voir diagnostic différentiel).

22.2.5 Examen clinique

L'interrogatoire retrouve la soif (plusieurs litres par jour), la polyurie (le patient se lève plusieurs fois par nuit pour uriner), et l'amaigrissement de plusieurs Kg en quelques semaines. L'examen clinique peut retrouver des signes de déshydratation globale.

Il doit rechercher **en urgence** la présence de signes d'acidose métabolique et la présence d'acétone dans les urines (à l'aide d'une bandelette), évoquant la présence d'une acidocétose (voir plus loin). Il doit éliminer les causes de diabète secondaire : recherche d'arguments en faveur d'un hypercorticisme, d'une hyperthyroïdie, d'une acromégalie, ... Par l'interrogatoire on recherchera la prise de corticoïdes, d'antiprotéases (HIV)

22.2.6 Examens complémentaires

Pour porter le diagnostic de diabète de type 1, il *n'est pas utile* de doser l'insulinémie ou le peptide C, ni de demander une échographie ou un scanner du pancréas, il n'est pas obligatoire de rechercher les différents auto-anticorps sauf en cas de doute diagnostique. Le diagnostic est **clinique**.

Pour confirmer le diagnostic : dosage de la *glycémie* et recherche d'*acétonurie* à la bandelette urinaire.

Pour rechercher une acidocétose débutante et évaluer le degré de déshydratation : *ionogramme sanguin, créatininémie*, éventuellement *gaz du sang* (en présence de signes cliniques d'acidose ou d'une réserve alcaline basse).

Pour rechercher une infection latente : *NFS, VS, CRP, radio de thorax*.

Pour vérifier l'absence de retentissement d'une éventuelle hypokaliémie : *ECG*

Bilan des facteurs de risque cardio-vasculaire : bilan lipidique

Fond d'œil (servira de référence pour le suivi ultérieur)

TSH au moindre doute sur une hyperthyroïdie

22.2.7 Diagnostic de certitude

Il est basé sur la clinique et la présence d'une hyperglycémie. La présence d'un autre cas de diabète de type 1 dans la famille (dans 1 cas sur 10) ou d'une autre maladie auto-immune associée (dans 1 cas sur 10) renforce le diagnostic. La recherche auto-anticorps spécifiques du diabète (voir plus haut) n'est utile qu'en cas de doute diagnostique.

22.2.8 Diagnostic différentiel

Le syndrome cardinal est caractéristique du diabète de type 1.

Cependant l'amaigrissement avec appétit conservé peut amener à discuter :

- Une hyperthyroïdie, sachant que celle-ci peut en plus entraîner une hyperglycémie ! il faut rechercher au moindre doute des signes évocateurs d'hyperthyroïdie : déficit musculaire proximal, tremblements, tachycardie, diarrhée, hyperthermie... et demander alors un dosage de TSH.
- Une malabsorption, une parasitose intestinale (mais dans ces cas : pas d'hyperglycémie)
- Parfois le *diabète de type 2* peut se présenter sous la forme d'un syndrome cardinal. Les arguments en faveur du type 2 dans ce cas sont : l'âge > 40 ans, l'existence d'un surpoids à prédominance abdominal ayant précédé l'amaigrissement, les antécédents familiaux de diabète de type 2, l'existence d'une HTA, d'une hypertriglycéridémie, et d'une hypercholestérolémie qui sont fréquemment associés à l'hyperglycémie dans le diabète de type 2.
- Les *diabètes secondaires* prennent rarement la forme d'un syndrome cardinal, sauf parfois lors d'une corticothérapie ou d'un traitement par antiprotéases (VIH). Les endocrinopathies hyperglycémiantes enrichissent alors le tableau clinique de leur symptomatologie propre. Le cancer du pancréas, lui, associé à l'amaigrissement une anorexie, une altération de l'état général, des douleurs abdominales et souvent un ictère.

22.2.9 Complications aiguës et chroniques

22.2.9.1 Complications aiguës

L'acidocétose

L'acidocétose est la conséquence d'une carence profonde en insuline. Elle associe 1) hyperglycémie et 2) céto-acidose. C'est une urgence thérapeutique. Cf section « Acido cétose diabétique » page 287

L'hypoglycémie

L'hypoglycémie est dans ce cas est **secondaire au traitement** par insuline.

Cf section « Accidents hypoglycémiques » page 294

22.2.9.2 Complications chroniques

Elles ne sont pas fatales mais secondaires à une hyperglycémie chronique durant des années (de 5 à 15 ans). On distingue les complications liées à la microangiopathie (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et celles liées à la macroangiopathie (cardio-vasculaires). Cf chapitre « Complications chroniques du diabète sucré (232) » page 267

22.2.10 Pronostic

Le diabète de type 1 est de bon pronostic s'il est bien équilibré.

Le décès peut être secondaire soit rarement à un coma hypoglycémique (en tant que tel ou à l'origine d'un AVP), soit à une acidocétose, soit secondaire à une complication chronique, en général cardio-vasculaire (IDM, AVC).

22.2.11 Traitement du diabète de type 1

Une grande étude épidémiologique prospective (DCCT) a démontré 1) que le risque relatif de complications chroniques diminue de 30 % avec 1 % d'HbA1c en moins 2) qu'un patient diabétique de type 1 ayant de manière régulière une HbA1c < 7.5 % est à l'abris des complications chroniques ou de leur aggravation.

Le traitement repose sur l'insulinothérapie sous-cutanée qui est définitive et vitale. **Le patient doit savoir qu'il ne faut jamais arrêter l'insuline. Il doit savoir rechercher l'acétone dans les urines lorsque la glycémie capillaire dépasse 2.5 g/l et agir en présence d'acétone (cf section « Acido cétose diabétique » page 287).**

Il a pour **objectif une HbA1C < 7.5 %** (pour une normale de 4 à 5,6 %). Cet objectif implique d'effectuer des glycémies capillaires à jeun, avant chaque repas et au coucher, et une adaptation des doses d'insuline. Un dosage d'HbA1c sera demandé tous les 3 à 4 mois au laboratoire pour vérifier si l'objectif est atteint.

Le patient doit savoir reconnaître et gérer les malaises hypoglycémiques. Il doit toujours avoir sur lui 15 g de glucides (3 sucres) pour se resucrer en cas de malaises.

LES PRINCIPALES INSULINES COMMERCIALISEES EN FRANCE.			
DELAI ET DUREE D'ACTION ^a			
INSULINE	Delai	Effet maximum	Durée d'action
ULTRA RAPIDES			
Humalog Novorapid	15 mn	30 mn	2 à 5 h
RAPIDES			
Actrapid	30 mn	1 à 3 h	5 à 7 h
Umuline rapide	"	"	"
Insuman rapide	"	"	"
INTERMEDIAIRES			
	60 mn	2-8 h	12-18 h
Insulatard NPH	"	"	"
Umuline NPH	"	"	"
Insuman NPH	"	"	"

Détemir	"	"	"
MIXTES	"	"	"
Mixtard (10, 20, 30, 40, 50)	30 mn	2-12 h	18-20 h
Umuline profil (profils 10, 20, 30, 40, 50)	"	"	"
Insuman 25/75	"	"	"
Novomix 30	"	"	"
Humalog mix 30, 50	"	"	"
LENTE			
Lantus	1 h	permanent	18-24 h

a. Les délais et durées d'action ne sont donnés qu'à titre indicatif. Il peuvent varier selon les sujets et les sites d'injection.

TENEUR EN GLUCIDES DES PRINCIPAUX ALIMENTS GLUCIDIQUES (en g %)	
Sucre	100
Riz, pâtes, semoule, cuits	20
Farines	75
Biscottes, fruits séchés	70-75
Légumes secs	60-65
Pain	50
Pommes de terre	20
Fruits frais	10-20
Betteraves, carotte, navets	10
Légumes « verts »	5
Cidre, bière	5
Lait	3,5

Les schémas d'insulinothérapie actuellement proposés visent à reproduire l'insulino-sécrétion physiologique :

- bolus d'insuline rapide injectés avant chaque repas (3 par jour) dont la dose est adaptée au contenu en glucides du repas, associés à une insulinothérapie de base réalisée de façon variable selon les malades et selon les équipes (injection d'insuline semi-retard ou d'insuline retard, matin et soir, ou matin midi et soir, ou seulement le soir)
- soit utilisation d'une pompe portable perfusant par voie sous cutanée de l'insuline rapide avec un débit de base continu éventuellement modulé pour couvrir les besoins nocturnes et des bolus à la demande avant les repas.

Les conseils diététiques sont : 1) Ne pas manger de glucides entre les repas 2) Pas de boissons su-

créés 3) Connaître le contenu en glucides des aliments pour adapter les doses d'insuline rapide
L'arrêt du tabac est impératif.

La pratique régulière d'un sport est recommandée mais non obligatoire pour être bien équilibré.
Elle implique de savoir gérer l'insuline et les collations afin d'éviter les hypoglycémies.

22.2.12 Bilan annuel du diabète de type 1 non compliqué

- Fond d'œil (angiographie rétinienne demandée si nécessaire par l'ophtalmologiste)
- Microalbuminurie sur échantillon. Si positive, microalbuminurie sur 24h. Si > 300 mg, protéinurie
- Créatininémie
- ECG de repos
- Cholesterol total, HDL et triglycérides
- HbA1c (qui est trimestrielle)

22.3 Le diabète de type 2

22.3.1 Définition

Le diabète de type 2 est le diabète anciennement appelé non insulino-dépendant.

Il se définit soit par une glycémie à jeun supérieure à 1.26 g/l (7 mMol/l), soit par une glycémie non à jeun supérieure à 2 g/l (11 mMol/l), retrouvée à 2 reprises. Dans la grande majorité des cas il est asymptomatique. La découverte du diabète se fait de manière fortuite (glycosurie dépistée par la médecine du travail), ou lors du bilan d'une personne à risque (parent du 1^{er} degré présentant un diabète de type 2), mais dans certains cas il est découvert à l'occasion d'une complication.

Les arguments pour un diabète de type 2 devant cette hyperglycémie sont :

- l'âge supérieur à 40 ans
- l'existence d'un surpoids (surtout de localisation androïde)
- des antécédents familiaux de diabète de type 2 (et/ou d'HTA ou de dyslipidémie)
- l'association du diabète à d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire (HTA, dyslipidémie)
- l'absence de cétonurie

22.3.2 Epidémiologie

On compte en France entre 1,5 et 3 millions de diabétiques : entre 80 et 90 % sont diabétiques de type 2. Cette maladie concerne donc au moins 2 millions de personnes dans notre pays, et près de 10 % de la tranche d'âge 65-79 ans.

Le sexe ratio H/F est de 1

L'âge moyen des diabétiques en France est de 63 ans.

La prévalence de cette pathologie augmente parallèlement au vieillissement, à l'urbanisation, à la sédentarité et au développement de l'obésité dans les populations des pays industrialisés. Cette maladie n'épargne pourtant pas les pays sous développés où le diabète de type 2 atteint parfois une prévalence de 20 à 30 %, en raison d'une prédisposition génétique couplée à une modification rapide du mode de vie : urbanisation brutale, sédentarisation et alcoolisation des populations.

Le diabète représente un coût financier important en raison du taux élevé de complications dégénératives : 20 à 30 % des dialysés en France sont diabétiques, dont les 2 tiers sont diabétiques de type 2 ; le diabète reste la première cause médicale de cécité avant 50 ans dans les pays développés ; 5 à 10 % des diabétiques subiront un jour une amputation d'orteil, de pied ou de jambe et 4/5 d'entre eux sont des diabétiques de type 2.

22.3.3 Mécanismes

Le diabète non insulino-dépendant ou diabète de type 2 résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, et de facteurs d'environnement, au premier rang desquelles, la consommation excessive de graisses saturées, et la sédentarité.

L'insulino-déficience relative responsable de l'hyperglycémie du diabète de type 2 est précédée par 10 ou 20 ans d'hypersécrétion insulinique (hyperinsulinisme) secondaire à une insulino-résistance des tissus périphériques. L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le diabète de type 2 est donc l'insulino-résistance.

22.3.3.1 L'insulino-résistance

1. Physiopathologie

Il s'agit d'une insulino-résistance essentiellement musculaire et hépatique.

Au niveau musculaire on observe une diminution du transport du glucose, de l'oxydation du glucose et de la synthèse du glycogène, sous l'effet de l'insuline. Au niveau hépatique on observe une augmentation de la néoglucogénèse.

La résistance musculaire à l'insuline a des mécanismes multiples :

- défaut du transport musculaire du glucose et de la synthèse musculaire du glycogène, en partie génétiquement déterminé
- augmentation du taux d'acides gras libres (agl) circulants provenant d'un excès de graisse péri-viscérale. Au niveau musculaire, il existe une véritable compétition entre les acides gras libres et le glucose pour être oxydé : les acides gras libres sont oxydés en priorité chez le patient diabétique. L'énergie musculaire est donc fournie en priorité par l'oxydation des agl, avec diminution de l'oxydation du glucose.
- dépôts de triglycérides intramusculaires
- auto-aggravation de la résistance musculaire à l'insuline par l'hyperglycémie chronique elle-même

L'hyperproduction hépatique de glucose serait secondaire au flux portal des acides gras libres

qui favorise la synthèse des triglycérides et stimule la néoglucogénèse.

Remarque : il existe aussi chez le diabétique de type 2 une hyperglucagonémie accentuant l'hyperproduction hépatique de glucose.

Cette insulino-résistance survient sur un terrain génétique de susceptibilité puisqu'on la retrouve au niveau musculaire chez les enfants ayant une tolérance glucidique strictement normale mais ayant deux parents diabétiques de type 2. Toutefois, on ne connaît pas encore précisément les gènes impliqués qui sont multiples.

2. Facteurs favorisants

- L'obésité, appréciée par l'index de poids corporel ou Body Mass Index (BMI : poids en kilos sur carré de la taille en mètre). Le surpoids est défini par un BMI > 25 et l'obésité par un BMI > 28. Le surpoids est favorisé par une alimentation surcalorique, riche en graisses saturées et en alcool.
- La répartition abdominale, dite androïde, des graisses. On distingue 2 types de tissus adipeux de topographie différente : le tissu adipeux gynoïde (de type féminin) qui prédomine à la partie inférieure du corps au niveau des cuisses et des fesses, et le tissu adipeux androïde (de type masculin) qui se localise au contraire à la partie supérieure du corps. Cette topographie androïde masque en réalité une surcharge adipeuse viscérale caractérisée par une hypertrophie adipocytaire et une sensibilité lipolytique importante. La répartition abdominale des graisses est appréciée grossièrement par le périmètre de la ceinture mesurée au niveau de l'ombilic (sont à risque les femmes dont le périmètre dépasse 90 cm, et les hommes dont le périmètre dépasse 100 cm)
- La sédentarité, multiplie le risque de diabète par 2. Elle favorise la résistance musculaire à l'insuline



La graisse de localisation androïde est un facteur de risque de diabète de type 2

22.3.3.2 L'insulinodéficience

L'insulinorésistance décrite précédemment entraîne pendant 10 à 20 ans un hyperinsulinisme permettant pendant des années de maintenir la glycémie à jeun inférieure à 1.20 g/l. Puis l'insulinémie décroît progressivement en même temps que la glycémie à jeun dépasse 1.20 g/l. Cette défaillance de l'insulino-sécrétion ne serait pas uniquement due à l'hyperstimulation chronique, mais pourrait être en partie génétiquement programmée. Elle est secondairement aggravée par l'hyperglycémie chronique (glucotoxicité) l'augmentation des agl circulants (lipotoxicité) et possiblement par des dépôts lipidiques intra-cellule bêta insulinaire.

22.3.3.3 Le terrain génétique de prédisposition

La prédisposition héréditaire est importante dans le diabète de type 2 : lorsque l'un des parents est diabétique, le risque pour les enfants est de 30 %, lorsque les deux parents sont diabétiques, le risque est d'environ 50 %. La prédisposition génétique favoriserait l'insulino-résistance musculaire, la répartition androïde des graisses, et possiblement une défaillance en partie programmée de la cellule bêta insulino-sécrétrice.

22.3.4 Histoire de la maladie, symptômes

L'hyperglycémie existe souvent de nombreuses années avant la découverte du diabète de type 2. On évalue le retard moyen du diagnostic à en moyenne 5 ans.

Le diabète de type 2 se caractérise typiquement par la découverte fortuite d'une hyperglycémie chez un sujet de plus de 40 ans, avec un surpoids ou ayant été obèse, avec surcharge pondérale de prédominance abdominale (androïde). Le plus souvent, on retrouve une hérédité familiale de diabète non insulino-dépendant. Le diabète de type 2 est souvent associé à une hypertension artérielle essentielle et/ou à une hypertriglycéridémie et/ou à une hypo HDL-cholestérolémie.

Les femmes diabétiques ont pu présenter un antécédent de diabète gestationnel, ou avoir eu des enfants de gros poids de naissance (macrosomie).

Il n'y a pas habituellement de cétonurie (pas de carence insulinaire absolue), mais il peut y avoir une glycosurie. La médecine du travail dépiste un certain nombre de diabétiques sur la découverte d'une glycosurie, traduisant le fait que la glycémie a dépassé à un moment de la journée le seuil rénal du glucose qui se situe à environ 1,80 g/l. En dessous de ce seuil, le glucose est réabsorbé par le tubule rénal proximal.

Très rarement il sera découvert en présence d'une hyperglycémie élevée avec une défaillance insulinaire se traduisant par un syndrome cardinal (polyuro-polydipsie et amaigrissement, associés très rarement à une cétonurie). Ce tableau de décompensation fait habituellement suite à une prise de poids progressive sur de nombreuses années, le poids ayant atteint son maximum avant l'apparition des signes cliniques.

Parfois le diabète de type 2 sera découvert à l'occasion d'une complication : infarctus du myocarde, plaie chronique du pied, gangrène, protéinurie...

22.3.5 Examen clinique

Il doit être complet, à la recherche de complications. En effet, contrairement au diabète de type 1 où l'hyperglycémie est symptomatique dès le début de la maladie, dans 30 % des cas de diabète de type 2 une complication chronique est déjà présente à la découverte du diabète qui évolue depuis longtemps à bas bruit.

- poids, taille, périmètre abdominal
- tension artérielle en position couchée et debout, pouls, auscultation cardiaque et des trajets artériels et palpation des pouls distaux de jambe
- auscultation des bases pulmonaires, recherche d'œdème des membres inférieurs
- recherche d'une polyneuropathie sensitive des membres inférieurs (ROT, sensibilité à tous les modes), d'une plaie au niveau des pieds

22.3.6 Examens complémentaires

- Pour porter le diagnostic de diabète de type 2, il n'est pas utile de doser l'insulinémie ou le peptide C, ni de demander une échographie ou un scanner du pancréas. Le diagnostic est clinique et anamnestique. Pour confirmer le diagnostic : dosage de la glycémie à jeun.
- Pour rechercher des complications déjà présentes : fond d'œil, ECG, microalbuminurie sur échantillon (si positive : microalbuminurie sur 24h ; si > 500 mg/j : protéinurie des 24h), créatininémie, ECBU. En l'absence de pouls artériels distaux ou en présence de souffles carotidiens on demandera un doppler artériel.
- Pour faire le bilan des autres FCV : cholestérol total et HDL, triglycéridémie
- Avant de débiter certains traitements et à la recherche d'une stéatose hépatique : SGOT, SGPT

22.3.7 Diagnostic de certitude

Il est basé sur la clinique, la présence d'une hyperglycémie, et l'interrogatoire.

22.3.8 Diagnostic différentiel

- Diabète de type MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) : sujet jeune, mince, sans surpoids (différent du type 2), sans syndrome cardinal ni cétose (différent du type 1), avec 50 % de diabète du même type dans la famille. Il s'agit d'un diabète d'origine génétique (anomalie du gène de la glucokinase), expliquant environ 5 % des cas de diabète non insulino-dépendant.
- Diabète de type 1 lent, dit LADA (late autoimmune diabetes adult) : hyperglycémie chronique modérée, adulte jeune, mince, sans antécédent familial de diabète, sans HTA ni dyslipidémie, sans syndrome cardinal ni cétose.

- Diabète de type 1 : sujet jeune (pics d'âge : 11 ans et 30 ans), sans surpoids, sans antécédent familial de diabète de type 2, sans HTA ou dyslipidémie, avec une hyperglycémie symptomatique (syndrome cardinal) et une cétonurie.
- Diabète secondaire : rechercher corticothérapie, traitement par antiprotéases (VIH), arguments en faveur d'un syndrome de Cushing (amyotrophie proximale, vergetures pourpres, buffalo-neck, pas d'antécédents familiaux de diabète...), arguments en faveur d'une hyperthyroïdie (déficit musculaire proximal, amaigrissement, diarrhée, tachycardie...), arguments en faveur d'une acromégalie...
- Cancer du pancréas : amaigrissement, anorexie, altération de l'état général, douleurs abdominales et souvent un ictère.

22.3.9 Complications aiguës et chroniques

22.3.9.1 Complications aiguës

Le coma hyperosmolaire

Le coma hyperosmolaire peut survenir lorsqu'un diabète de type 2 est brutalement décompensé par une infection, un stress chirurgical, une corticothérapie. Il est plus fréquent chez le sujet âgé ou institutionnalisé, qui ne se réhydrate pas en présence d'une polyurie osmotique. Il se caractérise par une déshydratation massive globale, avec hyperglycémie majeure et hyperosmolarité plasmatique. Le traitement repose sur la réhydratation, l'insulinothérapie intraveineuse, et des soins de nursing intensifs.

Cf « Accidents hyperosmolaires » page 291

L'acidocétose

L'acidocétose est habituellement la conséquence d'une carence profonde en insuline. Elle est donc rare dans le diabète de type 2, où elle peut survenir à l'occasion d'une prise de poids majeur avec grande insulino-résistance. Le tableau est le même que dans le diabète de type 1. Le traitement nécessitera des doses parfois massives d'insuline en raison de l'insulino-résistance liée au surpoids.

L'hypoglycémie

L'hypoglycémie est dans ce cas est secondaire au traitement par sulfamides hypoglycémiant (Diamicron, Daonil, Glibénèse, Amarel) ou par glinides (Novonorm). En revanche, les biguanides (Stagid, Glucophage), les thiazolidinediones (Avandia, Actos) ou les inhibiteurs d'alpha-glucosidase (Glucor, Médiator) ne provoquent pas habituellement d'hypoglycémies.

cf section « Accidents hypoglycémiques » page 294.

22.3.9.2 Complications chroniques

Elles ne sont pas fatales mais secondaires à une hyperglycémie chronique durant des années (de 5 à 15 ans). On distingue les complications liées à la microangiopathie (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et celles liées à la macroangiopathie (cardio-vasculaires). Cf chapitre « Complications chroniques du diabète sucré (232) » page 267

22.3.10 Pronostic

Il dépend de la précocité du diagnostic et de l'efficacité de la prise en charge. Lors du diagnostic, 30 % des patients ont déjà une complication. La prise en charge doit être optimale en terme de glycémie (objectif : HbA1c < 6.5 %), mais aussi pour les autres facteurs de risque CV, car la cause principal de décès est cardio-vasculaire.

Le dépistage de la maladie (glycémie veineuse à jeun) devrait être proposé à tous les sujets de plus de 40 ans ayant un parent du 1er degré diabétique, ou à tous les sujets présentant un facteur de risque CV (IMC > 25 kg/m², HTA, hypertriglycéridémie > 2 g/l, hypoHDLémie < 0.35 g/l).

22.3.11 Traitement du diabète de type 2

22.3.11.1 les objectifs du traitement

L'objectif est une HbA1c inférieure à 7 % (normale 4 à 5,6 %) soit une moyenne glycémique inférieure à 1,50 g/l.

En présence de plusieurs facteurs de risque CV, l'objectif glycémique sera plus strict : HbA1C < 6 %

Prévenir la macroangiopathie suppose de normaliser les facteurs de risques vasculaires :

- La pression artérielle doit être inférieure à 140/90 mmHg. En présence d'une néphropathie l'objectif est plus strict : 125/75
- Les triglycérides doivent être inférieurs à un taux d'1,50 g/l, celui de HDL cholestérol supérieur à 0,35 g/l chez l'homme et > 0,40 g/l chez la femme
- Le taux de LDL doit être < 1.30 g/l en prévention primaire (voire < 1 g/l : voir recommandations de l'ANAES) et < 1 g/l en prévention secondaire
- arrêt d'une intoxication tabagique.

Remarque : chez les personnes ayant une espérance de vie inférieure à 10 ans (très grand âge, autre pathologie grave) et ne présentant aucune complication microvasculaire (fond d'œil normal), l'objectif glycémique doit être révisé afin d'éviter tout risque d'hypoglycémie. Des glycémies entre 1.50 et 2.50 g/l paraissent alors acceptables.

22.3.11.2 Moyens thérapeutiques

En 1^{ère} intention doit être obtenu un changement de comportement sur le plan diététique et activité physique. Si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints on introduira un traitement médicamenteux

1. Les principes de la diététique

- Il ne s'agit pas d'un régime hypoglucidique, mais d'un régime **normoglycémique, modérément hypocalorique, grâce à une 1) réduction des boissons alcoolisées - 2) ré-**

duction des graisses.

- La composition du régime diabétique correspond à celle que les nutritionnistes conseillent pour l'ensemble de la population : 50 % de glucides, 20 % de protides et 30 % de lipides.
- Au moins 3 repas par jour pour éviter les compulsions ou les grignotages de fin d'après-midi
- Préférer les graisses insaturées (poissons, huile végétale)
- Fixer un objectif réaliste en terme de perte de poids
- Pratiquer une enquête alimentaire, qui permet d'évaluer les apports alimentaires quantitativement et qualitativement et d'analyser la façon dont le (la) patient(e) s'alimente.

Rappel : apports caloriques des nutriments : 1 g de lipides = 9 calories ; 1 g de glucides = 4 calories ; 1 g de protides = 4 calories

Diminuer l'apport d'alcool

La consommation d'alcool peut le plus souvent être divisée par deux. Rappelons qu'une bouteille (75 cl) de vin à 11° apporte 460 calories, un verre de vin 70 calories, un verre de 10 cl de porto 150 calories, un double whisky 140 calories, une dose de whisky (= 3 cl = 70 calories) (1 g d'alcool = 7 calories).

La restriction calorique doit ensuite porter sur les graisses.

Si toutes les graisses ont la même valeur calorique (1 g = 9 calories), seules les graisses saturées (graisses d'origine animale en dehors des poissons, c'est-à-dire la charcuterie, les viandes et les fromages) favorisent l'insulino-résistance et l'athérosclérose (ainsi que certaines margarines comme la végétaline). On recommande donc aux diabétiques comme à l'ensemble de la population, d'augmenter la consommation en poissons (y compris en poissons gras) et en huiles végétales poly et mono-insaturées.

Les quantités de matières grasses utilisées doivent être contrôlées : elles sont une source d'énergie importante.

Elles sont d'**origine animale** :

- à partir des graisses du lait : crème fraîche, beurre
- à partir des viandes : saindoux, graisse d'oie...

Elles sont d'**origine végétale** :

- à partir des plantes : huile, margarine végétale, végétaline

Choisir en quantité :

Du moins gras	Crème allégée Pâte à tartiner à 25 %
---------------	---

au	Crème fraîche « beurre » allégé à 41 % Mayonnaise allégée
Plus gras	Beurre allégé à 65 % Beurre Margarines ordinaires (papier aluminium) Margarine végétale (en barquettes) Végétaline Toutes les huiles Mayonnaise

Choisir en qualité :

les « mauvaises » graisses (saturées)	les « bonnes » graisses (poly-insaturées)	les « très bonnes graisses » (mono-insaturées)
beurre, crème fraîche, sain-doux, margarines ordinaires, végétaline	tournesol, maïs, noix, soja, pépin de raisin	olive, arachide, colza, mélange de 4 huiles (Isio 4)

2. L'exercice physique

Il est aussi important pour le traitement du diabète de type 2 que l'équilibre alimentaire.

- l'activité physique a une action hypoglycémiant nette et donc évaluable par le malade lui-même grâce à la mesure de la glycémie capillaire au bout du doigt avant effort et 1 à 2 heures après effort, pour un effort soutenu d'au moins 30 minutes.
- la prescription de l'activité physique permet de « rompre » avec l'obsession calorique en orientant le malade vers une prise en charge plus globale de la santé. Elle peut être le moyen de retrouver un plaisir corporel oublié ou négligé. Mais cela suppose une réappropriation du corps obèse et/ou vieilli, souvent rejeté par le malade.
- les activités d'endurance ont une action bénéfique sur l'ensemble des paramètres du syndrome d'insulino-résistance en particulier ses conséquences cardio-vasculaires (hypertension artérielle) et métaboliques (abaissement des triglycérides et augmentation du HDL cholestérol).
- Les durées recommandées de l'effort : marche = 1 heure tous les jours, vélo = 1 heure 2 fois par semaine, jogging = 30 min 2 fois par semaine.
- l'ECG est bien sûr systématique, mais chez les personnes de plus de 50 ans présentant un tabagisme ou ayant deux facteurs de risques associés au diabète, il convient de demander un électrocardiogramme d'effort voire une scintigraphie myocardique d'effort à la recherche d'une ischémie myocardique silencieuse avant de démarrer une activité physique.

3. Les hypoglycémiant oraux

Il existe actuellement 4 familles d'hypoglycémiant oraux : les inhibiteurs des alpha-glucosidases, les biguanides, les sulfamides hypoglycémiant et apparentés (glinides), les thiazolidinediones

Les Inhibiteurs des Alpha-glucosidases

- Noms commerciaux : GLUCOR® (Acarbose), DIASTABOL® (Miglitol).
- Mode d'action :
Les glucides absorbés sont dégradés par l'Amylase salivaire et pancréatique en dissacharides (saccharose, lactose, maltose) puis par les alpha-glucosidases (maltase, lactase, saccharase ou invertase) en monosaccharides. Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase inhibent le dernier stade de la digestion des sucres. Ceux ci ne pouvant être absorbés, continuent leur périple dans l'intestin et subissent la fermentation colique bactérienne en acides gras volatiles ou sont éliminés dans les selles.
- Effets secondaires :
 - flatulences, douleurs digestives, diarrhée, gaz surtout en début de traitement.
- Contre-indications :
 - clearance < 20 ml/min
- Modalités de prescription :
 - commencer par des posologies faibles : 50 mg par jour, puis augmentation progressive jusqu'à un maximum de 100 mg 3 fois par jour. Avant le repas.

Les Biguanides

- Noms commerciaux : Stagid, Glucophage 500, 850 ou 1000
- Mode d'action : aucune action insulino-sécrétrice. Augmentent l'insulino-sensibilité au niveau hépatique et musculaire.
- Effets secondaires :
 - mauvaise tolérance digestive (nausées, crampes épigastriques, inconfort abdominal, diarrhée motrice)
 - risque principal : acidose lactique. Risque exceptionnel, mais d'une particulière gravité puisque l'acidose lactique est mortelle une fois sur deux. A redouter dans deux situations : insuffisance rénale (accumulation du médicament) et production de lactates pathologiquement augmentée (anoxie tissulaire : voir contre-indications)
- Contre-indications :
 - insuffisance rénale (clairance < 50 ml/mn)
 - insuffisance cardiaque décompensée
 - ischémie coronarienne instable, et évolutive
 - insuffisance respiratoire sévère
 - infection aiguë (septicémie ou bactériémie, méningite...)
 - gangrène ou ischémie critique des membres inférieurs
 - accident vasculaire cérébral récent
- Modalités de prescription :

- commencer par 1 seul comprimé par jour et augmenter progressivement la posologie
- une à trois prises par jour (maximum = 3 glucophage à 1000 mg)
- prendre les comprimés pendant ou à la fin du repas ; en cas d'intolérance digestive importante, essayer l'association avec 1/2 sachet de QUESTRAN pris 30 minutes avant les repas pendant quelques semaines.
- doivent être arrêtés 24h avant toute anesthésie générale ou avant toute radio comportant une injection de produit iodé (urographie intraveineuse, angiographie, angio-scanner...)

Les Sulfamides Hypoglycémiantes

- Noms commerciaux : Glibénèse, Daonil (faible, Hémidaonil ou Daonil), Diamicron, Amarel
- Mode d'action : **stimulent l'insulino-sécrétion**, en se liant à un récepteur spécifique présent sur la membrane de la cellule B pancréatique
- Effets secondaires :
 - prise de poids, secondaire à la stimulation de l'insulino-sécrétion. Elle est en général modeste, de 2 à 3 kgs.
 - risque hypoglycémique +++
 - rarement : allergie en particulier cutanée (de l'urticaire au syndrome de Lyell), thrombopénie auto-immune, anémie hémolytique, agranulocytose, hépatite cytolytique
- Contre-indications :
 - insuffisance rénale +++ (si clairance < 50 ml/min, le seul sulfamide autorisé est le GLIBENESE en raison de sa demi-vie courte ; si clairance < 30 ml/min, contre-indication de tous les sulfamides hypoglycémiantes).
 - allergie aux autres sulfamides (BACTRIM)
 - insuffisance hépato-cellulaire, personnes âgées, malades dénutris
- Modalités de prescription :
 - de une à trois prises par jour, sauf pour l'Amarel qui se prend en une prise. Pas d'horaire particulier par rapport au repas.
maximum = 3 Daonil à 5 mg, ou 4 Diamicron, ou 6mg d'Amarel
 - Les apparentés aux sulfamides sont appelés les glinides (Novonorm®). Ils favorisent la sécrétion d'insuline mais ont une demi-vie très courte. Ils peuvent être administrés en présence d'une insuffisance rénale modérée.

Les thiazolidinediones

- Noms commerciaux : Avandia (rosiglitazone) et Actos (pioglitazone).
- Mode d'action : augmentent la sensibilité musculaire et hépatique à l'insuline, mais par un mécanisme différent de celui des biguanides, essentiellement indirect, en agissant sur le tissu adipeux (activation des récepteurs PPARgamma).
- Effets secondaires :

- prise de poids de 2 à 5 kg
- rétention hydro-sodée avec anémie par dilution
- risque d'hépatite
- Contre-indications :
 - pathologie hépatique, SGOT et SGPT $> 2,5 \times$ la normale
 - anémie
 - insuffisance cardiaque
- Modalités de prescription :
 - pas en 1^{ère} intention
 - surveillance des transaminases/3 mois
 - une seule prise par jour d'un seul comprimé (maximum = Avandia 8 mg ou Actos 30 mg)

4. Schéma thérapeutique

- Mise en place des mesures hygiéno-diététiques
- Objectif : HbA1C ≤ 7 %
- Si l'HbA1C > 6.5 %, introduction d'un traitement par inhibiteur d'alpha-glucosidase puis par Biguanides.

Lorsque ce traitement devient insuffisant, on associe aux Biguanides un Sulfamide hypoglycémiant, un Glinide ou une Thiazolidinedione. Lorsque ce traitement devient insuffisant, on maintient le traitement par Biguanides (et pour certains par Sulfamides) et on associe une injection d'insuline lente au coucher.

Lorsque ce traitement devient insuffisant, on arrête le traitement oral et on ajoute une injection d'insuline rapide avant chaque repas.

- On doit vérifier à chaque nouvelle prescription l'absence de contre-indication aux médicaments (insuffisance rénale +++)
- En cas de prescription de sulfamides hypoglycémiantes ou apparentés, on doit prévenir le patient du risque d'hypoglycémie
- En cas de prescription de Biguanides, on doit prévenir le patient de les arrêter en cas d'anesthésie générale ou d'injection d'iode (risque d'insuffisance rénale avec acidose lactique)

22.3.12 Bilan annuel du diabète de type 2 non compliqué

Fond d'œil (angiographie rétinienne demandée si nécessaire par l'ophtalmologiste)

Microalbuminurie sur échantillon. Si positive, microalbuminurie sur 24h. Si > 300 mg, protéinurie

Créatininémie

ECG de repos

Cholestérol total, HDL et triglycérides

HbA1c (qui est trimestrielle)

Epreuve d'effort (ECG ou scintigraphie myocardique) tous les 5 ans si âge > 55 ans et/ou autres

22.4 Les diabètes « secondaires »

22.4.1 Les diabètes génétiques

22.4.1.1 le diabète MODY

Le diabète MODY (Maturity Onset Diabetes Of the Young) est un diabète secondaire à une mutation au niveau de facteurs transcriptionnels. Ce diabète représenterait 2 à 5 % des diabètes non insulino-dépendants. On en connaît actuellement 5 types classés en MODY 1,2,3,4,5.

- Le diabète MODY 2 : il s'agit du diabète MODY le plus fréquent. Il est secondaire à une mutation du gène de la Glucokinase. Il se manifeste par le survenue d'une hyperglycémie modérée, peu évolutive, chez un sujet jeune et mince. De manière caractéristique, dans la mesure où la mutation se transmet de manière autosomique dominante, cette hyperglycémie modérée est retrouvée dans la famille au niveau de 3 générations successives et chez en moyenne 1 membre sur 2. Les complications sont extrêmement rares dans la mesure où l'hyperglycémie est peu élevée et facile à contrôlée soit par des mesures diététiques, soit par l'association des mesures diététiques d'un sulfamide hypoglycémiant. Il n'y a pas d'aggravation de l'hyperglycémie progressive comme on peut l'observer dans le diabète de type 2.
- Le MODY 3 : il représenterait 25 % des diabètes MODY. Il est secondaire à une mutation au niveau HNF (Hépatocyt Nuclear Factor), en particulier du HNF-1 alpha. Ce diabète se manifeste au moment de la puberté par une hyperglycémie sévère chez un sujet jeune et peut mimer de ce fait un diabète insulino-dépendant. Mais son caractère familial (transmission autosomique dominante) et l'absence d'auto-anticorps anti-pancréas sont des arguments contre le diabète de type 1. Son évolution est variable mais il peut être à l'origine de complications et nécessite le plus souvent une insulinothérapie.
- Les autres diabètes MODY sont moins fréquents. Il s'agit du MODY 1 (mutation au niveau HNF-4 alpha), du MODY 4 (mutation au niveau de l'IPF-1 : Insulin Promoter Factor) et du diabète MODY 5 (mutation HNF-1 bêta). A nouveau, on évoquera ce diagnostic devant l'existence d'un diabète chez une personne de moins de 25 ans ayant une forte hérédité familiale. En cas de doute, on pourra demander un génotypage.

22.4.1.2 le diabète mitochondrial

Il s'agit d'un diabète monogénétique secondaire à une mutation de l'ADN mitochondrial en position 32-43. Dans la mesure où l'ADN mitochondrial est exclusivement transmis par la mère, ce diabète est typiquement de transmission maternelle. Il touche donc dans la famille des hommes ou des femmes mais n'est transmis que par les femmes.

Les maladies mitochondriales peuvent être à l'origine d'atteinte de différents organes par un déficit enzymatique de la chaîne respiratoire mitochondriale. En raison de la variabilité de la répartition et du pourcentage des mitochondries portant la mutation d'un organe à l'autre et d'un membre de la famille à l'autre, l'expression phénotypique sera extrêmement variée :

- le syndrome MELAS (Myoclonie, Encéphalopathie, Acidose lactique, Stroke). Il s'agit d'un syndrome pédiatrique mortel.
- diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant caractérisé par une insulino-résistance liée à une atteinte musculaire par la maladie. On sera frappé par l'existence de l'hérédité maternelle et l'association chez le patient atteint ou dans les autres membres de la famille d'atteintes tissulaires très évocatrices : dystrophies musculaires, rétinopathie dégénérative (différente de la rétinopathie diabétique), pseudo-accidents vasculaires cérébraux et *surtout surdité neuro-sensorielle* (associée dans 90 % des cas au diabète). La mutation caractéristique est le remplacement d'une alanine par une glycine en position 3 243 du gène de l'ARN de transfert de la leucine (ARNt^{leu}). L'intérêt de la recherche de cette mutation est d'ordre pronostique pour les patientes et pour la descendance des femmes malades. Le traitement du diabète est extrêmement variable, dépendant de la présentation clinique, et pourra donc comporter des anti-diabétiques oraux et/ou de l'insuline.

22.4.2 Autres diabètes secondaires

22.4.2.1 Les diabètes secondaires à une endocrinopathie

Le diabète secondaire à une endocrinopathie le plus fréquent à retenir est le diabète secondaire à une hyperthyroïdie dans le cadre de la thyrotoxicose. On se trouve alors en présence de signes caractéristiques : tachycardie, amaigrissement avec fonte musculaire proximale, nervosité, hyperthermie, tremblements des extrémités, etc. Devant un tel tableau, il est justifié de demander un dosage de TSH qui sera effondré.

On peut observer un diabète associé à un phéochromocytome, à un syndrome de Cushing, une acromégalie, à une maladie de Conn. Ces maladies ne sont jamais recherchées de manière systématique devant la découverte d'un diabète. On évoquera ces diagnostics uniquement en présence de leur sémiologie caractéristique

22.4.2.2 Diabète médicamenteux

Le plus fréquent est le diabète secondaire à la corticothérapie. Il peut s'agir soit d'une hyperglycémie aiguë succédant à l'injection intraveineuse ou intra-articulaire sous corticoïdes, soit la survenue d'un diabète au long cours au cours d'une corticothérapie chronique. Le mécanisme essentiel en est une hyperproduction hépatique de glucose puis la survenue d'une insulino-résistance liée à une prise de poids de caractère androïde. Le traitement ressemble à celui du diabète de type 2, mais il y a souvent des contre-indications aux anti-diabétiques oraux liées à la présence de maladie ayant motivée la corticothérapie. Les mesures diététiques et l'activité physique ont une part très importante dans le traitement. On sera tout de même souvent obligé d'avoir recours à l'insulinothérapie

qui comportera 1 injection d'insuline rapide avant chaque repas. L'adjonction d'insuline lente est beaucoup plus rare car la glycémie au réveil dans cette forme de diabète est souvent normale. On observe surtout des hyperglycémies postprandiales majeures.

Diabète secondaire au traitement par anti-protéase : il s'agit d'une hyperglycémie liée à l'existence d'une insulino-résistance musculaire associée à une lipo-atrophie. Le traitement repose sur la prescription de mesures diététiques, de l'activité physique, et/ou d'anti-diabétiques oraux, et/ou de l'insuline en fonction du contexte.

22.4.2.3 Diabète hémochromatosique

L'hémochromatose primitive est une maladie autosomique récessive secondaire à une mutation du gène HFE, la mutation la plus fréquente est la mutation Cystéine 282 Tyrosine. Cette maladie est caractérisée par une hyper absorption intestinale de fer aboutissant progressivement à une surcharge multi-viscérale. Les premiers symptômes surviennent en règle vers l'âge de 40 ans chez l'homme et de 50 ans chez la femme et sont souvent peu spécifiques : asthénie, arthralgies, impuissance, etc. On peut observer dans le cadre de cette maladie des arthropathies, une cirrhose, une insuffisance gonadotrope, une cardiomyopathie, une mélanodermie.

55 % des patients ayant des signes cliniques sont diabétiques. Ce diabète est essentiellement lié à l'existence d'une cirrhose. En l'absence de cirrhose, il est beaucoup plus rare (20 %).

Il est donc justifié de rechercher une hémochromatose chez un patient présentant un diabète de type 2 sans surpoids, en présence d'une hépatopathie, en particulier cirrhotique.

Le diagnostic repose sur le dosage de la saturation de la transferrine : si elle est supérieure à 50 % chez la femme et 60 % chez l'homme, le diagnostic est évoqué. Il peut être confirmé par la biopsie hépatique qui dosera la concentration hépatique en fer, mais il convient de discuter le bénéfice/risque de cet examen. L'étude des mutations du gène HFE, si elle est simple, se heurte à 2 problèmes : son manque de sensibilité (30 % de faux négatifs) et inversement 30 % de sujets porteurs de mutation n'ont pas d'atteinte organique.

Le dosage de la ferritinémie permet uniquement de quantifier la surcharge en fer et de suivre l'efficacité du traitement reposant sur des saignées.

22.4.2.4 Diabète secondaire à une pancréatite chronique calcifiante

Le diagnostic est évident : sujets de plus de 40 ans, dénutri, avec des antécédents d'alcoolisme chronique et des antécédents connus de poussée de pancréatite. Le diabète est associé à la présence d'une insuffisance pancréatite externe avec stéatorrhée et parfois malabsorption. Les calcifications sont visibles sur le cliché d'ASP ou bien sur un scanner.

22.4.2.5 Diabète secondaire à un cancer du pancréas

La symptomatologie de celui-ci sera au premier plan : altération de l'état général majeure, douleurs abdominales, ictère, syndrome inflammatoire biologique. On ne le recherchera que dans ce contexte. Il est hors de question d'effectuer un scanner pancréatique en présence d'un diabète de type 2 typique asymptomatique.

22.4.3 Le diabète dit de type 3, ou de type 1B ou « africain »

Les patients d'origine africaine peuvent présenter un véritable diabète de type 1 ou de type 2 typique. Mais à côté de ces diabètes, il existe une forme différente appelée diabète de type 3 ou de type 1B. Elle se manifeste plus fréquemment chez l'homme, autour de la quarantaine. Elle se présente au départ comme un diabète de type 1 avec amaigrissement et acétone chez un sujet non obèse. Une insulinothérapie est initialement instituée puis on observe des phases de rémission de ce diabète plus ou moins prolongées où l'insulinothérapie est remplacée par un traitement par voie orale, voire l'absence de traitement. On observe avec le temps plusieurs rechutes avec à nouveau insulino-réquerance et amaigrissement. Ces rechutes seraient favorisées par la prise de poids. Le dosage des auto-anticorps anti-pancréas est négatif et il y a rarement l'association à une dyslipidémie comme dans le diabète de type 2. En revanche, l'association à une hypertension artérielle n'est pas rare.

22.5 Le diabète gestationnel

22.5.1 Définition

On appelle « diabète gestationnel » tout diabète découvert au cours d'une grossesse. Il s'agit le plus souvent d'une augmentation de la glycémie apparaissant à partir de 26 SA, en présence d'une insulino-résistance liée à la sécrétion de l'hormone lactogène et de l'hormone de croissance placentaire.

22.5.2 Diagnostic positif

le diabète doit être systématiquement recherché :

- dès la première consultation et à nouveau à 26 SA si la femme présente des facteurs de risque de diabète gestationnel à savoir : une obésité (BMI > 28), des antécédents familiaux de diabète de type 2, des antécédents personnels de diabète gestationnel ou d'hyperglycémie sous pilule œstro-progestative, des antécédents personnels de macrosomie, une hypertension artérielle, des antécédents personnels de pré-éclampsie.
- à 28 SA si : prise de poids excessive au cours de la grossesse, âge > 35 ans.

Le dépistage se fait sur un test oral au glucose dit « test O'Sullivan » : absorption de 50 g de glucose puis mesure de la glycémie à 1h

22.5.3 Complications

Le risque principal du diabète gestationnel est la macrosomie fœtale, définie par un poids de naissance $> 90^{\text{ème}}$ percentile pour le terme. Le risque associé à la macrosomie est un traumatisme obstétrical (dystocie des épaules, fracture de la clavicule, paralysie du plexus brachial pas toujours réversible). En cas de suspicion de macrosomie à l'échographie, une césarienne est encore souvent indiquée.

Autres risques : hypoglycémie, hypocalcémie, polyglobulie, hyperbilirubinémie, cardiomyopathie hypertrophique.

22.5.4 Traitement

- Le traitement repose sur le régime diététique : 1 500 à 2 000 kcal/j avec un apport de 150 à 200 g de glucides. Cet apport doit être fractionné en 3 repas et 3 collations. Les aliments à très fort index glycémique comme les boissons sucrées, la confiture, le sucre... doivent être supprimés tandis que les aliments à index glycémique fort comme le pain ou la semoule doivent être limités.
- L'auto-surveillance glycémique à l'aide d'un lecteur avant chaque repas et 2h après le début de chaque repas. L'objectif est d'obtenir une glycémie préprandiale < 0.90 g/l et une glycémie postprandiale < 1.20 g/l.
- En cas d'échec d'insuffisance du traitement diététique pour obtenir cet objectif glycémique, une insulinothérapie sera instituée surtout s'il existe un facteur de risque maternel (voir ci-dessus). Elle consistera le plus souvent en 1 injection d'insuline rapide avant chaque repas ou avant le repas responsable de l'hyperglycémie postprandiale ou parfois, on utilisera des mélanges contenant une insuline lente et une insuline rapide.

Remarque : comme on le voit ici, l'objectif thérapeutique chez la femme enceinte est d'obtenir la normoglycémie, tandis que l'objectif thérapeutique habituel chez les patients diabétiques de type 2 est d'obtenir une HbA1C < 6.5 %, ce qui est un peu au dessus de la normoglycémie. La raison en est que dans le cas du diabète gestationnel, ce n'est non pas la patiente qu'il s'agit de protéger des complications du diabète puisque celles-ci surviennent sur le long terme, mais le fœtus qu'il s'agit de protéger de la macrosomie. Pour atteindre cet objectif fœtal, la normoglycémie est requise.

Surveillance du traitement : une consultation avec un diabétologue est requise tous les 15 jours : mesure du poids, de la TA, bandelette urinaire à la recherche d'une albuminurie ou de nitrites ; examen du carnet glycémique, correction des mesures diététiques et si besoin, adaptation des doses d'insuline.

22.5.5 Cas particuliers

- diabète préexistant à la grossesse : la grossesse doit alors être programmée puisqu'il faut obtenir une glycémie la plus proche de la normale au moment de la conception. L'équilibre du diabète doit être parfait avant l'arrêt de la contraception. En cas de diabète de type 2, les hy-

poglycémiantes doivent être arrêtés et une insulinothérapie sera instituée. L'équilibre glycémique doit être parfait tout au long de la grossesse (HbA1C normale). L'insulinothérapie sera intensifiée si nécessaire. Le risque d'un mauvais équilibre du diabète tout au long de la grossesse est : la survenue d'un avortement ou de malformations, la survenue d'une macrosomie, d'une hypoxie tissulaire, un retard de la maturation pulmonaire, une hypertrophie cardiaque. Au moment de l'accouchement, l'hyperglycémie maternelle majore le risque d'hypoglycémie insulinique sévère du nouveau-né. Une consultation en Diabétologie tous les 15 jours sera nécessaire. La grossesse augmente le risque d'acidocétose chez la patiente atteinte d'un diabète de type 1. Le risque de pré-éclampsie avec HTA et protéinurie est plus élevé chez les diabétiques de type 2 obèses et chez les diabétiques de type 1 ayant une micro-angiopathie.

- diabète préexistant à la grossesse mais ignoré : il s'agit en général d'un diabète de type 2 asymptomatique qui n'était pas connu. Dans ce cas, une hyperglycémie a pu exister au moment de la conception et de l'organogenèse et c'est dans ce cas que l'on rencontre un risque élevé de fausse couche et de malformations.

Chapitre 23

Complications chroniques du diabète sucré (232)

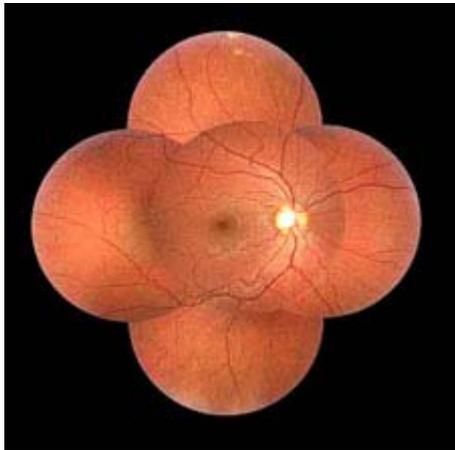
Auteurs : F. Duron, A. Heurtier 2006

Elles ne sont pas fatales mais secondaires à une hyperglycémie chronique durant des années (de 5 à 15 ans). On distingue les complications liées à la microangiopathie (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et celles liées à la macroangiopathie (cardio-vasculaires).

23.1 Les complications de la microangiopathie

Elles sont secondaires uniquement à l'hyperglycémie chronique. Elles concernent donc aussi bien les diabétiques de type 1 que de type 2. Un point d'HbA1c en moins permet de diminuer le risque relatif d'apparition ou d'aggravation de ces complications de 30 %.

23.1.1 La rétinopathie diabétique



fond d'œil normal



rétinopathie diabétique pré-proliférante avec hémorragies et exsudats

La rétinopathie diabétique doit être dépistée tous les ans par un fond d'œil

La rétinopathie est la localisation rétinienne de la microangiopathie. Sa fréquence s'accroît avec l'augmentation de l'espérance de vie des diabétiques. Elle est retrouvée dans 50 % des cas après 15 ans d'évolution et plus de 75 % des cas après 20 ans. Le facteur de risque essentiel est la durée d'évolution du diabète.

Le diabète est en France la première cause de cécité, 6000 personnes environ devenant aveugles chaque année. Ce grand nombre de cécités doit pouvoir être diminué grâce à la prévention, au dépistage et au traitement de cette rétinopathie.

La rétinopathie est la conséquence d'une hyperglycémie chronique.

L'hypertension artérielle est un facteur aggravant majeur de la rétinopathie diabétique.

Diagnostic : la rétinopathie diabétique se développe à bas bruit sans que le malade ne perçoive pendant longtemps aucun symptôme. La baisse de l'acuité visuelle témoigne donc de lésions très avancées qu'il ne saurait être question d'attendre. Il est donc essentiel que tout patient diabétique ait un examen systématique annuel du fond d'œil.

L'aspect ophtalmoscopique est très polymorphe :

- *Les microanévrismes* sont de petits points rouge sombre prédominant au pôle postérieur, appendus aux capillaires. Leur petite taille explique qu'ils ne soient souvent bien vus qu'en angiographie.
- *Les exsudats profonds* forment des plages à contours irréguliers.
- *Les hémorragies* de forme variable prédominent comme les signes précédents au niveau du pôle postérieur.
- *Les nodules dysoriques ou nodules cotonneux* sont superficiels, formés par l'accumulation de matériel axoplasmique au niveau de la couche des fibres optiques en bordure des fibres ischiémiques.

- La zone de rétine ischémisée libère des facteurs de croissance responsables de la **néo-vascularisation (rétinopathie proliférante)** faite de vaisseaux intra rétiniens ou pré rétiniens de structure anormale et très fragiles qui vont entraîner l'apparition d'hémorragies intra-vitréennes et de décollement de rétine.

Il existe de nombreuses classifications de la rétinopathie diabétique. La plus employée figure dans le tableau suivant. Elle distingue la rétinopathie non proliférante de la rétinopathie proliférante :

RETINOPATHIE NON PROLIFERANTE
« Background retinopathy » ou rétinopathie du fond
<ul style="list-style-type: none"> — microanévrismes — exsudats durs — hémorragies intrarétiniennes — œdème maculaire
Rétinopathie préproliférante
<ul style="list-style-type: none"> — ischémie périphérique — nodules cotonneux — anomalies microvasculaires intra rétiniennes (AMIR) — hémorragies rétiniennes étendues — veines dilatées et irrégulières
RETINOPATHIE PROLIFERANTE
<ul style="list-style-type: none"> — néovascularisation prérétinienne — néovascularisation prépapillaire — hémorragie intra vitrée — prolifération fibrovasculaire — décollement de rétine par traction — néovascularisation irienne — glaucome néovasculaire

On peut aussi proposer la classification simplifiée suivante de la rétinopathie diabétique :

1. Pas de rétinopathie
2. Rétinopathie diabétique non proliférante
3. Rétinopathie pré-proliférante
4. Rétinopathie proliférante
5. Maculopathie

Lorsque le fond d'œil est normal, l'angiographie rétinienne n'est pas systématique.

Evolution : la rétinopathie se développe sur deux modes évolutifs, fréquemment associés : d'une part, l'ischémie, d'autre part, l'œdème.

Les complications de la rétinopathie diabétique sont les suivantes :

- l'œdème maculaire

- l'hémorragie intra-vitréenne
- le décollement de rétine
- la rubéose irienne qui peut se compliquer secondairement d'un glaucome néovasculaire (par fermeture de l'angle).

(A noter une autre complication ophtalmologique fréquente du diabète, indépendante de l'existence d'une rétinopathie : la cataracte).

Traitement : équilibration du diabète et traitement de l'hypertension artérielle sont les meilleurs traitements préventifs de la rétinopathie diabétique. Lorsqu'il existe une rétinopathie évolutive, ils sont indiqués en complément du traitement ophtalmologique. Cependant, l'amélioration rapide de l'équilibre métabolique peut initialement être responsable d'une aggravation transitoire de la rétinopathie. Il convient donc d'améliorer l'équilibre glycémique de manière progressive (sur au moins deux mois), en cas de suspicion de rétinopathie.

Le traitement par laser a deux indications :

- La photocoagulation pan rétinienne est indiquée lorsqu'il existe une rétinopathie proliférante débutante, avant la survenue d'une prolifération pré-rétinienne responsable d'hémorragies.
- La maculopathie œdémateuse.

23.1.2 La neuropathie diabétique

Les neuropathies diabétiques peuvent être isolées ou associées à la rétinopathie et la glomérulopathie (triopathie « œil - pied - rein »).

L'hyperglycémie chronique est le facteur causal mais il existe des facteurs de susceptibilité aujourd'hui imparfaitement connus : l'**âge**, le **sexe masculin**, la **grande taille**, un **alcoolisme associé**, des facteurs nutritionnels (carences vitaminiques, dénutrition)

Des variations rapides de l'équilibre glycémique, en particulier une amélioration soudaine de la glycémie, peuvent être l'occasion d'une « décompensation » d'une neuropathie. Il s'agit alors souvent de la constitution d'une multi-mononeuropathie aiguë motrice et/ou douloureuse, parfois sévère mais en général d'évolution favorable.

On distingue : 1) les polyneuropathies diabétiques 2) les mononeuropathies et mononeuropathies multiples 3) la neuropathie végétative

23.1.2.1 Les polyneuropathies diabétiques

Elles représentent 80 à 85 % des neuropathies diabétiques. Il s'agit le plus souvent de polyneuropathies sensitives. Leur topographie est habituellement distale, le plus souvent en chaussettes, plus rarement en gants, exceptionnellement thoraco-abdominale.

Sémiologie : douleurs volontiers exacerbées la nuit, parfois intolérables avec sensation d'écrasement ou de brûlures, continues ou fulgurantes, paresthésies et dysesthésies (fourmillements, démangeaisons, sensation de froid ou de chaud, ...).

L'examen neurologique trouve : une abolition des réflexes achilléens et parfois rotuliens associée à une hypoesthésie à tous les modes : altération de la sensibilité profonde avec diminution de la

sensibilité vibratoire au diapason (de valeur avant 65 ans) et trouble du sens de position segmentaire des orteils, des troubles de la sensibilité superficielle tactile, thermique et douloureuse, l'insensibilité à la douleur pouvant paradoxalement s'associer à une hyperpathie au tact, voire même au simple frottement des draps.

L'électromyogramme de la neuropathie diabétique révèle un profil typique de polynévrite sensitive. **C'est un examen le plus souvent inutile** pour le diagnostic et la surveillance de la neuropathie diabétique. Son indication relève donc du spécialiste.

Le traitement de la neuropathie douloureuse est symptomatique. Il repose sur :

1. équilibration aussi bonne que possible du diabète
2. utilisation d'antalgiques simples (Paracétamol, acide salicylique, anti-inflammatoires non stéroïdiens)
3. utilisation d'antidépresseurs tricycliques en commençant par une posologie de 10 à 25 mg par jour jusqu'à 50 à 100 mg par jour, et la dose utile est à poursuivre pendant au moins 3 semaines avant de conclure à une inefficacité du traitement.
4. les antidépresseurs non tricycliques type fluoxétine (PROZAC).
5. les anti-convulsivants type TEGRETOL, DIHYDAN et surtout RIVOTRIL ou NEURONTIN à posologie progressivement croissante

Le pied diabétique

Une complication fréquente de la neuropathie sensitive est « le pied diabétique ».

Le pied du patient diabétique devient pathologique s'il est à risque de présenter une plaie chronique (> 2 mois). Ce risque apparaît en présence d'une neuropathie périphérique. Il est aggravé par la présence d'une artérite des membres inférieurs.

On grade de la manière suivante le risque podologique :

Grade 0 : pas de neuropathie

Grade 1 : neuropathie

Grade 2 : neuropathie + déformations du pied ou + artérite

Grade 3 : antécédent d'ulcération, ou pied de Charcot

Mécanismes

La neuropathie va entraîner une hypoesthésie à tous les modes, symétrique, distale, en chaussettes. L'hypoesthésie thermo-algique supprime le symptôme d'alerte qu'est la douleur, et qui assure habituellement la protection du pied contre les ampoules, les durillons, les ongles mal taillés, les brûlures, etc. Sur un pied neuropathique insensible, toutes ces causes deviennent des portes d'entrée à des plaies chroniques. La neuropathie est ainsi responsable d'un retard majeur aux soins de ces plaies, mais aussi à des difficultés de compliance au traitement (en l'absence de douleur on ne comprend pas la nécessité de ne pas remettre les chaussures blessantes, de ne plus appuyer, de faire des soins quotidiens, etc).

L'atteinte de la sensibilité profonde va favoriser les troubles statiques et les déformations caractéristiques du pied diabétique : pieds creux, orteils en griffe. Elle est à l'origine d'appuis anormaux, sources de durillons et de callosités.

Associée à la neuropathie végétative, la neuropathie périphérique est responsable d'une sécheresse cutanée anormale favorisant la formation d'hyperkératose au niveau des points d'appui : les 5 têtes métatarsiennes, la styloïde du 5^{ème} métatars et le talons. Cette hyperkératose va être à l'origine au niveau des têtes métatarsiennes de maux perforants plantaires, et au niveau du talon de fissures creusantes.

Le mal perforant plantaire est une complication de hyperkératose liée à la neuropathie (voir les images). Cette hyperkératose prend la forme de durillons sous les points d'appui plantaires (têtes des métatarsiens). Ces durillons finissent par former l'équivalent d'une pierre dure, blessant le tissu sous cutané, provoquant la formation d'une petite poche hydrique. Le liquide sous tension lors de l'appui dissèque les tissus, formant une véritable chambre de décollement. L'hyperkératose sèche, se fendille, ouvrant la voie à la surinfection avec constitution d'un véritable abcès sous cutané qui peut fuser vers l'os ou les parties molles ou s'ouvrir à la peau, formant le classique mal perforant entouré de sa couronne d'hyperkératose. Le mal perforant n'est donc ni plus ni moins qu'un « durillon qui a mal tourné »

Le pied neuropathique se caractérise ainsi par

- une chaleur relative
- des pouls parfois bondissants
- une peau épaisse et sèche avec hyperkératose au niveau des 7 points d'appui.
- des réflexes (achilléens, voire rotuliens) abolis
- une diminution de la perception vibratoire (avec un indice inférieur à 4 au diapason gradué) de valeur au-dessous de 65 ans, et des troubles du sens de position segmentaire des orteils
- une diminution de la perception du chaud et du froid
- un défaut de perception de la douleur recherché en dehors des zones d'hyperkératose, en particulier au niveau de la pulpe des orteils, des têtes métatarsiennes et de la cambrure de la plante, de façon comparative à la sensibilité au niveau de la jambe. La diminution de la perception du tact et de la pression peut être dépistée à l'aide d'un mono-filament de Nylon (moyen le plus sensible pour dépister un pied diabétique à risque podologique) ou à défaut à l'aide d'une aiguille.

[A l'opposé, *le pied purement ischémique* (artérite des membres inférieurs) se caractérise par

- des pouls distaux (pédieux et tibiaux postérieurs) abolis ou faibles
- une peau fine, fragile, glabre
- une hyperonychie avec des ongles épais susceptibles de blesser le lit de l'ongle sous-jacent
- une froideur relative du pied]

Traitement

- Mise en décharge absolue de la plaie : arrêt de travail, chaussure de décharge (magasin spécialisé), fauteuil roulant, etc
- Equilibration du diabète
- Débridement de l'hyperkératose (en l'absence d'artérite)
- Pansement quotidien
- Antibiothérapie si aspect septique (Augmentin® ou Pyostacine®). Si infection sévère, associer un aminoside. Puis adaptation à l'antibiogramme.
- Hypocoagulation préventive si décubitus
- Si artérite sévère : pontage artériel ou angioplastie
- Si ostéomyélite : geste de résection limité au foyer septique



Le dépistage de la neuropathie diabétique doit être clinique et annuel. Ici à l'aide d'un monofilament



Orteils en griffes : déformations due à la neuropathie diabétique



Arthropathie



Mal perforant plantaire

23.1.2.2 Les mononeuropathies et les mononeuropathies multiples

Elles ne représentent que **10 à 15 %** des neuropathies diabétiques : leur début est brutal. Ces mononeuropathies se traduisent essentiellement par des signes moteurs déficitaires, ou des douleurs :

cruralgie, **compression du médian dans le canal carpien, nerfs oculomoteurs (III non intrinsèque, VI, IV).**

Le pronostic des mononeuropathies et des mononeuropathies multiples est bon quelle que soit la nature du traitement, et ce en quelques mois. On se contente en général d'une équilibration parfaite du diabète et d'un traitement symptomatique de la douleur.

23.1.2.3 La neuropathie végétative

Dans ses formes cliniques majeures, elle est presque toujours associée à une neuropathie périphérique et à une microangiopathie rétinienne. Toutefois, des tests paracliniques parasymphatiques et sympathiques permettent de la dépister précocement alors que l'examen neurologique clinique est encore normal.

Elle comporte :

1. *des manifestations cardio-vasculaires et sudorales*

- Dénervation cardiaque avec tachycardie de repos et majoration des fluctuations tensionnelles. Elle se traduit par des anomalies dans la variation de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde, lors de la manœuvre de Valsalva et lors du passage de la position couchée à la position debout.
- L'hypotension orthostatique
- Les troubles vasomoteurs avec peau glacée couverte de sueurs pouvant faire croire à une artérite des membres inférieurs, ou à l'inverse peau rosée, chaude, sèche et parfois pouls « bondissants ».
- L'atteinte sudorale est classique et fréquente dans le diabète : anhydrose ou au contraire crises sudorales profuses qui peuvent donner le change avec une hypoglycémie

2. *Des manifestations uro-génitales*

- L'éjaculation rétrograde.
- L'impuissance : souvent multi-factorielle (fibrose pénienne, neuropathie végétative, artérite, médicaments, psychologie)
- L'atteinte vésicale : le risque majeur est celui de la rétention d'urine, responsable d'une infection avec reflux vésico-urétéral menaçant le haut appareil.

3. *Des manifestations digestives*

- La gastroparésie : troubles digestifs post prandiaux immédiats (sensation de satiété, pesanteur épigastrique, nausées, éructations malodorantes). Parfois gastroparésie diabétique allant jusqu'à l'intolérance digestive avec vomissements ramenant des aliments absorbés plus de 12 heures auparavant.
- La diarrhée : diarrhée hydrique, fécale, indolore, fréquence des selles allant de 10 à 30 selles par jour, impérieuses, survenant souvent après les repas et parfois la nuit, évolution par poussées de quelques jours à quelques semaines.

4. La dysautonomie diabétique peut encore être responsable de : *troubles pupillaires* mais un signe d'Argyll Robertson avec son myosis serré est exceptionnel, *troubles trophiques* dominés par l'ostéopathie diabétique (pied de Charcot), *déficits endocriniens*, notamment

d'un hypo-réninisme hypo-aldostéronisme parfois responsable d'une hyperkaliémie avec acido tubulaire.

23.1.3 La néphropathie diabétique

23.1.3.1 Définition

On entend habituellement par néphropathie diabétique la glomérulopathie diabétique qui fait partie des complications de la microangiopathie, et dont la première manifestation clinique est l'augmentation de l'albuminurie.

Mais les complications rénales du diabète comportent aussi de manière plus secondaire, les infections du bas et du haut appareil, ainsi que la néphropathie tubulaire liée aux produits de contraste.

23.1.3.2 La glomérulopathie diabétique

Epidémiologie

La prévalence de la glomérulopathie diabétique est de 30 % dans le diabète de type 1 après 35 ans d'évolution. Dans le diabète de type 2, cette prévalence fait l'objet d'un débat, mais elle est probablement du même ordre que dans le diabète de type 1.

En France, la prévalence des diabétiques parmi les hémodialysés est évaluée à au moins 20 %, dont 2/3 de diabétiques de type 2.

Mécanismes

Le facteur de risque principal de la glomérulopathie diabétique est le mauvais équilibre chronique de la glycémie. Mais il existe des facteurs génétiques prédisposant ou protecteurs qui font que tous les diabétiques mal équilibrés développeront la rétinopathie, mais pas systématiquement la glomérulopathie. L'hypertension artérielle est un facteur aggravant mais non causal.

Localement l'hyperglycémie chronique entraîne par des mécanismes encore à l'étude un épaissement de la matrice extra-cellulaire avec accumulation de dépôts mésangiaux, un épaissement de la membrane basale glomérulaire, de dépôts hyalins artériolaires et une fibrose interstitielle avec dégénérescence tubulaire. En résumé on parle de glomérulo-hyalinosclérose nodulaire, dont l'aspect ultime et typique est le glomérule en « pain à cacheter » de Klimmestiel et Wilson.

Des facteurs de croissance locaux comme le Fibroblast Growth Factor (FGF) ou le Transforming Growth Factor (TGF) ou le Vascular Epidermal Growth Factor (VEGF) favoriseraient la glomérulosclérose.

Histoire de la maladie, symptômes

Stade I : néphropathie fonctionnelle

- pas de lésions histologiques
- augmentation de la taille des reins et du volume glomérulaire
- augmentation de la filtration glomérulaire de 20 à 40 %
- pas de signes cliniques : pression artérielle normale (sauf si autre cause ou HTA es-

sentielle préexistante)

- albuminurie normale ($< 20 \mu\text{g}/\text{min}$ ou $30 \text{ mg}/24\text{h}$, soit environ $20 \text{ mg}/\text{l}$)

Stade II : lésions rénales histologiques sans traduction clinique

Stade III : néphropathie insciapiens

- augmentation de la filtration glomérulaire
- augmentation de l'albuminurie $> 20 \mu\text{g}/\text{min}$ (ou $30 \text{ mg}/24\text{h}$) (croissance annuelle de 20 à 50 %)
- augmentation annuelle de la pression artérielle de 3 à 4 mmHg (micro HTA)

Stade IV : néphropathie clinique

- albuminurie $> 300 \text{ mg}/24\text{h}$ (protéinurie $> 500 \text{ mg}/24\text{h}$)
- lésions histologiques : dépôts mésangiaux, hyalinose artériolaire
- diminution progressive de la filtration glomérulaire
- hypertension artérielle ($> 140/90 \text{ mmHg}$)

Stade V : insuffisance rénale terminale

- obstructions glomérulaires
- filtration glomérulaire $< 10 \text{ ml}/\text{min}$
- HTA volodépendante

Examen clinique

Aux premiers stades (I à III), il n'y a pas de signes cliniques. Au stade III le diagnostic repose sur la découverte d'une microalbuminurie élevée tandis que la TA est encore normale. Au stade de la néphropathie clinique apparaît une hypertension artérielle franche ($> 140/90 \text{ mmHg}$) qui s'aggrave progressivement. Devant une protéinurie, l'apparition de cette HTA est très en faveur d'une glomérulopathie diabétique. Elle en est la conséquence (sauf dans le diabète de type 2 où préexiste souvent une HTA essentielle) et elle l'aggrave.

Lorsque la protéinurie est importante, il peut apparaître des œdèmes des membres inférieurs, qui peuvent éventuellement rentrer dans le cadre d'un syndrome néphrotique.

Examens complémentaires

Le bilan annuel du patient diabétique doit comporter un dosage de la microalbuminurie sur échantillon. Si celle-ci est positive, on demande un dosage de microalbuminurie sur 24h. Si la microalbuminurie est $> 300 \text{ mg}/\text{l}$, on demande directement un dosage de la protéinurie des 24h. Le bilan annuel doit aussi comporter une mesure de la créatininémie qui permet un calcul approximatif de la clearance par la formule de Cockcroft

La microalbuminurie

Est normalement $< 20 \text{ mg}/\text{l}$. En cas d'anomalie il convient de demander une mesure sur 24h. On évoque le diagnostic de néphropathie diabétique lorsque la microalbuminurie est $> 30 \text{ mg}/24\text{h}$ (ou $20 \mu\text{g}/\text{min}$).

Cette mesure sera répétée 2 fois sur 6 mois pour confirmer le diagnostic.

Elle peut être faussement positive en cas de 1) déséquilibre aigu du diabète 2) infection urinaire 3) activité physique intense 4) poussée d'insuffisance cardiaque.

On vérifiera à la BU l'absence de nitrites, de leucocyturie ou d'hématurie

L'association d'une microalbuminurie élevée, confirmée, isolée, à une rétinopathie diabétique est très en faveur d'une néphropathie d'origine diabétique. Mais dans 30 % des cas la

rétinopathie peut être absente ou minime. Il convient dans ce cas de rechercher une autre étiologie (obstacle sur les voies urinaires, infection, médicaments...).

Lorsque l'albuminurie dépasse 300 mg/j, on suit l'évolution de la néphropathie sur une mesure de la protéinurie des 24h.

La clearance de la créatinine

Est augmentée (jusqu'à 200 ml/mn) aux stades I et II (hyperfiltration glomérulaire), puis commence à décroître au stade de néphropathie insipiens. L'insuffisance rénale apparaît au stade de néphropathie clinique et la filtration peut décroître progressivement de 10 ml/min par an en l'absence de traitement (dialyse en 7 à 10 ans).

L'imagerie

Ne fait pas partie du bilan annuel. Une échographie rénale et prostatique sera demandée uniquement en cas de doute devant une anomalie du sédiment urinaire ou une insuffisance rénale. Elle peut retrouver typiquement aux stades I et II deux gros reins symétriques (hyperfiltration), puis la taille des reins va progressivement décroître en même temps que progresse l'insuffisance rénale.

L'échographie permet d'éliminer un obstacle (adénome prostatique chez le diabétique de type 2 âgé), d'évoquer une pyélonéphrite chronique devant deux petits reins irréguliers, ou une sténose de l'artère rénale en cas d'asymétrie de taille.

Diagnostic de certitude

Le diagnostic de néphropathie diabétique est certain en cas de :

- Diabète ancien (> 5 ans) (mais difficile à dater dans le type 2)
- Protéinurie croissante succédant à une microalbuminurie croissante
- Absence d'hématurie et de leucocyturie
- Diminution progressive de la filtration glomérulaire de 10 ml/min chaque année en l'absence de traitement
- Présence d'une rétinopathie
- Présence d'une HTA au stade de protéinurie

C'est seulement lorsque ces différentes conditions ne sont pas remplies, et en l'absence d'autres causes évidentes à une anomalie rénale (obstacle, infection, iode, médicaments, sténose de l'artère rénale....) qu'une ponction biopsie rénale pourra être demandée. Elle sera par exemple discutée en l'absence d'autres étiologies en cas d'insuffisance rénale aiguë, d'une diminution rapide de la clearance ou d'une augmentation rapide de la protéinurie, ou d'une atypie en l'absence de rétinopathie.

Diagnostic différentiel

Autres glomérulopathies : membraneuses, à IgA, post-streptococciques

Autres néphropathies :

- Néphroangiosclérose : très fréquente dans le diabète de type 2 qui présente une HTA essentielle, elle peut être isolée ou associée à la glomérulopathie diabétique
- Interstitielle chronique : obstacle, prostatite chronique, médicaments
- Sténose bilatérale de l'artère rénale : HTA d'aggravation brutale, augmentation importante de la créatininémie sous IEC.

Complications

La survenue de la néphropathie diabétique est un véritable tournant évolutif de la maladie.

En effet elle favorise l'apparition de complications cardio-vasculaires sévères, dont le patient risque de décéder avant l'arrivée en dialyse :

Elle multiplie le risque cardio-vasculaire du diabétique de type 1 par 10, et celui du diabétique de type 2 par 3. Elle entraîne souvent une véritable angiopathie maligne associant microangiopathie sévère, athérosclérose accélérée, avec infarctus du myocarde et artérite des membres inférieurs.

A noter que l'apparition d'une simple microalbuminurie (sans protéinurie ni insuffisance rénale) chez le diabétique de type 2 n'est pas univoque : c'est surtout un marqueur de risque cardio-vasculaire, et à un moindre degré un marqueur d'évolution néphrologique. Chez le diabétique de type 1 par contre, l'apparition d'une microalbuminurie est toujours un marqueur d'évolution rénale.

Les autres complications au stade IV sont celles de l'insuffisance rénale chronique. L'évolution en l'absence de traitement se fait en 7 à 10 ans vers l'hémodialyse.

Le patient diabétique est par ailleurs à risque de néphropathie tubulo-interstitielle due aux produits de contraste iodés. Ce risque est augmenté en cas d'insuffisance rénale.

Traitement

- a. Au stade de néphropathie incipiens
 - Equilibre parfait du diabète (HbA1c < 7 % dans le type 1 et < 6.5 % dans le type 2)
 - Objectif TA < 130/80 (voire 125/75 pour certains)
 - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) en 1^{ère} intention dans le diabète de type 1, IEC ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA2) dans le diabète de type 2, à dose maximale tolérée, même en l'absence d'HTA (ces médicaments ont fait la preuve de leur effet néphroprotecteur indépendamment de leur effet tensionnel)
 - Arrêt du tabac
 - Traitement d'une éventuelle dyslipidémie (Fibrates ou Statines)
- b. Au stade de néphropathie clinique
 - Le plus important est le traitement anti-HTA : recourir à 3 ou 4 médicaments anti-hypertenseurs si nécessaire, pour obtenir une TA \leq 125/75. En première intention on doit prescrire un IEC dans le diabète de type 1 (ou un ARA2 si intolérance), un IEC ou un ARA2 dans le diabète de type 2, puis en 2^{ème} intention un bêtabloquant ou un diurétique.
 - Equilibre acceptable du diabète (HbA1c < 8 %), tenant compte du risque d'hypoglycémie en cas d'insuffisance rénale
 - Régime hypoprotidique
 - Traitement d'une dyslipidémie tenant compte de la clearance de la créatinine
 - Arrêt du tabac
 - Traitement des anomalies induites par l'insuffisance rénale chronique (anémie, hypocalcémie...)
 - Traitement des infections urinaires
- c. Surveillance du traitement et de son efficacité

Tous les 3 à 4 mois :

- clinique : TA, poids, recherche OMI
- biologie : HbA1c, créatinine, ionogramme sanguin, microalbuminurie ou protéinurie sur urines des 24h

Au stade d'insuffisance rénale chronique, rajouter le bilan liée à celle-ci (Hb, calcémie, urée...)

d. Traitement du diabète au stade d'insuffisance rénale chronique

Il doit être réévalué en raison du risque d'hypoglycémie sévère sous sulfamides hypoglycémifiants, et d'acidose lactique sous Metformine.

Les sulfamides les plus puissants ou à demi-vie longue (Daonil®, Diamicron®, Amarrel®) sont à arrêter. On pourra prescrire plus longtemps le Glibénèse® (tant que la clearance est > 30 ml/min) qui est moins puissant, mais risque d'être peu efficace.

La Metformine (Stagid®, Glucophage®) doit être limitée à 850 mg/j lorsque la clearance est < 60 ml/min, et arrêtée en dessous de 30 ml/min.

Les thiazolidinediones (Avandia®, Actos®) ont un métabolisme hépatique, et peuvent être prescrites en cas d'insuffisance rénale.

L'Acarbose (Glucor®) doit être arrêté à moins de 25 ml/min de clearance.

Pour atteindre l'objectif glycémique, la mise à l'insuline sera le plus souvent nécessaire en remplacement du traitement oral. Les doses seront progressivement réduites avec l'avancée de l'insuffisance rénale (risque d'hypoglycémie)

23.1.3.3 les infections urinaires et les infections aiguës du haut appareil

L'infection urinaire est plus fréquente chez les diabétiques mal équilibrés ayant une glycosurie importante ou chez les femmes diabétiques après 50 ans ou encore lorsqu'il existe une vessie neurogène avec résidu post-mictionnel. Elle est volontiers latente et a des conséquences plus graves que chez les non diabétiques.

La pyélonéphrite aiguë typique : compte tenu de la gravité potentielle de la pyélonéphrite aiguë chez le diabétique, l'examen radiologique qui semble aujourd'hui le plus approprié pour apprécier à la fois l'état de la voie excrétrice et l'état du parenchyme rénal est la tomodensitométrie avec injection d'iode suivie de clichés urographiques. La nécrose papillaire est une complication rare mais grave.

23.2 Les complications de la macroangiopathie

23.2.1 Définition

Les complications cardio-vasculaires composent ce que l'on appelle la macroangiopathie diabétique. Par opposition à la microangiopathie qui touche la micro-circulation, on désigne sous le terme de macroangiopathie diabétique, l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200 μm .

23.2.2 Epidémiologie

L'athérosclérose, au premier rang desquels l'ischémie coronarienne, est devenue la principale cause de décès des diabétiques, bien avant les comas métaboliques et les complications infectieuses.

Lorsqu'on prend en compte les facteurs de risque cardio-vasculaire (FCV) classiques tels que l'âge, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le tabagisme, le diabète entraîne, à autres facteurs de risque comparables, un risque relatif de complications cardio-vasculaires de 2 à 3 chez l'homme, et encore plus important de 4 à 5 chez la femme. En effet, en matière d'athérosclérose, la femme diabétique perd son avantage naturel sur l'homme avec un sexe ratio hommes diabétiques / femmes diabétiques entre 1 et 2, alors qu'il se situe dans la population non diabétique de moins de 50 ans entre 5 et 10

23.2.3 Mécanismes

Contrairement aux complications de la microangiopathie (rétinopathie, néphropathie) dont seule l'hyperglycémie est à l'origine, cette dernière intervient dans la survenue des complications cardio-vasculaires en potentialisant les autres facteurs de risque d'athérosclérose ou en aggravant l'athérome constitué (complications thrombotiques de l'athérosclérose, accélération du vieillissement de la paroi artérielle notamment). Cependant le risque de macroangiopathie augmente avec le degré d'hyperglycémie chronique. Ainsi, à chaque point supplémentaire d'HbA1c correspond environ une augmentation de 12 % du risque d'infarctus du myocarde.

La macroangiopathie diabétique associe deux maladies artérielles distinctes :

- d'une part, l'athérosclérose qui semble histologiquement identique à l'athérosclérose du non diabétique
- d'autre part, l'artériosclérose, caractérisée par une prolifération endothéliale et une dégénérescence de la média aboutissant à la médiacalcosé.

Ce second mécanisme explique probablement que la localisation de l'effet délétère du diabète sur les grosses artères ait un caractère particulier. Ainsi, alors que l'hypertension artérielle est un facteur de risque majeur pour les accidents vasculaires cérébraux et l'insuffisance coronaire, que l'hypercholestérolémie est responsable principalement d'atteinte coronarienne et de lésions aortiques, et que le tabac favorise l'insuffisance coronaire et l'artérite des membres inférieurs, le diabète, lui, entraîne un risque relatif d'athérosclérose hiérarchisé : de 1,5 à 2 pour les accidents vasculaires cérébraux, de 2 à 4 pour l'insuffisance coronaire, de 5 à 10 pour l'artérite des membres inférieurs.

23.2.4 Histoire de la maladie, symptômes

On distingue **deux « tableaux cliniques »** de diabétiques à haut risque d'athérosclérose :

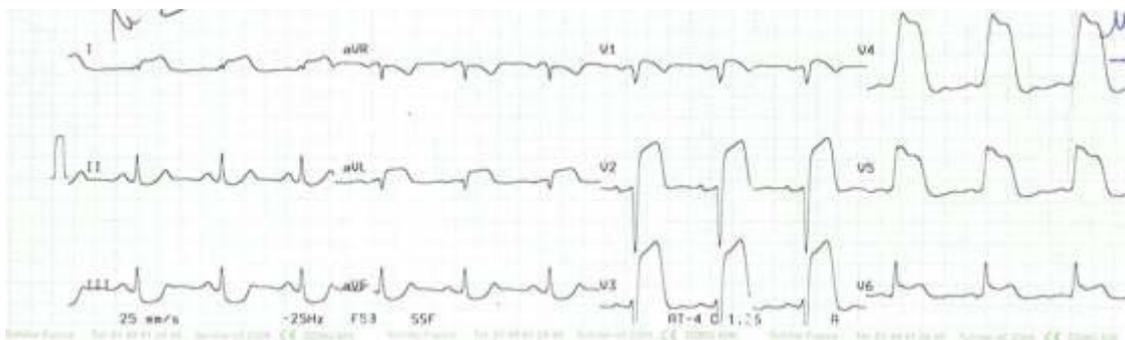
1. le diabète de type 1 ou 2 se compliquant d'une *glomérulopathie diabétique* : lorsque l'albuminurie dépasse 300 mg/24 heures et que la filtration glomérulaire décline, apparaissent une hypertension artérielle, une dyslipidémie, et une tendance thrombogène. L'ensemble de ces facteurs concourt à la constitution d'une véritable angiopathie maligne associant microangiopathie sévère, athérosclérose étendue, artériosclérose accélérée. Ainsi par exemple, le risque de mortalité coronarienne et d'amputation des membres inférieurs est multiplié par 10 pour un diabétique de type 1 ayant une glomérulopathie diabétique, comparé à un diabétique du même âge n'ayant pas d'atteinte rénale.
2. le diabétique de type 2 présentant une obésité de localisation androïde. Ces patients ont une obésité viscérale importante alors que la graisse sous cutanée abdominale est en réalité peu développée, et présentent en général une hypertension artérielle sévère, une dyslipidémie (triglycérides élevés, HDL cholestérol diminué) et ont un risque très élevé d'insuffisance coronaire. Une microalbuminurie isolée supérieure à 30 mg/24 heures à plusieurs reprises sans cause évidente, est considéré chez ces patients comme un marqueur de risque cardio-vasculaire supplémentaire. Sa présence entraîne un risque de mortalité coronarienne multiplié par 3 dans les 10 ans suivants.

Les **complications de l'athérosclérose** ont des particularités cliniques chez le diabétique :

1. *Les accidents vasculaires cérébraux* sont plus rarement hémorragiques chez le diabétique en dépit de l'augmentation de la fréquence de l'hypertension artérielle. Par contre, les micro-infarctus responsables de lacunes semblent plus fréquents chez le diabétique en particulier en cas d'association diabète et hypertension artérielle.
2. *L'ischémie myocardique* est deux à trois fois plus souvent indolore chez le diabétique que chez le non diabétique. L'infarctus du myocarde est ainsi très souvent indolore, mais il faut y penser systématiquement devant la survenue soudaine de symptômes par ailleurs inexplicables :
 - troubles digestifs et parfois douleurs épigastriques
 - dyspnée d'effort
 - asthénie anormale, en particulier à l'effort
 - troubles du rythme cardiaque
 - et parfois simple déséquilibre inexplicé du diabète

- ou baisse brutale de la pression artérielle

Dans tous ces cas, il importe de faire un ECG qui permettra le diagnostic en phase aiguë.



Infarctus dans le territoire antérieur découvert sur l'ECG chez un diabétique de type 2 avec un déséquilibre aiguë du diabète

3. *L'artérite des membres inférieurs* : L'association fréquente à une neuropathie rend l'artérite du diabétique fréquemment indolore. L'absence de claudication intermittente n'élimine donc pas le diagnostic, et une ischémie artérielle sévère peut ne pas entraîner de douleur de décubitus !

Le diagnostic se fait sur l'abolition du pouls tibial postérieur qui doit être recherchée une fois par an chez tout diabétique. L'artérite des membres inférieurs du diabétique est caractérisée par sa topographie : 1 fois sur 3 elle est proximale, 1 fois sur 3 elle est distale, siégeant en dessous du genou, et 1 fois sur 3 globale, proximale et distale. L'abolition du pouls pédieux est moins spécifique, et sa palpation n'élimine pas l'existence d'une artérite sévère des axes jambiers sus jacents, car une artère au-dessous de la cheville reste souvent perméable.

Parfois l'artérite sera malheureusement révélée par un trouble trophique ischémique du pied (stade IV de Leriche).



23.2.5 Examen clinique

L'examen clinique annuel du patient diabétique doit comporter une prise de tension artérielle, et la palpation des pouls distaux, ainsi que la recherche de souffles carotidiens. La prise de la tension doit se faire en position couchée avec un brassard adapté à la surcharge pondérale. Si la tension artérielle est $> 130/80$, elle doit être reprise à distance et après 10 minutes de repos au calme. Si l'un de ces chiffres est confirmé, un traitement doit être entrepris.

L'ischémie myocardique peut prendre la symptomatologie décrite ci-dessus. En cas d'insuffisance cardiaque, l'examen clinique retrouve des signes de surcharge pulmonaire (crépitations aux bases, voire œdème pulmonaire).

L'artérite se traduit par une abolition du pouls tibial postérieur. Le pied diabétique sévèrement ischémique se présente typiquement avec une peau fine, dépilée, et froide.

23.2.6 Examens complémentaires

- Un ECG de repos doit être effectué tous les ans.
- En cas de symptomatologie très évocatrice d'angor, une coronarographie sera demandée après avis cardiologique. Elle doit être préparée par une hydratation intraveineuse et l'arrêt de la Metformine.
- Chez certains patients à haut risque cardio-vasculaire, on peut proposer un dépistage de l'ischémie coronaire en l'absence de tout symptôme, puisque celle-ci est souvent silencieuse. Ce dépistage est systématique en cas 1) d'artérite des membres inférieurs 2) de néphropathie diabétique. Il n'y a pas de consensus sur les autres indications de ce dépistage. Certains le proposent aux diabétiques de type 1 ayant plus de 15 ou 20 ans de diabète avec rétinopathie, et aux diabétiques de type 2 ayant plus de 55 ou 60 ans avec d'autres FCV. Ce dépistage de l'ischémie coronaire dite « silencieuse » repose sur l'ECG d'effort en l'absence de contre-indication, ou sur la scintigraphie myocardique au thallium/persantine, ou sur l'échographie cardiaque dite « de stress » à la dobutamine. En cas de positivité, une coronarographie est secondairement demandée.
- Un écho-doppler artériel des vaisseaux du cou ou des membres inférieurs ne doit pas être prescrit systématiquement, mais uniquement en cas d'anomalie clinique.
- La recherche de facteurs de risque CV doit être annuelle chez le patient diabétique ne présentant pas de complications : mesure du cholestérol total, du HDL-cholesterol et des triglycérides, calcul ou mesure du LDL-cholesterol, mesure de la microalbuminurie sur un échantillon. En cas d'anomalie, ces mesures seront effectuées tous les 4 mois après mise en route de moyens thérapeutiques.

23.2.7 Pronostic

Les complications CV sont la première cause de mortalité du patient diabétique.

L'infarctus du myocarde est plus grave, et deux fois plus fréquemment mortel chez le diabétique que chez le non-diabétique.

L'insuffisance cardiaque est fréquente.

L'artérite des membres inférieurs est le facteur de risque majeur des amputations du diabétique.

Chapitre 24

Complications métaboliques aiguës du diabète sucré (232)

Auteurs : F. Duron, A. Heurtier 2006

Des complications métaboliques aiguës peuvent émailler l'évolution d'un diabète, quel que soit son type, ou le révéler. Elles sont sévères, peuvent aboutir au coma, être létales, et nécessitent un traitement urgent. L'hospitalisation est indispensable en phase de complication confirmée.

- Certaines sont directement en rapport avec la maladie :
 - Acido cétose
 - Accident hyperosmolaire
- D'autres avec son traitement :
 - Accident hypoglycémique,
 - Acidose lactique.

24.1 Acido cétose diabétique

Son incidence est devenue plus rare depuis que les diabétiques sont mieux éduqués et que la médicalisation des populations s'améliore, mais il s'agit encore d'une complication non exceptionnelle (une cinquantaine de cas pour 10 000 diabétiques dans les populations occidentales), grave et parfois mortelle. Elle s'observe dans 90 % des cas en présence d'un diabète de type 1.

24.1.1 Physiopathologie

- L'hyperglycémie et la production anormale de corps cétoniques résultent de la carence absolue ou relative en insuline. Ce manque d'insuline entraîne :
 1. une augmentation de la production hépatique de glucose et une non utilisation périphérique du glucose par les tissus insulino sensibles.

2. une lipolyse massive qui libère des quantités excessives d'acides gras d'où une synthèse accrue de *corps cétoniques* (acétoacétate et bêtahydroxybutyrate) par le foie. L'ionisation de ces acides cétoniques entraîne l'accumulation d'ions H^+ et une acidose métabolique.
- L'acidose est responsable d'un transfert du potassium du milieu intra vers le milieu extracellulaire, avec hyperkaliémie mais en fait *déplétion potassique globale (fuite urinaire et digestive)*. L'hyperglycémie entraîne une *déshydratation* qui limite encore l'excrétion urinaire des ions H^+ .

24.1.2 Circonstances

24.1.2.1 Carence insulinique absolue

- Première manifestation d'un diabète de type 1 (révélatrice)
- Arrêt de l'insulinothérapie volontaire ou involontaire (panne de pompe à insuline) chez un diabétique de type 1 connu.

24.1.2.2 Carence insulinique relative et/ou excès de production des hormones de contre régulation

- Inadaptation des doses d'insuline en situation de stress (infection, intervention, accouchement etc). Situation fréquente : les troubles digestifs avec difficultés d'alimentation conduisant le diabétique mal informé à diminuer excessivement ou à arrêter l'insuline.
- Absence de passage à l'insuline d'un diabétique de type 2 placé dans ces mêmes situations de stress : l'acidocétose n'est pas réservée au type 1 mais est rare dans le type 2.

Mis à part le cas où elle est inaugurale et révélatrice du diabète de type 1, l'acidocétose résulte donc souvent d'une *erreur thérapeutique, sauf en cas de panne de pompe où le patient peut croire à tort que son insuline diffuse correctement.*

24.1.3 Manifestations cliniques

L'acidocétose diabétique est exceptionnellement brutale. Elle est précédée d'une phase plus ou moins longue de cétose sans acidose (quelques heures) durant laquelle il faut intervenir.

24.1.3.1 La cétose sans acidose

Le diabète n'est pas connu

L'interrogatoire retrouve les signes du syndrome cardinal évoluant depuis plusieurs jours ou semaines. Depuis peu, l'état général s'est altéré, il existe une anorexie, des troubles di-

gestifs (nausées, vomissements) voire des douleurs abdominales pouvant induire en erreur, mais pas encore de déshydratation patente ni de polypnée. La recherche de glucose et de corps cétoniques dans les urines (sucre +, acétone +) fait le diagnostic et l'hospitalisation est immédiate. C'est le principal mode de découverte du diabète de type 1.

Le diabète est connu

On retrouve souvent une cause déclenchant (infection, grossesse). L'analyse systématique des urines révèle la présence de corps cétoniques conjointement à une glycosurie et une glycémie capillaire élevée. A ce stade, le patient peut intervenir lui-même en injectant de l'insuline rapide par voie sous-cutanée, 5 à 10 unités selon l'importance de la cétose, et recontrôler sa glycémie et ses urines au bout de 4 heures. Mais si la cétose ne cède pas, s'il existe des troubles digestifs empêchant de s'hydrater, une intervention médicale et l'hospitalisation sont nécessaires.

24.1.3.2 L'acidocétose confirmée : le « coma » acidocétosique

Le malade n'est parfois vu qu'à ce stade et le tableau clinique est inquiétant :

- *Déshydratation globale* clinique avec hypotension artérielle
- *Fièvre*, pouvant être d'origine infectieuse (cause déclenchante) ou seulement liée à la déshydratation.
- *Polypnée superficielle* due à la compensation respiratoire de l'acidose métabolique, parfois véritable dyspnée de Kussmaul en quatre temps.
- *Odeur acétonique de l'haleine* (odeur de pomme).
- *Troubles de la conscience* d'intensité variable, pouvant aller jusqu'au coma, calme, profond, sans signe de localisation neurologique, sans signe de Babinski.
- *Troubles digestifs*, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée pouvant égarer le diagnostic et aggravant la déshydratation.
- Douleurs musculaires voire crampes, liées à l'acidose métabolique

24.1.3.3 Examens complémentaires en présence d'un tableau clinique d'acidocétose

Ils doivent être pratiqués *en urgence* +++ :

- *Recherche de sucre et d'acétone dans les urines* : sucre 4 croix, acétone 4 croix
- *Glycémie, Ionogramme, créatinine plasmatique, gaz du sang*, montrant :
 - Une élévation franche de la glycémie, mais habituellement non majeure
 - Une diminution de la réserve alcaline, diminution du pH (par définition inférieur à 7,2 en cas d'acidose confirmée), une hypocapnie sans hypoxie liée à l'hyperventilation.
 - Une kaliémie variable, dépendant du pH, mais *même en cas de normo ou d'hyperkaliémie il existe une déplétion potassique constante*.
 - Une natrémie également variable selon l'importance des pertes respectives en eau et en Na, selon le niveau de la glycémie, mais le *bilan sodé est toujours négatif*. Il faut tenir compte de l'hyperglycémie pour interpréter la natrémie (fausse hyponatrémie liée à la

- charge osmotique de l'hyperglycémie aiguë)
 - un trou anionique, comblé par les corps cétonique (normalement : $(Na + K) - (Cl + RA) - 17 < 3$)
 - une *élévation de l'urée et de la créatinine* fonction de la déshydratation (insuffisance rénale fonctionnelle)
- ECG à la recherche du retentissement cardiaque des modifications de la kaliémie ou d'une cause déclenchante (infarctus++)
- Recherche d'une cause déclenchante infectieuse (RX de thorax, gorge, pieds, ECBU).

24.1.3.4 Conduite à tenir devant une acido-cétose

Lorsque le tableau clinique est alarmant : déshydratation clinique, polypnée, glycosurie et cétonurie massives (3 à 4 croix de sucre et d'acétone), il ne faut pas attendre le résultat des examens complémentaires pour prendre les premières mesures : abord veineux et admission en *unité de soins intensifs*. Le traitement repose sur la réanimation hydroélectrolytique et l'apport d'insuline par voie veineuse

a. *Réanimation hydro électrolytique*

- Serum salé isotonique (sérum physiologique), 1 litre par heure durant les 2 à 3 premières heures (+ 0,5 litre de serum bicarbonaté isotonique, *seulement si le pH est < 7*). Puis sérum glucosé à 5 % + 4 g NaCl/l. La quantité globale de liquide apporté étant de 5 à 6 litres pour les 24 heures.
- **Apport de KCl +++**, **immédiat** (2 à 4 g/l mais pas plus de 2 g/h), même si la kaliémie est normale ou modérément élevée, sauf s'il existe des signes d'hyperkaliémie à l'ECG (l'apport sera alors reporté de 2 à 3 heures), en fonction de la surveillance ionique et électrocardiographique.

b. *Insulinothérapie*

- Insuline rapide par *perfusion IV continue au moyen d'une seringue électrique*. Après un bolus IVD de 10 d'insuline rapide, le débit est de l'ordre de 10U/heure *jusqu'à disparition de l'acétone (surveillance urines +++)*.
- Si l'on ne dispose pas d'une seringue électrique : bolus IVD de 10 U/heure jusqu'à disparition de l'acétone

(L'utilisation de très fortes doses d'insuline (bolus > 100 U) n'a pas d'intérêt et risquerait d'entraîner un œdème intra-cérébral et une hypokaliémie)

c. *Traitement de la cause déclenchante*

Essentiellement antibiothérapie si nécessaire dès les prélèvements bactériologiques effectués.

d. *Surveillance*

- Clinique : toutes les heures :
 - Fréquence respiratoire, pouls et PA, diurèse, conscience, état des bases pulmonaires
 - ECG
 - Glycosurie et cétonurie

- Glycémie capillaire toutes les heures, puis toutes les 2 heures
- Biologique :
 - ionogramme sanguin immédiat puis toutes les 3 heures au début,
 - gaz du sang répétés si acidose sévère au début
- e. **Mesures de réanimation générale en cas de coma (rare)**
 - Voie d'abord centrale
 - Surveillance ECG sous scope
 - Sondage urinaire
 - Vidange gastrique
 - Ventilation assistée
 - Prévention des thromboses veineuses par héparine de bas poids moléculaire

Ces mesures ne sont pas indiquées chez un malade conscient
- f. **Après la phase aiguë**
 - Passage à l'insulinothérapie sous cutanée, discontinu (une insuline intermédiaire matin et soir + injection d'insuline rapide avant chaque repas par exemple), ou continu par pompe sous cutanée. Ce relais sous-cutané se fera lorsqu'il n'y a plus d'acétone dans les urines.
 - Début (ou reprise) de l'éducation

24.2 Accidents hyperosmolaires

Le « coma » hyperosmolaire (le patient peut en fait être conscient) se définit par une osmolarité plasmatique > 350 mmol/L, une glycémie ≥ 6 g/l, théoriquement sans cétose ni acidose, mais une cétose modérée (traces à une croix) est possible.

Il s'agit d'une complication grave du diabète surtout de *type 2*, mortelle dans la moitié des cas, d'autant plus qu'elle atteint surtout les sujets âgés.

24.2.1 Physiopathologie

L'hyperglycémie considérable est responsable de l'hyperosmolarité sanguine, d'où diurèse osmotique et déshydratation. L'absence d'acidocétose peut être expliquée par la persistance d'une certaine insulinosécrétion endogène, insuffisante pour contrôler l'hyperglycémie, mais suffisante pour éviter la lipolyse et la production de corps cétoniques.

24.2.2 Circonstances

Le coma hyperosmolaire survient surtout chez des personnes âgées, diabétiques de type 2 connus ou ignorés, peu autonomes et incapables d'une réhydratation hydrique spontanée dès le début des troubles.

Toutes les causes de déshydratation peuvent favoriser sa survenue :

- Infection intercurrente, vomissements, diarrhée
- Traitement par diurétiques
- Intervention chirurgicale sans réanimation adéquate
- Démence, accidents vasculaires cérébraux et apports hydriques insuffisants
- Absorption massive de boissons sucrées pour étancher une soif (due au diabète...)
- Forte chaleur

Une corticothérapie a souvent aggravé ou déclenché l'hyperglycémie +++

24.2.3 Clinique et biologie

24.2.3.1 Phase de pré coma

Cette phase peut durer des jours ou des semaines et passer inaperçue pour un entourage peu attentif :

- Adynamie, détérioration des fonctions supérieures
- Polyurie (avec glycosurie massive si elle est recherchée)
- Perte de poids
- Glycémie très élevée, supérieure à 3 g/L (si elle est mesurée).

24.2.3.2 Phase de « coma » confirmé

A l'examen clinique :

- *Déshydratation majeure et globale* : intracellulaire (perte de poids, sécheresse des muqueuses, fièvre) et extracellulaire (pli cutané, orbites enfoncés, chute de la PA, voir choc).
- Obnubilation, agitation, ou coma profond
- Signes neurologiques parfois : crises convulsives focalisées ou généralisées
- glycémie capillaire au maximum de l'appareil (« hi » = high)
- bandelette urinaire : sucre +++++, acétone traces ou une seule croix

Examens complémentaires : glycémie, ionogramme sanguin, urée, créatinine, NFS, ECG, radio de thorax, ECBU

- Hyperglycémie considérable, > 6 g/L, pouvant atteindre 20 g/L

- Hyperosmolarité plasmatique (> 350 mosm/l).
Calcul de l'osmolarité : $(Na + K) \times 2 + \text{urée} + \text{glycémie}$
- Natrémie variable (elle est minimisée par l'hyperglycémie : fausse hyponatrémie qui ne reflète pas l'état d'hydratation intra-cellulaire, par appel d'eau du secteur intra vers le secteur extra lié à l'hyperglycémie aiguë) mais il existe en fait une déplétion globale en Na.
Le Calcul de la natrémie corrigée $[Na \text{ observée} + (\text{glycémie en mmole-5})/2]$ permet d'apprécier le degré de déshydratation intracellulaire
- Hémococoncentration : augmentation des protéides et de l'hématocrite
- Insuffisance rénale fonctionnelle avec élévation de la créatinine et de l'urée sanguine
- Foyer pulmonaire, infection urinaire...
- ECG : recherche de signes de dyskaliémie, ID

24.2.4 Traitement

a. *Mesures de réanimation générale*

- Le patient doit être placé en *unité de soins intensifs*, et en cas de coma ou lorsque la situation hémodynamique est mauvaise, des mesures appropriées sont nécessaires :
 - voie d'abord centrale
 - surveillance sous scope
 - liberté des voies aériennes supérieures et éventuellement ventilation assistée
 - vidange gastrique
 - sonde urinaire
- prévention des thromboses veineuses par héparine de bas poids moléculaire
- Soins de nursing+++ (matelas anti-escarre, soins de bouche, soins d'yeux, aérosols voire aspiration bronchique)

b. *Correction de la déshydratation*

Elle doit être prudente : la correction trop rapide de l'hyperosmolarité par des solutés hypotoniques entraîne un transfert de l'eau du secteur intravasculaire vers le secteur intracellulaire, risque d'aggraver le collapsus et d'entraîner une hyperhydratation intracellulaire. Réhydratation intra-veineuse :

- 1 litre en 1/2 heure
- 1 litre en 1 heure
- 1 litre en 2 heures
- puis 1 litre toutes les 3 heures

consistant en sérum physiologique à 9 ‰ pour les 3 premiers litres, puis Glucosé à 2,5 % ou sérum physiologique à 4,5 ‰ ultérieurement. Si hypotension : substituts du plasma.

Le chlorure de potassium (KCl) est apporté à partir du 3^{ème} litre de perfusion (2 g/l), et après résultat du ionogramme sanguin (sauf si oligo-anurie), sans dépasser 2 g/h.

c. *Insulinothérapie*

- De préférence insulinothérapie par infusion IV continue à la seringue électrique, de

l'ordre de 5 à 10 U/h

- Ou bolus intraveineux : 10 U toutes les heures ou 2 heures en fonction de la glycémie
- L'objectif est d'obtenir *des glycémies aux alentours de 2,5g/L* pour éviter la survenue d'un œdème cérébral. On passera à l'insuline rapide par voie sous-cutanée toutes les 4 heures quand la glycémie capillaire sera à 2.5 g/l (\neq de l'acido-cétose+++)

d. **Traitement de la cause déclenchante**

Infection intercurrente essentiellement

e. **Surveillance**

- Clinique : Pouls, pression artérielle, diurèse, état des bases pulmonaires (attention à l'œdème pulmonaire de surcharge), pression veineuse centrale, glycémies capillaires et ECG toutes les 2 heures.
- Biologique : ionogramme sanguin toutes les 2 heures.

f. **Pronostic**

Le coma hyperosmolaire est mortel dans la moitié des cas. Le pronostic dépend :

- Du délai de traitement,
- De la cause déclenchante (mauvais en cas d'accident vasculaire)
- De l'installation éventuelle de complications de décubitus

Une fois la phase aiguë passée, le patient redeviendra généralement non insulino-dépendant.

24.3 Accidents hypoglycémiques

Ils sont *iatrogènes* et dus à des erreurs thérapeutiques chez des patients traités par insuline ou sulfamides hypoglycémisants.

Les malaises hypoglycémiques chez le patient diabétique de type 1 sont très fréquents. Le patient doit apprendre à les reconnaître pour se resucrer. Ils sont acceptables en pleine journée à condition de ne pas être trop fréquents (2 à 3 par semaine au maximum). Par contre ils doivent être évités la nuit.

Chez le patient diabétique de type 2 les malaises sont secondaires à la prise de glinides ou de sulfamides hypoglycémisants. Les hypoglycémies dans ce dernier cas peuvent être prolongées et graves, voire mortelles sur certains terrains (alcoolisme, insuffisance rénale, insuffisance hépatocellulaire, dénutrition, grand âge). Elles doivent donc être évitées en diminuant ou en arrêtant ces médicaments.

24.3.1 Circonstances

L'hypoglycémie peut survenir chez le diabétique de type 1 traité par insuline, ou chez le diabétique de type 2 traité par insuline ou par sulfamides hypoglycémisants (Diamicon, Daonil, Glibénèse, Amarel) ou par glinides (Novonorm). En revanche, les biguanides (Stagid, glucophage), les thia-

zolidinediones (Avandia, Actos) ou les inhibiteurs d'alpha-glucosidase (Glucor, Médiator) ne provoquent pas habituellement d'hypoglycémies.

L'hypoglycémie sous insuline survient en cas de dose excessive d'insuline lente ou rapide, ou d'apport insuffisant de glucide pendant le repas ou avant une activité sportive, ou d'un délai trop long entre l'injection d'insuline rapide et le repas.

Les malaises hypoglycémiques sous sulfamides hypoglycémisants surviennent souvent en fin de journée (« coup de barre de 17h »). Ils peuvent être très prolongés ou à rebonds, en raison de la longue demi-vie de ces médicaments. L'effet des sulfamides peut être potentialisé par l'association à d'autres médicaments liés à l'albumine (les salicylés, la phénylbutazone, les AINS, les sulfamides diurétiques et antibactériens (Bactrim), les anticoagulants coumariniques, et les AVK, l'allopurinol (Zyloric), le clofibrate (Lipavlon), la cimétidine (Tagamet), le miconazole (Daktarin...). L'hypoglycémie sous glinides est plus rare car ces médicaments ont une durée d'action beaucoup plus courte que les sulfamides, et agissent sur la période post-prandiale. Mais une hypoglycémie peut survenir en cas de surdosage, ou si une prise du traitement n'est pas suivie d'un repas ou bien est suivie d'un repas contenant insuffisamment de glucides.

24.3.2 Symptômes

Ceux-ci sont de deux types :

- *les symptômes neurovégétatifs* liés à la stimulation du système nerveux autonome et survenant pour un seuil glycémique *aux alentours de 0.60 g/l* : mains moites, sueurs froides, pâleur des extrémités et du visage, tremblements des extrémités, tachycardie avec palpitations, plus rarement troubles du rythme, poussées hypertensives, crises d'angor chez les patients ayant une insuffisance coronarienne connue ou latente, nausées voire vomissements. Ces symptômes s'accompagnent d'asthénie et d'une sensation de faim intense.
- *les symptômes neuroglycopéniques*, liés à la souffrance du système nerveux central, dits neuroglycopéniques, survenant pour un seuil glycémique *inférieur à 0.50 g/l* : sensation de malaise avec asthénie importante, troubles de la concentration intellectuelle, sensation de dérobement des jambes, paresthésie des extrémités, céphalées, impressions vertigineuses, troubles psychiatriques, multiples et trompeurs (confusion aiguë, agitation, troubles de l'humeur et du comportement, état pseudo-ébrio...), troubles neurologiques sévères (crises convulsives généralisées ou localisées), troubles moteurs déficitaires, troubles visuels à type de diplopie ou de vision trouble.

En l'absence de resucrage le coma hypoglycémique peut survenir brutalement. Il s'accompagne d'une tachycardie, d'une respiration calme, de sueurs abondantes, de contractures et d'un syndrome pyramidal avec signes de Babinski bilatéral. Sa profondeur est variable.

24.3.3 Examens complémentaires

Le diagnostic d'hypoglycémie chez le diabétique traité est un diagnostic d'interrogatoire. Il ne nécessite pas d'explorations complémentaires. En présence d'un coma chez un diabétique traité, l'in-

jection de G30 % en IV doit être effectuée sans attendre aucun résultat.

24.3.4 Diagnostic différentiel

- Devant un malaise :
 - Malaise vagal : circonstances déclenchantes différentes, bradycardie, soulagé en position allongé
 - Crise d'angoisse : circonstances déclenchantes, présence de signes respiratoires (suffocation), de signes digestifs (douleur abdominale en barre, diarrhée...)
 - Angor : circonstances déclenchantes parfois semblables (effort), mais présence de douleur thoracique (mais pas toujours), non calmée par le resucrage. Importance de la glycémie capillaire au moment ou au décours du malaise. Mais devant tout malaise atypique chez un patient diabétique on doit évoquer une crise d'angor voire un infarctus du myocarde.
- Devant un coma :
 - Epilepsie essentielle.
 - Surtout : accident vasculaire cérébral. Le resucrage par voie intraveineuse est un excellent test diagnostique : le retour à une conscience normale est immédiat en cas de coma d'origine hypoglycémique.
 - Mais le coma hypoglycémique peut entraîner un AVC véritable.

24.3.5 Traitement

1. **Chez un patient conscient et capable de déglutir :**
 - arrêt de l'activité physique
 - apport immédiat de 15 g de glucose, soit :
 - 3 ou 4 morceaux de sucre, ou 12.5 cl de jus de fruit (ou coca non light), ou 2 cuillères à café de confiture, ou 30 g de pain
 - **après** ce 1^{er} resucrage : contrôle de la glycémie capillaire. Si la glycémie est inférieure à 0.40 g/l, cet apport glucidique doit être répété
 - * Si le patient est traité par sulfamides hypoglycémiantes :
 - arrêter ou diminuer la posologie de ce médicament. L'hypoglycémie sous sulfamides hypoglycémiantes ne doit pas faire partie du traitement. Sa présence oblige à modifier la thérapie, car le risque est la survenue d'un coma hypoglycémique sévère et très prolongé compte tenu de la demi-vie de ces médicaments.
 - * Si le patient est un diabétique de type 1 :
 - 2 ou 3 malaises par semaine sont tolérés s'ils surviennent le jour, sont clairement identifiés par le patient et correctement resucrés
 - si les malaises surviennent la nuit, ou sont non perçus, ou trop fréquents, ou insuffisamment ou trop resucrés, l'éducation doit être reprise et les doses d'insuline réévaluées.
2. **Chez un patient non conscient et/ou incapable de déglutir**

Quelle que soit la cause de l'hypoglycémie : une injection intraveineuse directe de 2 à 4 ampoules de glucosé hypertonique à 30 % (G30 %) doit entraîner le réveil rapide du patient.

Si l'insuline est la cause du coma on peut, à la place du G30 %, injecter une ampoule de glucagon par voie intramusculaire ou sous-cutanée et au besoin la répéter dix minutes après une 1^{ère} injection. Cette injection est faisable à domicile par l'entourage du patient qui doit avoir été éduqué à cette fin. Le réveil est moins rapide (5 à 10 minutes).

Si les sulfamides hypoglycémiantes sont la cause du coma, le glucagon est contre indiqué (stimule lui-même la sécrétion d'insuline !). Seule l'injection i.v. de glucose est permise. Elle sera suivie obligatoirement de la mise en place d'une perfusion de G10 % et de l'hospitalisation.

L'hospitalisation :

Dans tous les cas, s'il s'agit d'un diabétique traité par sulfamides avec coma, car l'hypoglycémie risque de réapparaître quelques heures après le traitement initial en raison de la durée d'action prolongée des sulfamides hypoglycémiantes. Il faut donc maintenir une perfusion de glucosé à 10 % pendant 24 à 48 heures en milieu hospitalier.

Par contre, la survenue d'un coma hypoglycémique chez un diabétique de type 1 n'entraîne pas automatiquement l'hospitalisation. Il peut rentrer chez lui à condition :

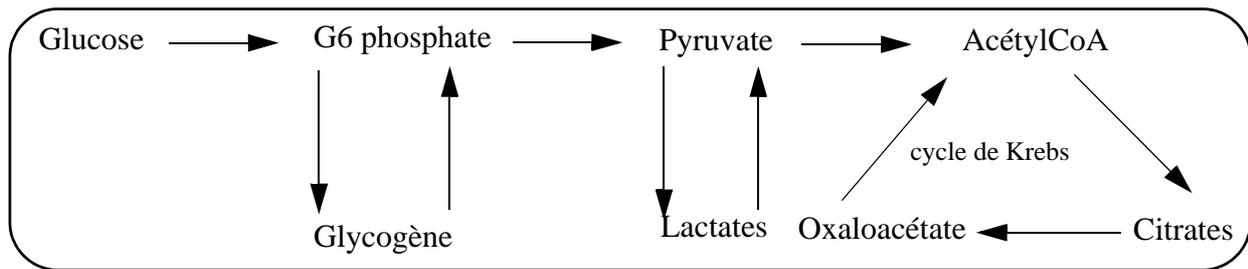
- d'avoir du sucre sur lui
- de ne présenter aucun déficit neurologique et cognitif
- de ne pas vivre seul, ne pas rentrer seul chez lui
- de posséder du glucagon et être entouré d'une personne qui saurait le lui injecter
- d'être bien éduqué sur la pratique de l'auto-surveillance glycémique
- de connaître l'erreur commise à l'origine de ce coma hypoglycémique
- de revoir rapidement son diabétologue

24.4 Acidose lactique

L'acidose lactique est un état d'acidose métabolique lié à la libération d'ions H⁺ par l'acide lactique. Il s'agit d'un accident rare, mais grave, mortel dans la moitié des cas et dû le plus souvent à la prescription inappropriée de biguanides.

24.4.1 Physiopathologie

Les lactates sont un sous produit normal de la glycolyse (schéma) et sont réutilisés par le foie pour la néoglucogénèse.



La lactacidémie peut s'élever du fait :

- D'une augmentation de la glycolyse (exercice musculaire intense, par ex)
- D'une diminution de l'élimination de lactates par le foie et le rein
- D'une hypoxie : le passage du pyruvate à l'acétylCo A est oxygène dépendant alors que les étapes précédentes se font en anaérobiose.

Les biguanides inhibent la néoglucogénèse à partir des lactates et pyruvates et peuvent donc être responsables d'hyperlactacidémie.

24.4.2 Circonstances

Chez le diabétique, les biguanides sont la première cause d'hyperlactacidémie. En fait, cet accident redoutable est rare. Le risque relatif a été estimé en Suisse à 0,07 pour la Metformine (plus important pour la Phenformine, retirée du commerce en France pour cette raison). La survenue d'acidose lactique sous Metformine résulte avant tout du non respect de ses contre indications : Insuffisances rénale et hépatique, hypoxies chroniques.

D'autres causes d'acidose lactique existent, et sont donc possibles chez le diabétique : hypoxies sévères, alcool, insuffisance hépatique notamment.

24.4.3 Clinique et biologie

24.4.3.1 Prodromes

Ils doivent attirer l'attention, faire arrêter immédiatement la metformine et mesurer la lactacidémie :

- Crampes, asthénie sévère
- Douleurs abdominales et thoraciques

24.4.3.2 Phase confirmée

Il existe des signes d'acidose métabolique :

- Hyperventilation
- Tachycardie
- Troubles de conscience plus ou moins importants
- Collapsus et troubles du rythme dus à l'acidose et à l'hyperkaliémie

La notion de diabète traité par biguanides fait suspecter le diagnostic qui est confirmé par la biologie :

- Acidose métabolique avec hyperkaliémie, diminution de la réserve alcaline et du pH sans cétose ; présence d'un trou anionique (comblé par l'acide lactique) ; lactacidémie très augmentée.

24.4.4 Traitement

Il doit être mené en *unité de soins intensifs* :

a. *Mesures de réanimation générale*

- Toujours pareil. Voir plus haut

b. *Correction de l'acidose*

- *Perfusions de serum bicarbonaté* à 2,7 %, qui apporte 300 mmol de bicarbonates par litre (des concentrations supérieures sont trop hypertoniques), mais une quantité trop importante de bicarbonates risque d'entraîner une surcharge en sodium et une baisse paradoxale du pH endocellulaire par augmentation de l'anhydrase carbonique et de la pCO₂. Aussi les quantités à apporter sont-elles modérées : 1000 mmol dans les 4 à 6 premières heures et le traitement surtout assuré par :
- *La dialyse* permettant à la fois d'éliminer l'acide lactique en excès, le biguanide responsable, et de contrôler la volémie.

c. *Autres mesures*

- Restauration hémodynamique par succédanés sanguins et vasodilatateurs (il existe une vasoconstriction périphérique)
- Insulinothérapie

24.4.5 Prévention +++

- Respect des contre indications des biguanides : insuffisance rénale, hépatique, hypoxie, sujet très âgé.
- Arrêt des biguanides avant un examen avec produit de contraste et 48h après (risque de néphropathie aux produits de contraste avec tubulopathie aiguë et insuffisance rénale entraînant une accumulation du biguanide), et de manière générale, avant toute procédure risquant d'entraîner une insuffisance rénale fonctionnelle (intervention par exemple).

Chapitre 25

Trouble de conscience chez un diabétique : conduite à tenir

Auteurs : F. Duron, A. Heurtier 2005

25.1 A faire conjointement

Examen clinique :

- Recherche signes évocateurs d'hypoglycémie : sueurs, tachycardie, crise convulsive
 - Etat de la conscience
 - Etat hémodynamique et ventilatoire (hyperventilation d'acidose métabolique ?), hydratation
 - Examen neurologique : Signes méningés, réflexe cutané plantaire, signes de localisation
- Interrogatoire de l'entourage sur les traitements suivis, en l'absence d'entourage recherche d'insuline, ou de la carte de diabétique dans les affaires.

Glycémie capillaire +++ (à confirmer si possible par glycémie veineuse, mais on ne l'attendra pas pour démarrer le traitement), d'où découlent les orientations diagnostiques. Mais si impossible d'effectuer une glycémie capillaire, injection immédiate de 50 ml de G30 % en IVD. C'est un véritable test diagnostic : réveil immédiat si le coma était d'origine hypoglycémique. Si pas d'amélioration de la conscience, rechercher une autre cause. Le bilan biologique et la glycémie capillaire faites ensuite, resteront interprétables pour rechercher les autres causes de coma.- Recherche de sucre et d'acétone dans les urines (sondage si nécessaire).

25.2 Orientation selon la glycémie

1. *La glycémie est basse : coma hypoglycémique. C'est la cause la plus fréquente+++.*
 - Notion de diabète traité par insuline ou sulfamides hypoglycémifiants

- Coma avec agitation, sueurs (voire crise comitiale) précédé de troubles du comportement
 - Attitude : injection IVD de 50 ml de Glucosé à 30 % (ou glucagon en IM ou en sous-cutané si diabète de type 1) et perfusion de serum glucosé à 10 %.
2. *La glycémie est modérément élevée : possibilité d'acido cétose*
- Notion de diabète de type 1
 - polypnée, odeur acétonique de l'haleine
 - Signes cliniques de déshydratation
 - Glycosurie et cétonurie massives
 - Attitude : prélèvements pour ionogramme sanguin, gaz du sang ; ECG ; Voie d'abord veineuse centrale avec flacon de serum salé isotonique, injection IVD de 10U d'insuline rapide, transfert en unité de soins intensifs (cf)
 - *Eliminer*
 - Acidose lactique : diabète de type 2 traité par biguanides, polypnée et signes d'acido-dose sans cétose
 - Acidocétose alcoolique : notion d'éthylisme chronique, tableau d'acidocétose mais la glycémie est $< 1,5$ g/l et la glycosurie modeste
3. *La glycémie est très élevée > 6 g/l : coma hyperosmolaire*
- Personne âgée, diabète de type 2
 - Signes majeurs de déshydratation, pas de polypnée
 - Absence de corps cétoniques dans les urines (la présence de faibles quantités d'acétone n'élimine pas)
 - Attitude : prélèvements pour iono, abord veineux central, serum salé isotonique, transfert en USI (cf)
4. *La glycémie est normale ou élevée, il n'y a pas de cétose*
- Chercher une autre cause : Accident cardiovasculaire ou neurologique, cause toxique, infectieuse
 - Mais savoir+++ qu'une autre cause de coma peut accompagner une acido-cétose ou une hyperosmolarité et en constituer le facteur déclenchant

Chapitre 26

Surveillance d'un diabétique (232)

Auteurs : F. Duron, A. Heurtier 2005

Deux aspects, que le patient soit de type 1 ou de type 2 :

- Surveillance de la qualité du contrôle métabolique
- Recherche répétée de complications

26.1 Tous les 3/4 mois

26.1.1 Equilibre du diabète

- Dosage de l'HbA1c+++ qui traduit l'équilibre moyen des glycémies sur les 3 derniers mois. Objectif : HbA1c < 7 % pour le type 1 ou 6,5 % pour le type 2.
- Interrogatoire (régime, activité physique, hypoglycémies)
- Analyse du carnet d'autosurveillance
- Le poids++ (surtout pour le type 2)
- Les glycémies au laboratoire sont inutiles chez les diabétiques pratiquant l'autosurveillance (sauf de temps à autre pour vérifier la fiabilité des glycémies capillaires)

26.1.2 Recherche clinique de complications

- Vasculaires :
 - Interrogatoire (angor ? claudication ?)
 - palpation et auscultation des artères périphériques
 - PA couché et debout
- Neurologiques

- recherche de troubles sensitifs subjectifs ou objectifs au niveau des membres inférieurs
- ROT
- PA couché et debout, FC, troubles digestifs, urinaires
- Etat des pieds++++ : callosités, maux perforants, mais aussi hygiène, infections, plaies
- Infectieuses
 - pieds, peau

26.2 Tous les ans

Au minimum, plus fréquent si anomalies.

(tous ces examens peuvent être groupés en une hospitalisation de jour, qui sera aussi utile pour reprendre l'éducation)

26.2.1 Les reins

- créatinine plasmatique, microalbuminurie des 24h, (protéinurie si microalb > 300 mg)

26.2.2 Les yeux

- FO, acuité visuelle, tension oculaire : examen annuel
- complété par *angiographie rétinienne (fréquence établie par l'ophtalmologiste)* :
 - systématique, même si le FO est normal, dès la découverte du diabète en cas de type 2 (le début réel ne peut être daté, examen de référence), ou après 5 ans d'évolution en cas de type 1 dont le début peut être daté
 - obligatoire en cas de découverte d'anomalies au FO

26.2.3 Les vaisseaux

- ECG de base
- Complété par épreuve d'effort (ou scintigraphie myocardique, ou l'échographie-dobutamine) si suspicion d'insuffisance coronaire ou FDR associés (artériopathie périphérique, microalbuminurie augmentée, tabagisme, ATCD familiaux, HTA, dyslipidémie).
- Echodoppler artériel seulement si anomalies cliniques

26.2.4 Les nerfs

- examen clinique : recherche annuelle d'une hypoesthésie plantaire. L'électromyogramme ne fait pas partie du bilan, et n'est demandé exceptionnellement qu'en cas de doute sur l'origine d'une neuropathie atypique.

26.2.5 Les infections

- ECBU
- dentiste
- consultation gynéco
- examen podologique à chaque consultation si neuropathie
- Radio de thorax uniquement si orientation

26.2.6 Les FDR

- Cholestérol, triglycérides, HDL cholestérol, LDL cholestérol

Glossaire

acromégalie

augmentation de la taille des extrémités (tête, mains, pieds)

acromicrie

diminution de la taille des extrémités

adrenal

surrénale en anglais. (du latin : ad renes = près du rein). D'où les termes adrénérquique, adrénaline, etc

adénomectomie

ablation d'un adénome

aménorrhée

absence de règles depuis > 6 mois

aménorrhée primaire

la patiente n'a jamais été réglée

aménorrhée secondaire

les règles ont disparu après un temps plus ou moins long de cycles plus ou moins normaux

anosmie

absence de perception des odeurs

athyréose

absence de thyroïde

axile

dans l'axe

boules de Bichat

boules de graisse situées sous les pommettes

calcitonine

hormone produite par les cellules parafolliculaires (cellules C) de la thyroïde. Intervient dans le métabolisme calcique surtout pendant la vie fœtale. Est hypocalcémisante à doses supraphysiologiques en augmentant la fixation osseuse du Ca (utilisée en thérapeutique)

cancer médullaire de la thyroïde (CMT)

cancer dérivé des cellules C. Appelé aussi cancer à stroma amyloïde (termes provenant de descriptions anatomopathologiques)

cardinal

terme ancien. Signifie : essentiel (les signes « cardinaux » du diabète)

chondrocalcinosé

calcification des cartilages articulaires

circadien

des 24 heures (de circum dies : autour du jour en latin)

colloïde

substance ressemblant à de la colle, synthétisée par les cellules vésiculaires thyroïdiennes et stockée dans la lumière des follicules. Contient de la thyroglobuline et les précurseurs des hormones thyroïdiennes

cellules folliculaires

= follicular cells = cellules vésiculaires thyroïdiennes (anglicisme)

chemosis

inflammation de la conjonctive. Signe de gravité de l'orbitopathie basedowienne

crétinisme

déficit intellectuel lié à une hypothyroïdie congénitale

corticosurréalome

= tumeur de la corticosurrénale. On sous entend habituellement sous ce terme une tumeur maligne

cosmétique

esthétique

cryptorchidie

les testicules sont restés intra abdominaux ou dans le canal inguinal

diaphragme sellaire

dure mère passant en pont au dessus de l'hypophyse (« tente » de l'hypophyse), percée d'un orifice laissant passer la tige pituitaire

dysovulation

ovulation anormale

dysthyroïdie

anomalie de la *fonction* thyroïdienne

dystrophie

anomalie de la *structure*

dexaméthasone

corticoïde de synthèse (dectancyl*, décadron*) ayant un fort pouvoir freinateur sur l'axe corticotrope et non dosé avec le cortisol

Diabetes Mellitus

diabète sucré en anglais (mellitus = sucre en latin)

IDDM= insulin dependent diabetes mellitus = DID

NIDDM= non insulin dependent diabetes mellitus = DNID

GDM = gestational diabetes mellitus = diabète gestationnel

DOCA, ou DOC

acétate de désoxycorticostérone : précurseur de l'aldostérone (à ne pas confondre avec le 11 désoxycortisol, ou composé S)

epinéphrine

adrénaline en anglais (du grec épi nephros : près du rein) norepinephrine = noradrénaline

eucortisolisme

la fonction glucocorticoïde est normale

euthyroïdie

la fonction thyroïdienne est normale

fludrocortisone

= 9?? fluorhydrocortisone : corticoïde de synthèse dérivé de l'hydrocortisone ayant un fort pouvoir minéralocorticoïde, mais ce n'est pas de l'aldostérone

fonctionnel

anomalie de la fonction d'un organe. Par opposition à « lésionnel » : l'organe est atteint dans sa structure

glossaire

dictionnaire donnant la signification de termes anciens ou peu connus

glycérhizine

produit contenu notamment dans la réglisse, bloquant l'activité de la 11 beta hydroxystéroïde deshydrogénase qui permet la conversion de cortisol en en cortisone

goitre

augmentation de la taille de la thyroïde (dire « goitre thyroïdien » est un pléonasme)

goitre plongeant

goitre descendant au dessous de la fourchette sternale

Graves' disease

= Maladie de Basedow en anglais

homéostasie

état d'équilibre

hydrocortisone

= cortisol

impubérisme

absence totale de puberté à un age où elle aurait dû normalement apparaître

incidentalome

tumeur découverte fortuitement (anglicisme : incidental = fortuit en anglais)

insuffisance thyroïdienne

insuffisance thyroïdienne d'origine hypothalamohypophysaire (dite aussi : « centrale », « secondaire »)

insuffisance thyroïdienne

insuffisance thyroïdienne d'origine thyroïdienne (dite aussi : « périphérique », « primaire »)

insuffisance gonadotrope

mêmes terminologies

insuffisance gonadique

mêmes terminologies

insuffisance corticotrope

mêmes terminologies

insuffisance surrénale

mêmes terminologies

macroglossie

grosse langue

macrosomie

gros fœtus (à terme, > 4kg)

mélanodermie

pigmentation brune de la peau

MIBG

Méta Iodo Benzyl Guanidine : produit capté par les cellules chromaffines

macroscélie

augmentation de la longueur des membres

métopirone

substance bloquant l'activité de la 11 hydroxylase et empêchant la synthèse du cortisol

microcancers, microadénomes

tumeurs mesurant moins de 10 mm

moniliase

mycose généralisée

monodéiodase

enzyme permettant la conversion de T4 en T3. Il en existe 3 types (I : foie, rein, thyroïde ; II : hypophyse ; III : placenta, cerveau)

morphotype

aspect morphologique

myxoedème

infiltration cutanéomuqueuse observée dans l'insuffisance thyroïdienne. Donne parfois son nom à la maladie

NEM

Néoplasie Endocrinienne Multiple (ou MEN : Multiple Endocrine Neoplasia)

nodule

tuméfaction, « boule »

nodule « chaud »

fixe plus l'isotope que le parenchyme sain en scintigraphie thyroïdienne

nodule « froid »

fixe moins l'isotope que le parenchyme sain en scintigraphie thyroïdienne

nyctémère, nycthémeral

des 24 heures. synonyme de circadien, mais étymologie grecque

octréotide

somatostatine de synthèse de 8 acides aminés (octo)

oligospermie

diminution du nombre des spermatozoïdes dans l'éjaculat.
(azoospermie= absence de spermatozoïdes)

OP'DDD

produit dérivé du DDT, toxique pour les surrénales (Mitotane*)

orchidomètre (de Prader)

sorte de boulier, permettant, par comparaison, d'évaluer approximativement le volume des testicules

ophtalmomètre (de Hertel)

appareil permettant de mesurer le degré de protrusion oculaire

opsiurie

retard à l'élimination de l'eau

péroxydase

principale enzyme intervenant dans la synthèse des hormones thyroïdiennes. Est très anti-génique

pituitaire

= hypophysaire. (pituitary en anglais) : glande sécrétant de « l'humeur » (pituite). Tige pituitaire : structure reliant l'hypothalamus à l'hypophyse

POMC

Pro Opio MelanoCortine : Pro hormone hypophysaire précurseur de l'ACTH, MSH, LPH, Endorphines

pseudohermaphrodisme

ambiguïté sexuelle. Il est *féminin* si le caryotype est XX, *masculin* si le caryotype est XY

PTH 1-84

PTH intacte native

PTHrp

PTH related peptide : PTH sécrétée par des tumeurs.

radio-iode

= iode 131

splanchnomégalie

gros viscères

strumite

thyroïdite survenant sur un goitre préexistant

Synacthène*

1-24 corticotrophine : ACTH de synthèse (SYNthétic ACTH)

thyrocytes

= cellules vésiculaires thyroïdiennes (follicular cells)

thyroïdite

Inflammation de la glande thyroïde. Elle peut être virale ou auto-immune

TBII

= Thyrotropin Binding Inhibiting Immunoglobuline : anticorps se fixant sur le récepteur de la TSH et empêchant la liaison (binding) de la TSH normale à ce récepteur

TSI

= Thyroid Stimulating Immunoglobulin : anticorps stimulant le récepteur de la TSH. Souvent assimilé aux TBII, mais les TBII peuvent être aussi bloquants.

vitiligo

maladie auto-immune due à des anticorps anti mélanocytes entraînant une dépigmentation de la peau en cartes de géographie.

virilisme

signes de virilisation chez une femme

Wolff - Chaikoff

chercheurs ayant décrit leur « effet » : blocage de l'organification de l'iode dans la cellule thyroïdienne en cas d'apport massif, puis échappement